

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2019

Šárka Čepeláková

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Význam a aplikace radioterapie u karcinomů žlučových cest

Šárka Čepeláková

Bakalářská práce

2019

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Šárka Čepeláková**
Osobní číslo: **Z16115**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Název tématu: **Význam a aplikace radioterapie u karcinomů žlučových cest**
Zadávající katedra: **Katedra klinických oborů**

Zásady pro vypracování:

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**

Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:


1. BARNEY, Brandon M. et al. Clinical outcomes and toxicity using Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma. *Radiation Oncology*. 2012, 7(3), 61-67. DOI: 10.1186/1748-717X-7-67.
2. HEZEL, Aram F. a Andrew X. ZHU. Systemic Therapy for Biliary Tract Cancers. *The Oncologist: Hepatobiliary*. 2008, 13(4), 415-423. DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0252.
3. RIZVI, S., & GORES, G. J. (2017). Emerging molecular therapeutic targets for cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*, 67(3), 632-644. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.026.
4. SHERLOCKOVÁ, Sheila a James DOOLEY. *Nemoci jater a žlučových cest*. 11. doplněné vydání. Hradec Králové: Vydavatelství Olga Čermáková, 2004. ISBN 80-86703-00-2.
5. VORLÍČEK, Jiří a Zdeněk ADAM. *Paliativní medicína*. Praha: Grada Publishing, 1998. ISBN 80-7169-437-1.

Vedoucí bakalářské práce: **MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.**

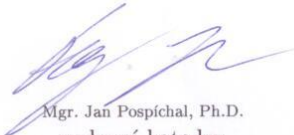
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **2. května 2019**


prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
děkan

L.S.


Mgr. Jan Pospíchal, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 4. března 2019

PROHLÁŠENÍ AUTORA

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 2.5.2019

Šárka Čepeláková

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala MUDr. Milanu Vošmikovi, Ph.D. za odborné vedení mé bakalářské práce, jeho trpělivost, rady a materiály, které mi poskytl.

Poděkování patří i mé rodině a přátelům, kteří mě podporovali po celou dobu studia.

ANOTACE

Bakalářská práce “Význam a aplikace radioterapie u karcinomů žlučových cest” je rozdělena na část teoretickou a praktickou. V teoretické části je uvedena charakteristika onemocnění, popsány jeho příznaky, diagnostika a možnosti léčby. Důraz je kladen na druhy radioterapie a jejich význam. Praktická část je zaměřena na jednotlivé kasuistiky pacientů s karcinomy žlučových cest.

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom žlučových cest, aplikace, radioterapie

TITLE

Importance and application of radiotherapy of bile duct carcinomas

ANNOTATION

The thesis “Importance and application of radiotherapy of bile duct carcinomas” is divided into theoretical and practical parts. In the theoretical part, there are stated characteristics of the disease, described its symptoms, diagnostic tools and treatment options. Emphasis is placed on types of radiotherapy and its importance. The practical part is focused on specific cases of patients with bile duct carcinomas.

KEYWORDS

bile duct carcinoma, application, radiotherapy

OBSAH

Úvod.....	14
1 Cíl práce.....	15
2 Teoretická část	16
2.1 Anatomie žlučových cest	16
2.2 Benigní nádory mimojaterních žlučových cest	16
2.3 Karcinomy žlučových cest	17
2.3.1 Epidemiologie	18
2.3.2 Příčiny onemocnění	20
2.3.3 Příznaky karcinomu žlučových cest	20
2.4 Stanovení diagnózy	21
2.4.1 Sonografie	21
2.4.2 Počítačová tomografie	22
2.4.3 Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie	22
2.4.4 Perkutánní transhepatální cholangiografie.....	23
2.5 TNM klasifikace.....	23
2.6 Léčebný postup	24
2.7 Léčebné modality karcinomů žlučových cest	24
2.7.1 Chirurgická léčba.....	25
2.7.2 Perkutánní transhepatická drenáž	25
2.7.3 Chemoterapie	25
2.7.4 Radioterapie	27
2.8 Postup léčby	28
2.8.1 Nádory intrahepatálních žlučových cest	28
2.8.2 Nádory extrahepatálních žlučových cest	28
2.8.3 Léčba relapsu onemocnění.....	29
2.9 Druhy radioterapie	29

2.9.1	Teleradioterapie	29
2.9.2	Brachyterapie	31
2.9.3	Stereotaktická radioterapie	32
2.10	Aplikace radioterapie.....	32
2.10.1	Cílové objemy.....	33
2.10.2	Frakcionace a dávka záření.....	33
2.10.3	Technika a plánování radioterapie	34
2.10.4	Paliativní radioterapie	35
3	Praktická část	36
3.1	Metodika praktické části	36
3.2	Výzkumné otázky.....	36
3.3	Kasuistika 1	37
3.4	Kasuistika 2.....	40
4	Diskuze	44
5	Závěr	47
6	Použitá literatura	48
7	Přílohy.....	51

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Časový vývoj hrubé incidence (Dušek, Mužík 2007)	18
Obrázek 2 Věková struktura pacientů (Dušek, Mužík 2007)	19
Obrázek 3 Incidence v České republice (Dušek, Mužík 2007)	19
Obrázek 4 Incidence ve světě (Dušek, Mužík 2007)	20
Obrázek 5 Isodózní IMRT plán pro pooperační ozáření karcinomu žlučníku na transverzálním řezu plánovacího CT	37
Obrázek 6 Isodózní IMRT plán pro pooperační ozáření karcinomu žlučníku na frontálním řezu plánovacího CT	38
Obrázek 7 Isodózní IMRT plán pro pooperační ozáření karcinomu žlučníku na sagitálním řezu plánovacího CT	38
Obrázek 8 3D vizualizace rozložení polí při IMRT plánu pooperačního ozáření karcinomu žlučníku.....	39
Obrázek 9 Isodózní IMRT plán pro pooperační ozáření karcinomu Vaterovy papily na transverzálním řezu plánovacího CT	41
Obrázek 10 Isodózní IMRT plán pro pooperační ozáření karcinomu Vaterovy papily na frontálním řezu plánovacího CT	41
Obrázek 11 Isodózní IMRT plán pro pooperační ozáření karcinomu Vaterovy papily na sagitálním řezu plánovacího CT	42
Obrázek 12 IMRT plán pro pooperační ozáření karcinomu Vaterovy papily na transverzálním řezu plánovacího CT. Zobrazena dávka 20 Gy a více, aby bylo zvládnutě šetření ledvin. ...	42
Obrázek 13 3D vizualizace rozložení polí při IMRT plánu pooperačního ozáření karcinomu Vaterovy papily.....	43

SEZNAM TABULEK V PŘÍLOZE

Tabulka 1 TNM klasifikace – karcinomy mimojaterních žlučových cest - perihilární (dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018).....51

Tabulka 2 Rozdělení do stadií – karcinomy mimojaterních žlučových cest - perihilární (dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018)
.....52

Tabulka 3 TNM klasifikace – karcinomy mimojaterních žlučových cest - distální (dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018).....52

Tabulka 4 Rozdělení do stadií – karcinom mimojaterních žlučových cest - distální (dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018).....53

Tabulka 5 TNM klasifikace – Vaterská papila (dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018).....54

Tabulka 6 Rozdělení do stadií – Vaterská papila (dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018).....55

Tabulka 7 Klasifikace dle Bismuth-Corlette - Klatskinův tumor (dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018).....56

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

3D-CRT = three dimensional conformal radiation therapy

4D-CT = four dimensional computed tomography

4D-CRT = four dimensional conformal radiation therapy

5-FU = 5-fluorouracil

AP = předozadní

ATB = antibiotika

Bq = Becquerel

ca = karcinom

cDDP = concurrent cisplatin

CT = computed tomography

CTV = clinical target volume

Cs = cesium

EBRT = external beam radiation therapy

ERCP = endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie

FN = fakultní nemocnice

GTV = gross tumor volume

Gy = Gray

HDR = high dose rate

IDUS = intraduktální endosonografie

IG-IMRT = image guided-intensity modulated radiation therapy

IGRT = image guided radiation therapy

IMRT = image guided radiation therapy

Ir = iridium

ITV = internal target volume

kol. = kolektiv

LDR = low dose rate

LL = laterolaterální

m² = metr čtvereční

MeV = mega elektronvolt

mg = miligram

ml = mililitr

MRCP = magnetic resonance cholangiopancreatography

např. = například

PA = zadopřední

PTC = perkutánní transhepatální cholangiografie

PTD = perkutánní transhepatická drenáž

PTV = planning target volume

R = resekce

RTG = rentgen

RT = radioterapie

SBRT = stereotactic body radiation therapy

TD = toleranční dávka

TNM = tumor, nodus, metastasis

TRT = teleradioterapie

tzv. = tak zvané

USG = ultrasonografie

ŽC = žlučové cesty

ÚVOD

Vybrala jsem si bakalářskou práci na téma “Význam a aplikace radioterapie karcinomů žlučových cest”.

Karcinomy žlučových cest jsou v České republice poměrně ojedinělým onemocněním, avšak jejich prognóza není příznivá. Incidence v roce 2016 klesla na méně než 4 pacienty na 100 tisíc obyvatel. Společně s incidencí klesá i mortalita.

Onemocnění přichází nejčastěji při rozvoji žloutenky, ta však patří mezi pozdní projevy. Většina pacientů nedosáhne 6 měsíců přežití, roční přežití všech nemocných je 15-20%, pětileté přežití potom pouze 2-3%.

Nejpříznivější formou léčby tohoto onemocnění je radikální chirurgická resekce R0 s lymfadenektomií, ta je však možná jen u 20-25% pacientů. Průměrná doba přežití u pacientů po resekci je 11-15 měsíců, i přesto, že se jedná o nemocné s méně pokročilou fází onemocnění.

Pozitivním pokrokem v léčbě karcinomů žlučových cest je zavedení metod zajišťujících derivaci žluči a to buď perkutánní cestou nebo transduodenálním přístupem.

Další možností je chemoterapie, či chemoterapie spojená s radioterapií. Kombinace těchto dvou metod (konkomitantní chemoradioterapie) je dnes slibnou aplikací paliativní léčby tohoto onemocnění.

Zevní radioterapie je používána výjimečně, jejím rizikem je možné ozáření rizikových orgánů. Častější metodou je brachyterapie, ta prodlužuje funkčnost drenážních systémů a také délku přežití pacientů.

Při obstrukci žlučových cest je nejdůležitější zajistit odtok žluči drenáží či stentem a to pomocí metod endoskopické retrográdní cholangiopankreatografie nebo perkutánní transhepatální drenáže.

Bakalářská práce je rozdělena na teoretickou část, ve které jsou popsány diagnostické metody, typy léčby, druhy a význam radioterapie. Praktická část se zabývá kasuistikami pacientů.

1 CÍL PRÁCE

Cílem bakalářské práce je seznámit s onemocněním karcinomy žlučových cest, jejich léčbou a to především s metodami radioterapie, jejich významem a vlastní aplikací.

Cílem praktické části je dokumentovat aplikaci radiační léčby pomocí kasuistik pacientů s tímto onemocněním.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Anatomie žlučových cest

Žlučové cesty (dále jen ŽC) jsou děleny na intrahepatické a extrahepatické neboli na část uvnitř jater a mimojaterní. Intrahepatické ŽC mají začátek ve žlučových kapilárách, dále pokračují přes interlobulární žlučovody až do porta hepatis. Extrahepatické ŽC začínají právě v porta hepatis jako ductus hepaticus dexter et sinister neboli vývod jaterní pravý a levý. Po jejich soutoku vzniká ductus hepaticus communis (společný vývod jaterní), který je dlouhý asi 2-4 cm. Ten se dále spojuje s ductus cysticus (vývodem žlučníku). Ductus choledochus (žlučovod) je uložen vpravo od arteria hepatica a před vena portae, je dlouhý asi 8 cm. Funkcí žlučovodu je odvod žluče do sestupné části duodena. Tam ústí společně s ductus Wirsungi (hlavním vývodem pankreatu na Vaterské papile) (Elišková, Naňka 2009, s.165-166).

2.2 Benigní nádory mimojaterních žlučových cest

Benigní neboli nezhoubné nádory jsou u žlučových cest diagnostikovány velice vzácně. Nemocného mohou ohrožovat tím, že svým růstem utlačují některou z důležitých orgánových struktur, avšak nešíří se dále do organismu a neprodukují další škodlivé látky. Jejich léčba je ve většině případů chirurgická (Kocáková 2017).

Obvykle jsou diagnostikovány až po operačním výkonu, a to až po projevení příznaků cholangitidy a biliární obstrukce. Jejich diagnostika je velice důležitá, jelikož odstranění benigního nádoru vede k vyléčení pacienta (Sherlocková 2001, s.648).

Papilom je benigní nádor, který vyčnívá do lumen společného žlučovodu. Vyskytuje se buď na více místech, anebo samostatně, může se maligně zvrhnout. Sekrece hlenu nádorem může způsobovat obstrukční cholangitidu (Sherlocková 2001, s.648).

Adenomyom je nádor, nacházející kdekoli ve žlučovém stromu. Je léčitelný pomocí resekce (Sherlocková 2001, s.648).

Fibrom je malý nádor, který způsobuje časně biliární obstrukci (Sherlocková 2001, s.648).

Nádor z granulárních buněk způsobuje cholestázu. Je třeba odlišit ho od cholangiokarcinomu. Je běžně léčitelný pomocí resekce (Sherlocková 2001, s.648).

2.3 Karcinomy žlučových cest

Karcinom žlučových cest (cholangiokarcinom) vzniká převážně ve sliznici jako adenokarcinom, který může dále prorůst až do okolních tkání a orgánů, jako například do jater, střev nebo slinivky břišní. Nádorové buňky se mohou dále šířit do lymfatických uzlin a mohou založit metastázy vzdálené, nejčastěji v plicích nebo játrech (Kocáková 2017).

Méně častější karcinomy ŽC se vyskytují ve formě karcinomu spinocelulárního, papilárního a světlobuněčného (Šlampa, Petera 2007, s.139).

Vznikat může v jakémkoli místě žlučového stromu, od malých intrahepatálních žlučovodů až po společný žlučovod (Sherlocková 2001, s.648).

Proto je klasifikován jako intra nebo extrahepatální a to na základě polohy nádoru ve žlučových cestách (Barney 2012, s.62).

Intrahepatální forma metastazuje a má špatnou prognózu, extrahepatální forma lokálně infiltruje, roste pomalu a pomalu metastazuje. Tumor proximální třetiny žlučových cest je nejčastější lokalizací v průběhu extrahepatálních cest (Skalický 2011, s.180).

Extrahepatální nádory jsou rozděleny na perihepatální (Klatskinův) a distální. Klatskinův tumor je nádor rostoucí v místě bifurkace žlučovodu (ductus choledochus). Dle míry postižení žlučovodů je dále dělen dle klasifikace Bismuth-Corletta (viz Příloha A) (Deoliveira, Schulick, Nimura et al. 2011, s. 1365). Tři typy Klatskinova tumoru jsou následující:

- I postižení společného hepatiku
- II postižení junkce
- IIIa postižení junkce a pravého hepatiku
- IIIb postižení junkce a levého hepatiku (Šlampa, Petera 2007, s.139).

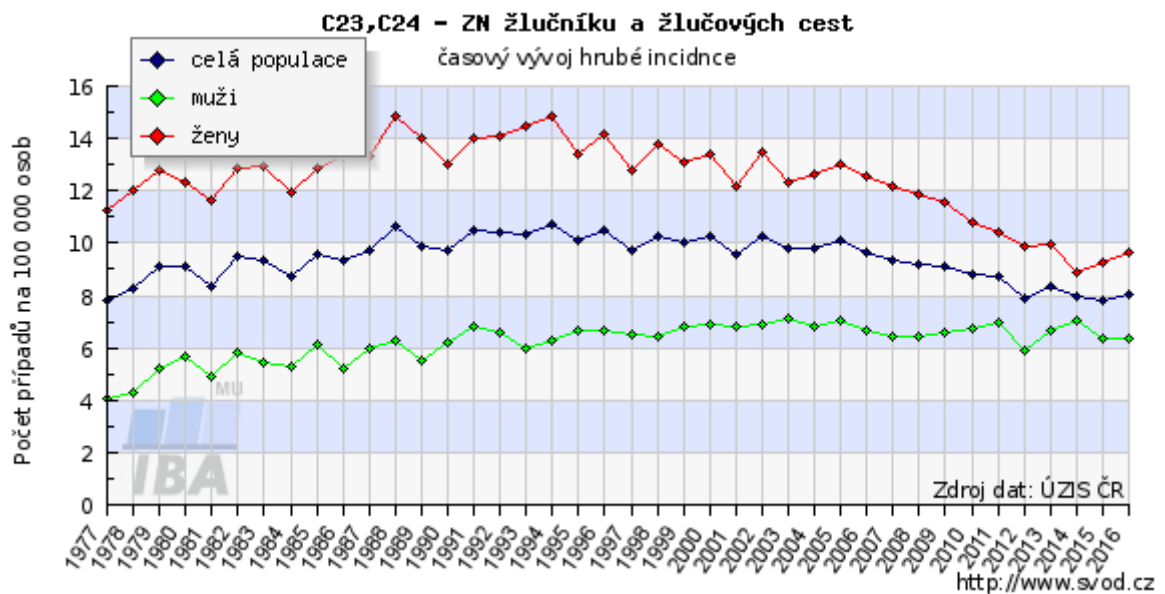
Karcinom Vaterovy papily (neboli ampulom) je poměrně vzácný druh ca ŽC, tvořící jen asi 1% všech nádorů gastrointestinálního traktu (Šlampa 2007, s.63).

Dle konkrétní diagnózy dělíme karcinomy na ca intrahepatálních žlučových cest (C 22.1), ca extrahepatálních žlučových cest (C 24), a ca Vaterovy papily (C 24.1) (Šlampa 2014, s.104).

2.3.1 Epidemiologie

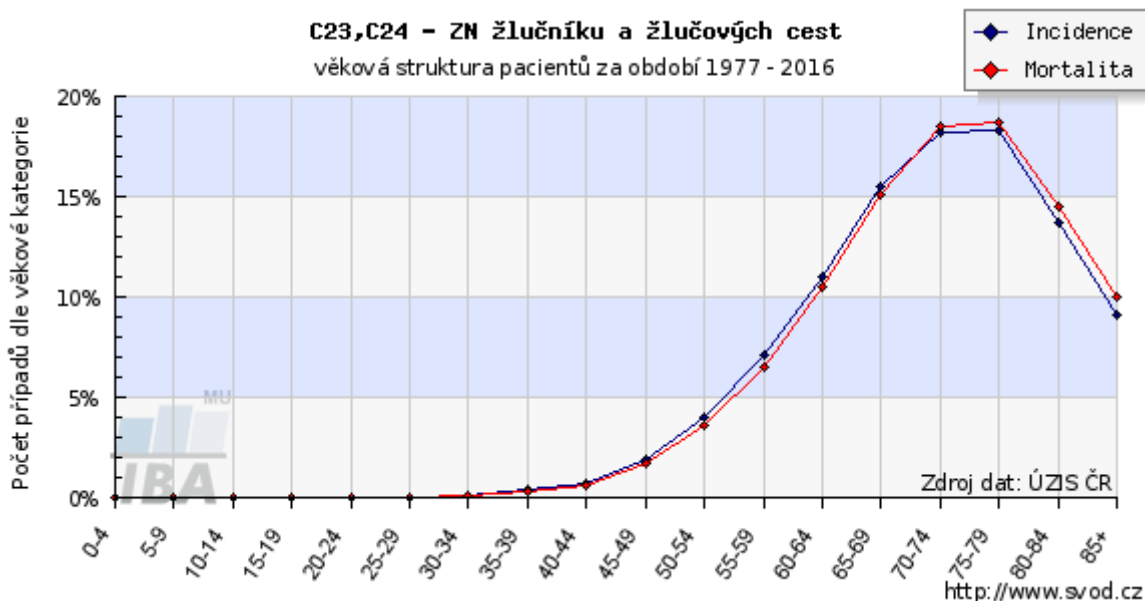
Zhoubné neboli maligní nádory žlučníku a žlučových cest jsou také velmi vzácným nádorovým onemocněním (Kocáková 2017).

Incidence i mortalita tohoto onemocnění klesá. V roce 2006 byla průměrná incidence 1 000 pacientů v České republice, v roce 2016 však o 200 méně, tedy 800 pacientů s danou diagnózou. Ženy bývají postiženy ca žlučových cest více než muži a pokles incidence se týká především žen (viz Obrázek 1).



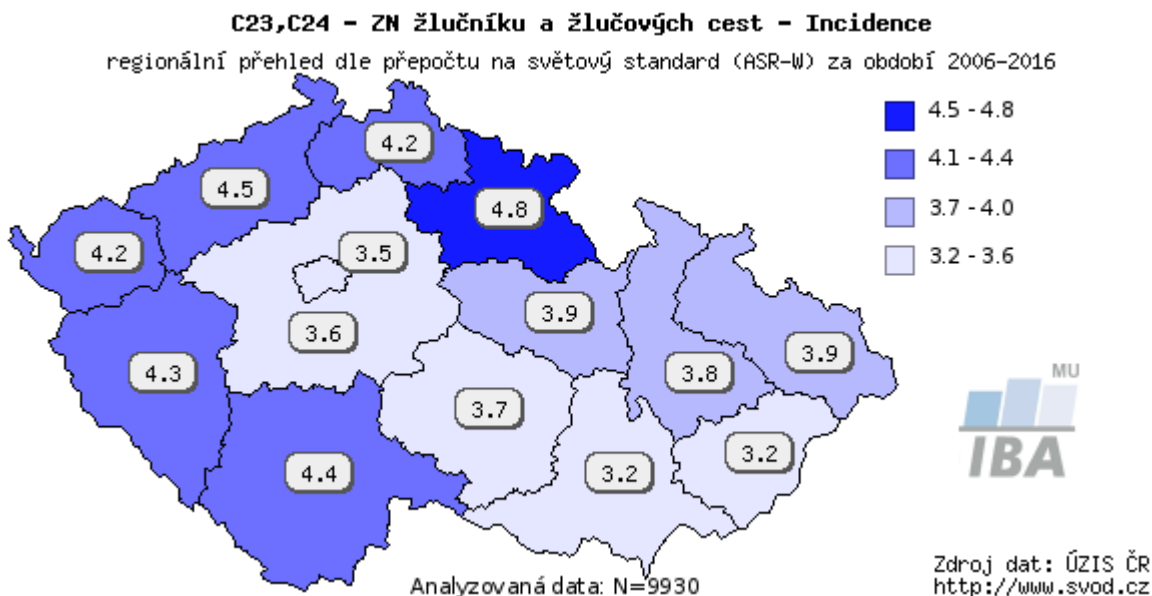
Obrázek 1 Časový vývoj hrubé incidence (Dušek, Mužik 2007)

Dle obrázku číslo 2, se karcinomy žlučových cest nejčastěji vyskytují u pacientů ve věku 70-79 let.



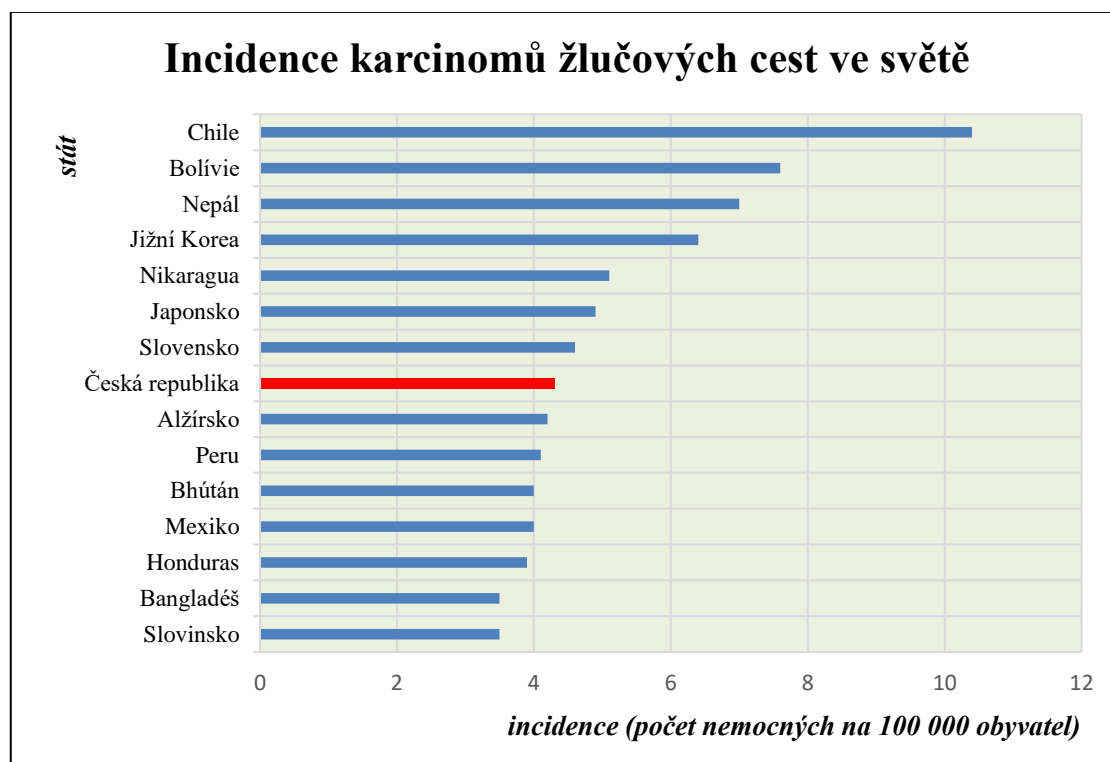
Obrázek 2 Věková struktura pacientů (Dušek, Mužík 2007)

Od roku 2006 do roku 2016 klesla incidence i v krajích České republiky. Nejvyšší počet pacientů s ca ŽC bylo zaznamenáno v pohraničních krajích (Královéhradecký, Liberecký, Jihočeský, Karlovarský a Plzeňský) a to v hodnotě vyšší než 4 pacienti na 100 000 obyvatel (viz Obrázek 3).



Obrázek 3 Incidence v České republice (Dušek, Mužík 2007)

Tomu odpovídá i pořadí naší země ve světě (viz Obrázek 4), kde se Česká republika nachází na 8. místě. Na prvním místě světového žebříčku je Chile, kde je průměrná incidence téměř 11 pacientů na 100 000 obyvatel. Dalšími zeměmi v pořadí jsou Bolívie, Nepál a Jižní Korea. Mezi země s nejnižší incidencí tohoto onemocnění patří Slovinsko, Bangladéš, či Honduras.



Obrázek 4 Incidence ve světě (Dušek, Mužík 2007)

2.3.2 Příčiny onemocnění

U třetiny pacientů s nádorem žlučníku byl zaznamenán výskyt žlučových kamenů, avšak příčina vzniku onemocnění stále není jasná (Kocáková 2017).

Pravděpodobnými příčinami jsou kancerogeny ze zevního prostředí a genetická zátěž. Mezi patologické stavy, které jsou spojovány s pravděpodobným výskytem karcinomů žlučových cest patří Caroliho choroba a sklerotizující cholangitida (Navrátil 2008, s.275-276).

2.3.3 Příznaky karcinomu žlučových cest

Jedním z nejdůležitějších příznaků karcinomů žlučových cest je žloutenka (ikterus). Ta může být způsobena zneprůchodněním žlučových cest. V závislosti na lokalitě nádoru a typu růstu

se může objevit relativně časně (u nádorů v distální části žlučovodu), ale bohužel se může projevit až při pokročilém karcinomu. Dalšími příznaky mohou být bolesti v podjaterní oblasti. Mohou se objevovat i horečky, a to v důsledku cholangitidy ve špatně drénovaných segmentech jater. Dalším popisovaným příznakem může být stříbřitě šedá stolice způsobená biliární obstrukcí s melénou. Obvyklým příznakem bývá nechutenství a hubnutí spojené s malnutricí, proto je velice důležitý anamnestický údaj o úbytku hmotnosti. Malnutrice obvykle zvyšuje riziko chirurgického zákroku (Adam, Vorlíček 2004, s.129-136).

2.4 Stanovení diagnózy

Mezi základní metody vyšetření žlučových cest patří sonografie. Rozlišení tumoru od chronických forem zánětu žlučníku bývá obtížné. K odhalení dilatace intrahepatických a extrahepatických žlučových cest napomáhá právě sonografie. K bližšímu průzkumu postižení žlučových cest se využívá cholangiografické vyšetření. Metodou volby je endoskopická retrográdní cholangio-pankreatikografie (ERCP), převážně u distálně uložených karcinomů. Při postižení horní etáže biliárního traktu je preferována perkutánní transhepatická cholangiografie. U pokročilejších postižení žlučníku má význam vyšetření pomocí CT (Adam, Vorlíček 2004, s.129-136).

2.4.1 Sonografie

První metodou volby vyšetření žlučníku je právě abdominální ultrazvuk. S jeho pomocí bývá odhaleno 90–95 % žlučových kamenů, tzv. cholecystolitiázy. Karcinom žlučníku se na ultrazvuku jeví jako hyperechogenní masa, která progreduje neostře do jaterní tkáně. Sonografie však není na prvním místě při vyšetření žlučových cest. Přínos má však při diagnóze kamenů v choledochu (Ehrmann 2008, s. 19-24).

Intrahepatální žlučovody nejsou zobrazitelné na ultrazvuku, mimo hlavní kmeny v blízkosti jaterního hilu. Pomocí ultrazvuku nelze rozlišit ductus hepaticus a ductus choledochus, mluvíme tedy o hepatocholedochu, jehož šířka bývá do 7 mm (Nekula 2005, s.100).

Doplňkovou metodou pro ultrazvuk je tzv. IDUS = intraduktální endosonografie, která se užívá v diagnostice chorob biliárních vývodů. Tato metoda dokáže rozlišit až 3 vrstvy stěny žlučového vývodu, dále je schopna rozlišit benigní stenózy od maligních a také se využívá ke stagingu a diagnostice cholangiogenního karcinomu. Stejně jako ostatní USG metody ani intraduktální sonografie neumožňuje histopatologickou diagnózu. Jedná se však o velmi

spolehlivou metodu při podezření na choledocholitiázu. V momentě, kdy diagnostické metody jako je ERCP, MRCP, nebo CT nepřinášejí dostatečné informace, se využívá metody IDUS (Oliverius 2005, s. 125-126).

2.4.2 Počítačová tomografie

Po provedení ultrazvuku a při podezření na tumor žlučových cest je pacientovi indikována počítačová tomografie (CT) vyšetření. To umožňuje přesnější posouzení rozsahu nádoru a postižení okolních struktur a tkání, což je velice důležité pro stanovení strategie léčby (Nekula 2005, s.102).

Při vyšetření žlučových cest pomocí CT je pacientovi aplikována intravenózně kontrastní látka. Pacientovi je indikováno kvůli provedení stagingu nádoru žlučových cest, dále kvůli přítomnosti krve ve žlučových cestách a také k zobrazení jejich dilatace (Hajer 2010, s.31-34).

2.4.3 Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie

Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP) je kombinované rentgenové a endoskopické vyšetření. Je prováděno nejen kvůli zobrazení žlučových cest, ale i k následné terapii, pokud je potřeba. Jedná se o miniinvazivní zákrok, který často nahrazuje náročnější břišní operace (Ehrmann 2008, s.19-24).

Při této metodě je pod skioskopickou kontrolou nasondována Vaterova papila a je nastříknut pankreatický vývod a žlučovody. Výkon je velice často spojován s následnou intervencí na ŽC (např. odstranění kamene, či zavedení stentu do choledochu) (Nekula, Chmelová 2005, s.84).

Náplň žlučovodu je prováděna pod skioskopickou kontrolou, při které jsou pořízeny snímky (Nekula 2005, s.100).

Principem ERCP je aplikace kontrastní látky retrográdně pomocí endoskopu. Je možné tak vyšetřit celý žlučový systém (tzv. cholangiografie). Nejčastější indikace k vyšetření jsou: rozšířené žlučové cesty, obstrukční ikterus a jeho léčba, laboratorní cholestáza, akutní zánět žlučových cest a akutní biliární pankreatitida (Beroušková 2001, s.46).

2.4.4 Perkutánní transhepatální cholangiografie

Perkutánní transhepatální cholangiografie (PTC) je metoda užívající se při vyšetření při choledocholitiáze, zánětlivých strukturách, po cholecystektomii nebo při nádorech slinivky či žlučovodů.

PTC je indikován u zhoubné obstrukce, kdy není možné provést ERCP nebo když nelze překonat zúžení standardní endoskopickou metodou nebo také v případě opakované manipulace ve žlučovodech (Petrtýl 2010, s.16).

Na PTC navazuje PTD neboli perkutánní transhepatální drenáž žlučových cest, nebo další terapeutické výkony (Nekula 2005, s.101).

2.5 TNM klasifikace

Jedná se o rozdělení zhoubných nádorů do anatomických stádií (neboli staging), které napomáhá při plánování léčby a při hodnocení léčebných výsledků, poskytuje údaje o prognóze onemocnění a přispívá k výzkumu zhoubných nádorů (viz Příloha A) (Novák 2011, s.17).

Tato klasifikace je užívána pouze pro nádory. Jejich diagnóza musí být ověřena histologicky (Šlampa, Petera 2007, s.139).

Základní vstupní vyšetření musí zahrnovat anamnézu, laboratorní hematologické a biochemické vyšetření, fyzikální vyšetření. Je vhodné provést i funkční vyšetření ledvin před zahájením radioterapie (Šlampa 2014, s.105).

Aktuálně je v České republice platná TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, vydaná Ústavem zdravotnických informací v Praze.

TNM klasifikace je rozdílná pro jednotlivé sublokality:

Játra - intrahepatální žlučové cesty: Klasifikační systém se používá pro intrahepatální cholangiogenní karcinom (cholangiocelulární karcinom) a kombinovaný hepatocelulární karcinom a cholangiogenní karcinom (smíšený hepatocelulární a cholangiocelulární karcinom).

Žlučník: Klasifikace se používá pouze pro karcinomy žlučníku a ductus cysticus. Onemocnění by mělo být histologicky ověřeno.

Mimojaterní žlučové cesty - perihilární: Klasifikace se používá pro karcinomy mimojaterních žlučových cest perihilární lokalizace (Klatskinův tumor). Jsou zde zahrnuty levý, pravý a společný ductus hepaticus.

Mimojaterní žlučové cesty - distální: Klasifikace se používá pro karcinomy mimojaterních žlučových cest distálně od vyústění ductus cysticus. Karcinom oblasti ductus cysticus je zahrnut pod nádory žlučníku.

Vaterova papila: Klasifikace se používá pouze pro karcinomy. Onemocnění by mělo být histologicky ověřeno (Priester 2019).

TNM klasifikace je podrobně uvedena v příloze.

2.6 Léčebný postup

Léčba jednotlivých pacientů s karcinomy žlučových cest vyplývá z lokalizace nádoru, jeho rozsahu (TNM klasifikace, stádium), komplikací (útlak žlučových cest apod.), celkovým stavem pacienta a jeho vedlejšími nemocemi. Postup ve Fakultní nemocnici Hradec Králové se řídí léčebným standardem Kliniky onkologie a radioterapie a Komplexního onkologického centra Fakultní nemocnice Hradec Králové, který je připraven v souladu s národními i mezinárodními doporučeními pro léčbu těchto malignit. Přes poměrně jasná doporučení ovšem tento dokument zdůrazňuje nutnost mezioborového přístupu a stanovení léčebného postupu v rámci týmu, který zahrnuje minimálně následující odbornosti: gastroenterolog, radiolog, klinický a radiační onkolog, chirurg a patolog.

2.7 Léčebné modality karcinomů žlučových cest

Postup léčby závisí na umístění postižení, na přítomnosti obstrukční žloutenky, která je způsobena uzavřením žlučových cest či překážkou (nádozem nebo žlučovým kamenem). Právě obstrukční žloutenku je třeba řešit v první řadě, jelikož ohrožuje nemocného nejvíce. Teprve poté je možné se zabývat vlastní léčbou onemocnění.

Podle mezinárodně platných doporučení je nejčastější chirurgická léčba, pokud nádor nelze léčit operabilní cestou, či se u onemocnění vyskytují metastázy, je možné volit chemoterapii či radioterapii (Kocáková 2017).

2.7.1 Chirurgická léčba

Základním cílem chirurgické léčby je odstranění tumoru a obnovení drenáže žluči. Odstranění tumoru se provádí pomocí radikální resekce (= úplné odstranění). Radikální odstranění zhoubného ložiska je obvykle jedinou možností úspěšné léčby, avšak většina nádorů žlučových cest je v době diagnózy bohužel inoperabilní (Hoch 2011, s.88-105).

Radikální resekce cholangiokarcinomu je možná pouze u 20 % pacientů, a to z více důvodů. Buď je odstranění neproveditelné, pacient má metastazující onemocnění nebo je ve špatném fyzickém stavu (Singhal 2005, s.60, Hezel 2008 s.417).

Radikálně operováno je však pouhých 25% případů (Šlampa 2007, s.63).

Rozsah chirurgického výkonu závisí na provedení předoperačního stagingu, tedy prorůstání nádoru do okolních orgánů, lokálního šíření a přítomnosti metastáz. Neméně důležitou součástí indikace chirurgické léčby jsou výsledky zobrazovacích a laboratorních vyšetření (Hoch 2011, s.88-105).

2.7.2 Perkutánní transhepatická drenáž

Nejčastější indikací perkutánní transhepatické drenáže (PTD) jsou zhoubné nádory žlučových cest a podjaterní krajiny, kdy výkon pacientovi sice neprodlouží život, ale zlepšuje jeho kvalitu, tj. má pouze paliativní význam. Perkutánní transhepatická drenáž je cílený výkon ke zprůchodnění žlučových cest. Provádí se v případě, kdy chirurgický zákrok nebo endoskopická drenáž není možná.

Dělí se na PTD zevní drenáž a PTD vnitřní drenáž.

Navazující výkon po zavedení stentů bývá často brachyterapie, což je ozařování pacienta přes žlučové cesty. Záření a jeho působení může zabránit nefunkčnosti drénu nebo zpomalit onemocnění (Skalický, 2011, s.180).

2.7.3 Chemoterapie

Současná chemoterapie nezlepšuje přežití nemocných s nádory žlučových cest. Tumor žlučových cest je vzácným typem, na který různé kombinace cytostatik mají malé účinky. Tumory jsou pomocí chemoterapie špatně léčitelné, a proto se musí rozhodovat, zda pro konkrétního

nemocného je nasazení léčby vhodné. Nežádoucí účinky mnohdy zatěžují nemocného více než jeho základní onemocnění (Vorlíček, 1998, s.260).

Jelikož jde o vzácný typ nádoru, stále není dostatečně vyhodnocena efektivita různých kombinací cytostatik. Aplikace chemoterapie může způsobit četné nežádoucí účinky, které mohou převážit nad prospěchem z nasazené cytostatické léčby (Kocáková 2017).

Jako cytostatikum je nejčastěji využíván 5-fluorouracil (5-FU) v kombinaci s leukovorinem, cisplatinou a gemcitabinem (Vyzula, 2016, s.180).

Pokud je 5-FU podáván ve formě kontinuální infuze, je doporučeno implantovat před léčbou žilní port (Priester 2019).

Chemoterapie bývá aplikována současně s ozářením (konkomitantní chemoterapie), po ozáření (adjuvantní chemoterapie) nebo před ozářením (neoadjuvantní chemoterapie) (Šlampa, Petera 2007, s.48).

Konkomitantní chemoterapie při radioterapii

Je využíván kontinuální 5-fluorouracil a to 200 mg/m²/den pomocí infuze po dobu radioterapie. Kombinace chemoterapie a radioterapie zlepšuje výsledky léčby (Priester 2019).

Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie je aplikována dle DeGramontova režimu – modifikace dle Andrého. První den je podán leukovorin 400 mg/m² a 5-FU 400 mg/m² jako bolus intravenózně, následuje podání 5-FU 2400 mg/m² na 46 hod. Opakování je prováděno každé 2 týdny.

Druhá možnost adjuvantní aplikace chemoterapie je pomocí gemcitabinu v monoterapii. Každý 1., 8. a 15. den je podán gemcitabin, a to v dávce 1000 mg/m² infuzí. Opakuje se každé čtyři týdny (Priester 2019).

Paliativní chemoterapie

Pro paliativní chemoterapii bývá využíván cDDP-gemcitabin a to v dávce 25 mg/m² cDDP a 1000 mg/m² gemcitabinu infuzí. Opakuje se jednou za čtyři týdny.

DeGramontův režim a gemcitabin v monoterapii jsou aplikovány stejným způsobem jako u adjuvantní chemoterapie (Priester 2019).

2.7.4 Radioterapie

Radioterapie (RT) je metoda využívající ionizující záření k léčbě nádorových i nenádorových onemocnění. Dle záměru léčby se dělí na kurativní, neboli radikální RT, jejímž cílem je likvidace nádoru a vyléčení pacienta a na paliativní RT, která vede ke zmírnění symptomů či ovlivnění lokální kontroly onemocnění (Šlampa, 2007, s.62-64).

Jako paliativní metoda léčby je užívána zevní radioterapie, a to buď samostatně, anebo v kombinaci s chemoterapií. Metoda, která nemá doprovodné nežádoucí účinky na sousední orgány, se nazývá brachyterapie, při které se k ozařování využívají drobné zdroje umístěné v těle pacienta. Je aplikována i s cílem zabránit zarůstání konce stentu tumorem (Petruželka 2003).

Radioterapie nepatří mezi často užívané metody léčby karcinomu ŽC. Přesto se využívá převážně v těchto případech:

Adjuvantní radioterapie: tzv. pooperační, slouží ke zničení drobných depozitů (ložisek), které nemohly být operačně odstraněny, nebo nejsou dostatečně viditelné.

Adjuvantní radioterapie však neprokázala po úplné resekcí karcinomu výrazné prodloužení života.

Neoadjuvantní radioterapie: tzv. předoperační, užívá se v případech, kdy je možné provedení resekce nádoru před operací. Provádí se ve snaze zmenšit oblast nádoru a usnadnit tak jeho operabilní odstranění.

Součást léčby: Radioterapie může být využita jako součást hlavní léčby, kdy není možno provést operační odstranění nádoru a v případech, kdy není nemoc rozšířena po celém těle. To může pacientovi pomoci v prodloužení života.

Paliativní radioterapie: provádí se v případech, kdy není možné dosáhnout úplného vyléčení pacienta, ale pouze utlumení symptomů nemoci (Šlampa 2007, s.63).

Existují dva hlavní typy radioterapie, a to teleradioterapie a brachyterapie.

Problematika radioterapie je blíže popsána v kapitole 2.9.

2.8 Postup léčby

2.8.1 Nádory intrahepatálních žlučových cest

Resekabilní onemocnění

První metodou volby je kompletní chirurgické odstranění tumoru. Úplné (radikální) odstranění nádoru, které je potvrzeno mikroskopickým vyšetřením je označováno jako R0 resekce. Po provedení R0 resekce je místo resekatu (odstraněného tumoru) sledováno. Monitorovány jsou negativní prognostické faktory, jako jsou perineurální a lymfovaskulární invaze nádoru. Perineurální invaze je případné šíření nádoru podél nervů, lymfovaskulární invaze je šíření nádoru lymfatickými uzlinami a jeho prorůstání do cév. Mezi další negativní prognostické faktory patří metastatické postižení spádových uzlin či tumor přesahující velikost 5 cm. V těchto případech je vhodné zvážit adjuvantní chemoterapii.

Nedáli se prokázat úplné odstranění nádoru a je patrný přesah nádoru přes resekcční okraj, nelze zákrok nazvat jako radikální a jedná se o resekci R1 či R2. V tomto případě je aplikována chemoradioterapie s konkomitantním podáním 5-FU a následná chemoterapie (Priester 2019).

Neresekabilní onemocnění

Existuje více příčin, kvůli kterým není možná radikální resekce tumoru ŽC. Jedná se o víceložiskové postižení jater, metastatické postižení uzlin v porta hepatis či o vzdálené metastázy.

Metodou je léčebná strategie s paliativním záměrem a to nejčastěji paliativní chemoterapie cDDP-gemcitabin, dále pak symptomatická léčba (Priester 2019).

2.8.2 Nádory extrahepatálních žlučových cest

Lokalizované onemocnění

U lokalizovaných nádorů je voleno kompletní chirurgické odstranění tumoru, přičemž rozsah chirurgického zákroku je dán lokalizací a rozsahem tumoru. U nádorů s klasifikací pT1 pN0 (R0) a pT2 pN0 (R0) je vhodné sledování pacienta. U pacientů s klasifikací nádoru pT3, pT4, dále pak u pN1 a R1 resekce je aplikována adjuvantní chemoradioterapie s konkomitantním podáním 5-FU a následná adjuvantní chemoterapie (Priester 2019).

Nereseekabilní onemocnění

Jedná se o tumory rozšiřující se prorůstáním do okolí, tumory postihující uzliny za porta hepatis a nádory způsobující vzdálené metastázy.

Metodou léčby je opět strategie s paliativním záměrem. Pokud je u pacienta přítomna obstrukce ŽC, je potřeba zajistit derivaci žluči a to pomocí ERCP zavedením stentu do žlučových cest, PTD drénu či chirurgického bypassu (viz kapitola Typy léčby). Dále bývá aplikována paliativní chemoterapie, chemoradioterapie (s podáním 5-FU), brachyterapie žlučových cest a symptomatická léčba (Priester 2019).

2.8.3 Léčba relapsu onemocnění

V případě relapsu neboli návratu onemocnění je většinou volen paliativní postup léčby, avšak s ohledem na rozsah nemoci, celkový stav pacienta a jeho předchozí léčbu. Operabilita recidivy onemocnění je velmi vzácná.

Dalšími možnostmi léčby jsou PTD drén, stent při obstrukci žlučových cest a zajištění derivace žluči, paliativní chemoterapie, brachyterapie ŽC, paliativní chemoradioterapie s konkomitantním 5-FU nebo symptomatická léčba (Priester 2019).

2.9 Druhy radioterapie

2.9.1 Teleradioterapie

Teleteradioterapie (TRT) neboli zevní terapie je metoda, při které je zdroj záření mimo tělo pacienta. Proniká tedy do ozařovaného ložiska přes kůži ozařovaného (Šlampa 2018).

Zdroj záření je většinou ve vzdálenosti 80-100 cm od těla pacienta, či od osy rotace ozařovacího přístroje (Hynková, Šlampa).

Základní přístroj, využívaný k zevní radioterapii je lineární urychlovač. Po dopadu urychlených elektronů na wolframový terčik vzniká vysokoenergetické fotonové záření. Svazek fotonů je tvarován pomocí clon kolimátoru. Energie fotonů se pohybuje mezi 6-20 MeV (Šlampa, Petera 2007, s.48).

Konformní radioterapie

Konformní radioterapie je technika, při které je ozářený objem přizpůsoben trojrozměrnému tvaru cíleného objemu, který je nepravidelný. Tato technika je nazývána 3D-CRT. Druhou technikou užívanou v radioterapii je tzv. 4D-CRT, která dbá na případné změny cílového objemu v čase, způsobené polohou pacienta, fyziologickými pohyby orgánů, dýcháním, které nastávají (Šlampa 2018). Technika 4D-CT je více popsána v kapitole 2.10.3.

Ve srovnání s konvenční 2D radioterapií má ty výhody, že lze ozářit cílový objem s minimálním okolním lemem, při němž nedochází k takovému zatížení a poškození okolních zdravých tkání. Je možné tak zvýšit dávku v cílových objemech (Hynková, Šlampa).

Pro správný postup ozáření pacienta je potřeba, aby ležel vždy ve stejné poloze jako při plánování ozařování. Odchytky způsobují nechtěné ozáření okolních struktur a bývají způsobeny např. náplní orgánů, změnou polohy či jen nepatrným pohybem. Proto je před nebo v průběhu ozařování je využívána technika radioterapie řízené obrazem (tzv. IGRT).

Radioterapie řízená obrazem

IGRT je moderní technika, která zajišťuje přesné zaměření svazků na ozařovači. V průběhu ozařování je poloha pacienta kontrolována pravidelným snímkováním a zjištění, jestli nedochází k významným odchylkám. Používají se RTG snímky prováděné přímo na ozařovači, nebo CT scany na novějších přístrojích. V případě odchylky je možná korekce značek zakreslených na pacientovi (Šlampa 2018).

Pomocí této technologie je umožněna přesnější definice PTV a dalších rizikových struktur.

Existuje více IGRT metod, využívajících zobrazovací postupy a technologie jako dvourozměrná, trojrozměrná či dle fyzikálního způsobu detekce (Šlampa 2014, s.27).

Radioterapie s modulovanou intenzitou

Další velice přínosnou metodou je tzv. radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), která je užívána v případě nepravidelně tvarovaného ozařovaného objemu. Ozařované pole je tedy tvarováno, dochází k modulaci intenzity svazku záření, čímž je zlepšena distribuce dávky (Šlampa 2018).

Jedná se o vyspělejší formu 3D-CRT. Pomocí této techniky je možné ozařovat geometricky složitější cílové objemy, často je využívána v případech, kdy je tumor v blízkosti kritických

struktur. IMRT radioterapie lze aplikovat, pokud je v cílovém objemu rozdílné rozložení dávky (tzv. nehomogenní distribuce). Umožňuje přesnou definici jednotlivých objemů a orgánů, cílené ozáření nádorového ložiska. Mírně odlišná je i příprava ozařovacího plánu, kdy je prováděna pomocí tzv. inverzního plánování. Při této metodě je stanoveno požadované pokrytí dávkou pro cílový objem, kritické orgány a jejich prioritu (Hynková, Šlampa).

Výhodami této metody jsou šetření zdravých okolních tkání a rozložení dávky v ozařovaném objemu (Šlampa 2018).

2.9.2 Brachyterapie

Brachyterapie žlučových cest je metoda, při které je do biliárního stentu zaveden zářič. Je často využívána v kombinaci se zevní radioterapií (TRT) (Vyzula 2016, s.181).

Mezi indikace brachyterapie patří zlepšení kvality života pacienta, či jeho prodloužení a prevence obstrukce stentu po jeho zavedení.

Při intraluminální brachyterapii je zaveden zářič Iridium 92, dávky se pohybují mezi 10,4 a 20 Gy. Bylo prokázáno, že kombinace těchto dvou typů léčby zvýšila dvouleté přežití u 10-20% pacientů (Singhal 2005, s.68, Rizvi 2017). K aplikaci této metody je používán vodící katetr o průměru 1,63 mm. Cílovým objemem je maligní stenóza, ke které je přidán lem o velikosti 10 mm a to směrem distálním i proximálním (Priester 2019).

Dávky se pohybují okolo 20 Gy ve 4 frakcích a to v kombinaci s teleterapií, při samostatné brachyterapii jsou dávky vyšší – 42 Gy v 6 frakcích (Priester 2019).

Tato metoda je využívána při výskytu maligních struktur žlučodů a to těch, které nejsou vhodné k resekci, ale mohou být kanylovány. Další indikací je prevence obstrukce stentu tumorem, při které je ozařována oblast zavedeného stentu žlučových cest. Využívány jsou dvě metody přístupu do žlučových cest, a to transduodenálním endoskopickým přístupem či perkutánní drenáží (Vyzula 2016, s.180-181).

Brachyterapie musí probíhat za sterilních podmínek, po jejím dokončení je drenáž propláchnuta fyziologickým roztokem (alespoň 50 ml). Po celou dobu zavedení biliární drenáže jsou nutné její pravidelné proplachy. V průběhu aplikace této metody je podávána ATB profylaxe, která snižuje riziko pooperačních infekčních komplikací (Priester 2019).

2.9.3 Stereotaktická radioterapie

Extrakraniální stereotaktická radioterapie (SBRT) je využívána k léčbě nádorových ložisek pomocí velice přesné aplikace vysokých dávek a to v malém počtu frakcí, většinou 1-5. Vysoké dávky záření jsou aplikovány do malého cílového objemu, kde dosahují maximálního letálního účinku. Tento způsob léčby je často řazen mezi paliativní typy léčby, avšak má i kurativní potenciál. Aplikovaná dávka záření bývá např. 3 x 18-20 Gy, 5 x 11-12 Gy nebo jednorázově 1 x 10-30 Gy, tudíž se pohybuje v řádech desítek Grayů (Šlampa 2018).

Při této metodě ozařování je překonána buněčná rezistence, a to díky přímému nekrotizujícímu účinku na buňku. Díky přesnému doručení dávky je umožněno ozáření v blízkosti radiosenzitivních orgánů, tedy tenkého střeva, ledvin a míchy. SBRT umožňuje používání malých bezpečnostních lemů, což zaručuje minimální poškození přilehajících zdravých tkání (Šlampa 2018).

SBRT je velice slibnou metodou léčby u pacientů s neresekovatelným či rekurentním cholangiokarcinomem. A to buď jako součást neoadjuvantní léčby nebo jako součást definitivní léčby pacientů, u kterých není možná transplantace (Sandler 2016, s.5).

U intrahepatálního a hilárního cholangiokarcinomu bývá aplikována střední dávka 30 Gy ve 3 frakcích nebo 40 Gy v 5 frakcích (Sandler 2016, s.4, Mahadevan 2015, s.1102, Hezel 2008, s.418).

2.10 Aplikace radioterapie

Limitujícím faktorem pro aplikaci radioterapie při léčbě karcinomu žlučových cest je těsná blízkost struktur citlivých na ozáření, jako jsou ledviny, játra a duodenum), proto je třeba aplikovat přiměřenou dávku záření. Nejčastější léčebnou kombinací je konformní radioterapie s aplikací cytostatik (infuze 5-fluorouracilu). Možným přínosem je kombinace zevní radioterapie s intraluminální HDR brachyterapií. Ta bývá aplikována v dávce 20-30 Gy a to v 5-6 frakcích. Pokud je aplikována samostatná intraluminální HDR brachyterapie, dávka je o něco vyšší (30-42 Gy) v 5-6 frakcích. Použití této metody výrazně zlepšuje kvalitu života pacienta a prodlužuje jeho život o několik měsíců (Šlampa 2007, s.63).

2.10.1 Cílové objemy

GTV (*Gross Tumor Volume*) neboli nádorový objem zobrazuje primární tumor a patologické uzliny. V okolí nádorového objemu se může onemocnění mikroskopicky šířit, což nelze zjistit známými diagnostickými metodami.

CTV (*Clinical Target Volume*) neboli klinický cílový objem vyjadřuje mikroskopické šíření nádoru. Je to tedy oblast GTV, svodná lymfatická oblast a lem o velikosti 1 cm okolo nádoru. Klinický cílový objem musí být stanoven před volbou strategie léčby a ozařovací techniky. V úvahu je třeba brát lokální invazivitu nádoru, jeho šíření do regionálních lymfatických uzlin. Okolo CTV je třeba přidat lem, kompenzující nepřesnosti způsobené změnou velikosti orgánů, pacienta, či pohyby ozařovaného.

ITV (*Internal Target Volume*) neboli vnitřní cílový objem představuje CTV oblast s přidaným lemem, který kompenzuje změnu velikosti, tvaru a pozice cílového objemu způsobené fyziologickými pohyby orgánů a dýcháním.

PTV (*Planning Target Volume*) neboli plánovací cílový objem zahrnuje tzv. pohyblivost tumoru zahrnující nepřesnosti při nastavení pacienta. Vyjadřuje oblast CTV + 1 cm lem. PTV může být velice podobné s CTV (Šlampa 2007, s. 63, Šlampa 2014, s.10).

TV (*Treated Volume*) neboli léčený objem je oblast obklopená izodózou, který je vhodná k dosažení léčebného záměru. Léčený objem musí obklopovat plánovací cílový objem (PTV), v opačném případě se snižuje pravděpodobnost kontroly nádoru a ozařovací plán musí být pozměněn (Šlampa 2014, s.11).

2.10.2 Frakcionace a dávka záření

Pomocí frakcionace dochází k přežití nenádorových tkání, které byly zasaženy při ozařování v ozařovaném objemu. Frakcionace je navržena dle frakcionačního schématu, aby dávka záření na nádorovou tkáň byla co možná největší, kdežto účinek na nenádorovou tkáň co nejmenší (Šlampa 2018).

U pacientů je prováděna standardní frakcionace, kdy dochází 5x týdně na ozáření o dávce 1,8-2,0 Gy. Celková dávka se pohybuje v rozmezí 40-45 Gy, je možné doplnit boost do celkové dávky 55 Gy (Šlampa 2007, s.63).

U aplikace brachyterapie je většinou aplikována dávka 5-7 Gy na frakci - samostatně v dávkách 30-42 Gy v 5-6 frakcích, v kombinaci se zevním ozářením do celkové dávky 20-30 Gy ve 4-6 frakcích (Šlampa 2014, s.112).

Pokud jsou použity moderní techniky ozařování jako jsou IMRT, IGRT, je možné navýšení dávky nad 50 Gy. Musí být však dodrženy toleranční dávky na kritické orgány (Priester 2019).

Před plánováním radioterapie je třeba znát kritické orgány a jejich toleranční dávky (TD). U karcinomů ŽC se jedná o játra, jejichž TD je 25-28 Gy, dále o ledviny (TD = 15-20 Gy), míchu (TD = 45 Gy) a tenké střevo (TD = 45-55 Gy) (Šlampa 2007, s.64).

2.10.3 Technika a plánování radioterapie

Při plánování může být pacient vyšetřen na CT s kontrastní látkou, která je aplikována intravenózně, nebo podána perorálně. Vyšetření s kontrastní látkou však není jedinou používanou metodou. Dále pacient podstoupí vyšetření na RTG simulátoru. Při samotném ozáření pacient leží na zádech v supinační poloze.

Dříve ozařování probíhalo kombinací čtyř polí (AP, PA, 2LL), tří polí s klíny nebo dvou protilehlých AP-PA polí (Šlampa 2007, s.64).

V dnešní době je nejvíce používána kombinace IGRT a IMRT, přičemž ozařovací plán je připraven na základě CT data z 4D-CT.

4D-CT

Při ozařování dochází ve stejném čase k fyziologickým pohybům, jako jsou plnění cév, pohyby trávicího ústrojí, pohyby srdce a k dýchacím pohybům. Pohyby těchto struktur v kombinaci s dýchacími pohyby mohou způsobovat artefakty na CT obrazu. Metoda 4D-CT sleduje pravidelné změny v souvislosti s dýcháním a zároveň poskytuje klasické trojrozměrné zobrazení na CT přístroji. Aby bylo zajištěno kompletní ozáření cílového objemu, objemy CTV musí být často rozšířeny na PTV.

4D-CT technologie nám umožňuje kromě trojrozměrného zobrazení orgánů v těle i informace o jejich pohybu v jednotlivých dechových fázích. Tato metoda je nejpoužívanější v podbrániční oblasti, kde se místo tumoru vlivem dýchání hýbe, což může způsobovat problémy při plánování léčby. Díky 4D-CT je možné přesné stanovení vnitřního cílového objemu (ITV),

a tím upřesnění a zmenšení plánovaného cílového objemu (PTV) (Ferda, Mírka, Baxa 2009, s.74, Malá 2013).

Pokud je rozsah pohybu cílového objemu v rámci dýchacího cyklu, pak je technologie 4D-CT základem pro tzv. respiratory gating technologii, používanou na lineárním urychlovači.

Respiratory gating technologie

Při této metodě je plastový kvádr s odrazkami umístěn na místo nadbříšku pacienta. Při nádechu a výdechu se kvádr pohybuje a je monitorován pomocí infračervené kamery, která je umístěna na příslušném ozařovacím stroji. Samotné ozařování je potom spuštěno jen v určité fázi dechového cyklu a to buď v nádechu, nebo ve výdechu. Díky této technologii je možné minimalizovat lem pro fyziologické pohyby CTV. Dochází tak k výraznému šetření okolních zdravých tkání a orgánů okolo PTV (Malá 2013).

2.10.4 Paliativní radioterapie

Cílem paliativní radioterapie s krátkodobým záměrem je odstranit či zmírnit symptomy nádorového onemocnění, jako jsou bolest, krvácení. Prodloužení života pacienta je považováno za sekundární cíl. Při paliativní radioterapii s dlouhodobým záměrem je hlavním cílem prodloužení přežití ozařovaného a to i u pokročilých maligních onemocnění, ovlivnění lokální kontroly onemocnění (Hynková, Šlampa).

Vhodnou metodou této léčby je použití samostatné intraluminální brachyterapie, nebo její kombinace se zevní radioterapií (Šlampa 2007, s.63).

Zevní ozáření bývá prováděno u inoperabilních nádorů a to dávkou 30-40 Gy (Šlampa 2007, s.64).

Pokud se u pacienta vyskytuje obstrukce ŽC, vhodnou metodou je intraluminální brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem a to buď cestou nazobiliální drenáže nebo perkutánní transhepatální drenáže (Šlampa, Petera 2007, s.142).

Podle anatomické lokalizace nádorové stenózy žlučových cest je volen typ drenáže (Šlampa 2014, s.112).

Dávka je volena individuálně, avšak většinou je to 7 Gy ve 2 frakcích (Priester 2019).

3 PRAKTICKÁ ČÁST

3.1 Metodika praktické části

Data použitá v praktické části této bakalářské práce byla získána od vedoucího práce. Získané údaje jsou zpracovány ve formě kasuistik dvou pacientů, jež prodělali léčbu v letech 2016-2019. Veškeré osobní údaje pacientů jsou anonymní, poskytnuty a publikovány se svolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosta pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie FN Hradec Králové.

3.2 Výzkumné otázky

Jaké je využití moderních metod radioterapie u karcinomů žlučových cest v praxi?

Jak je radioterapie karcinomu žlučových cest tolerována pacienty?

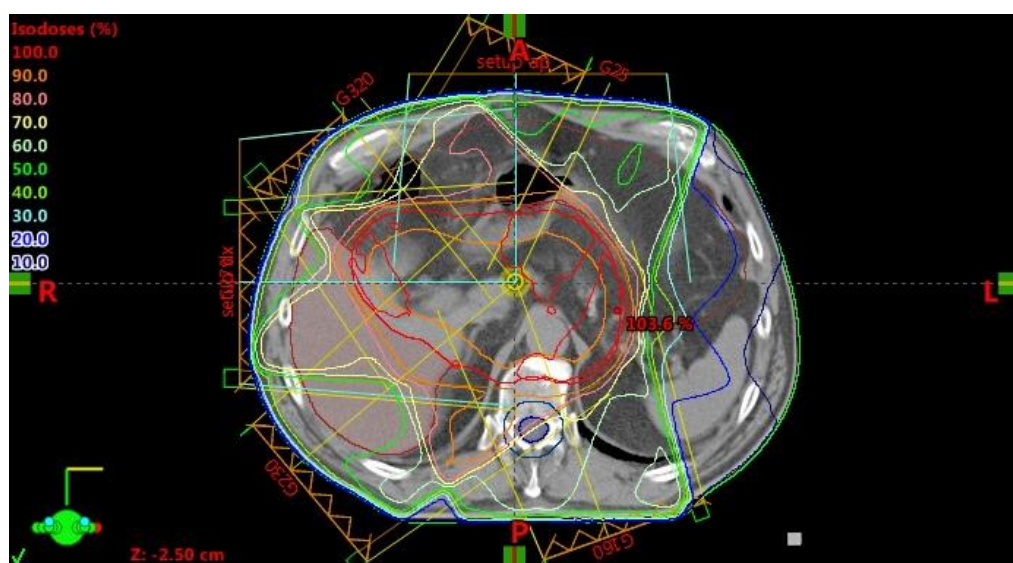
3.3 Kasuistika 1

V březnu 2016 byl na Kliniku onkologie a radioterapie FN Hradec Králové doporučen 65 letý pacient po operaci žlučníku – cholecystektomii pro cholelitiázu, kdy v histopatologickém nálezu byl popsán středně diferencovaný adenokarcinom žlučníku. Nádor prorůstal celou stěnou až na serózu. Nebylo možné se vyjádřit k okrajům resektátu, neboť žlučník byl chirurgem roztržený. Navíc patolog popsal perineurální šíření. Na základě histopatologického nálezu byl staging uzavřen jako pT3cN0M0. Reoperaci chirurg následně neindikoval, proto byl pacient doporučen k pooperační chemoradioterapii.

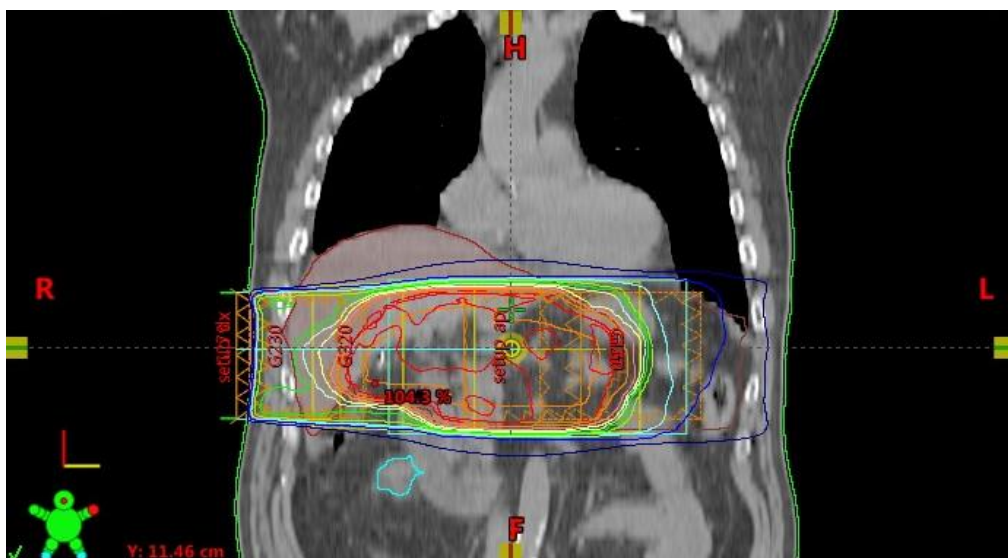
Z anamnestických údajů je vhodné zmínit vedlejší onemocnění pacienta, arteriální hypertenzi a diabetes mellitus na perorální léčbě.

Pacient absolvoval v dubnu až květnu 2016 pooperační chemoradioterapii. Radioterapie byla aplikována technikou IG-IMRT v dávce 45 Gy v 25 frakcích v 5 týdnech. Jako CTV bylo zakresleno lůžko žlučníku a spádové lymfatické uzliny a pro PTV byl přidán 1 cm lem. Vlastní isodózní plán je dokumentován na obrázcích.

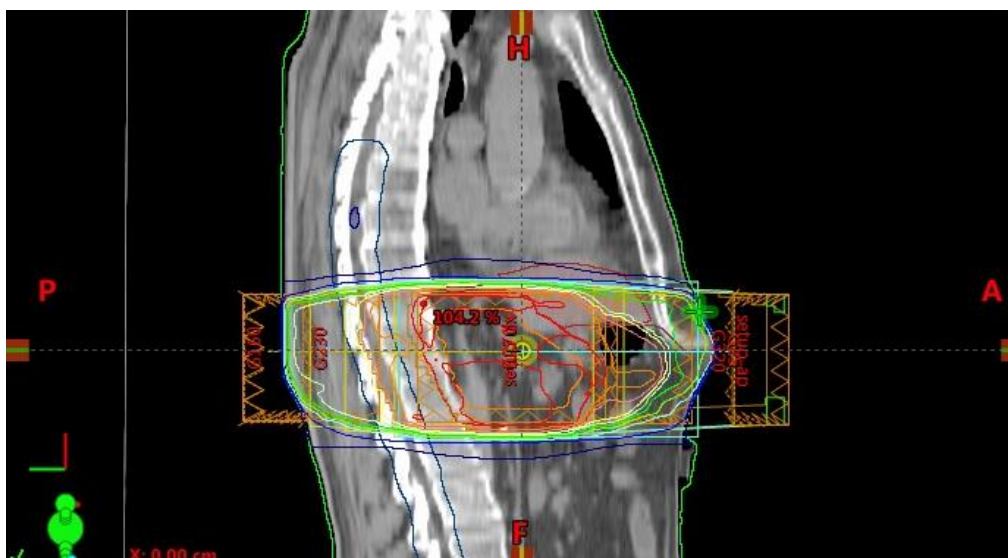
V září 2016 se u pacienta bohužel přes pooperační léčbu objevila lokální recidiva a současně rozsev po peritoneu. Byla zahájena paliativní chemoterapie ve složení cisplatina a gemcitabin. Pacient ovšem léčbu netoleroval a proto byla terapie ukončena. Pacient byl v preterminálním stavu předán k paliativní péči do místa bydliště.



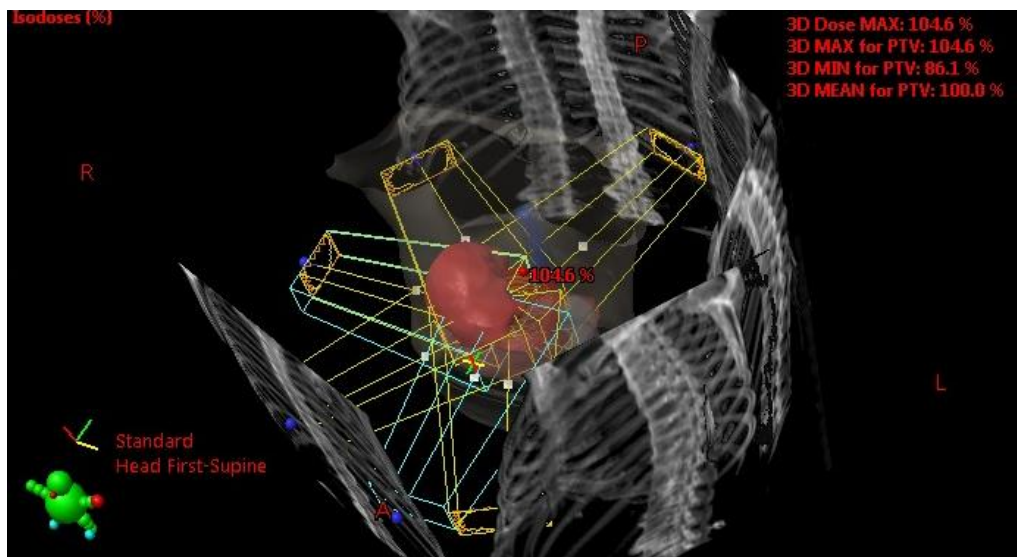
Obrázek 5 Isodózní IMRT plán pro pooperační ozáření karcinomu žlučníku na transverzálním řezu plánovacího CT



Obrázek 6 Isodózní IMRT plán pro pooperační ozáření karcinomu žlučníku na frontálním řezu plánovacího CT



Obrázek 7 Isodózní IMRT plán pro pooperační ozáření karcinomu žlučníku na sagitálním řezu plánovacího CT



Obrázek 8 3D vizualizace rozložení polí při IMRT plánu pooperačního ozáření karcinomu žlučníku

3.4 Kasuistika 2

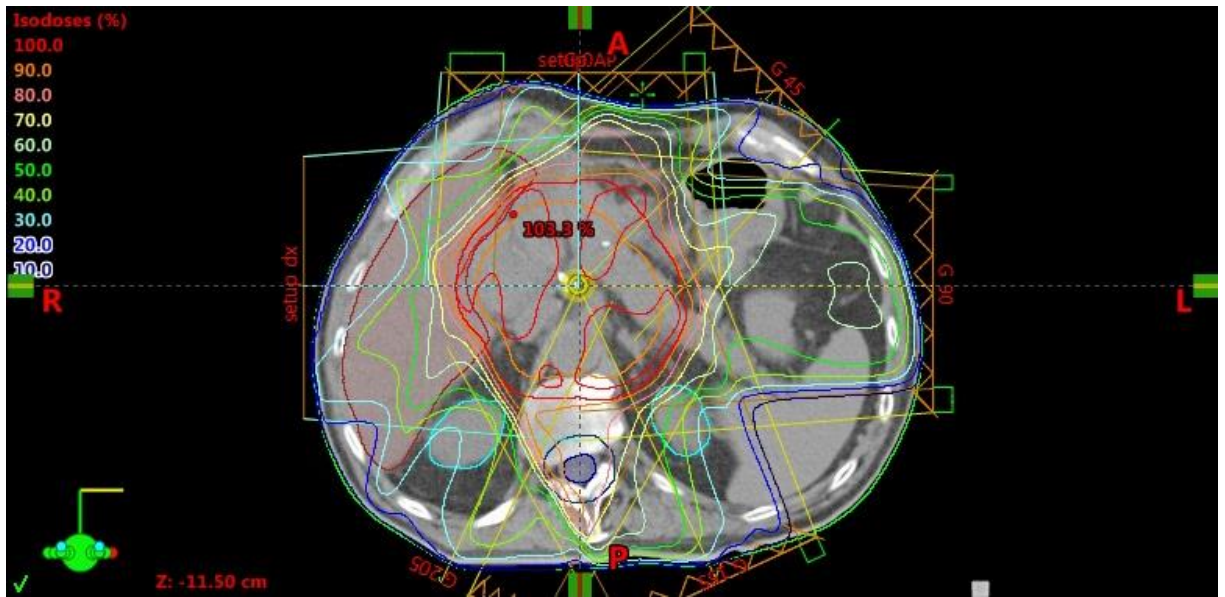
V srpnu 2016 byl na Kliniku onkologie a radioterapie FN Hradec Králové doporučen 74 letý pacient po parciální duodenopankreatektomii sec. Traverso-Longmire pro karcinom Vaterovy papily. Histologicky byl v preparátu popsán středně diferencovaný adenokarcinom prorůstající svalovinou Odiho svěrače až do stěny duodenální a směrem k pankreatu. Nádor se šířil v lymfatických šterbinách a mikroskopicky byl zachycen i ve třech lymfatických uzlinách. Resekční okraje byly popsány jako bez nádoru. Patologický staging byl pT4pN1M0.

Z anamnestických údajů je vhodné uvést benigní hyperplazii prostaty, vertebrogenní algický syndrom bederní páteře a stav po klíčkové encefalitidě v roce 2010.

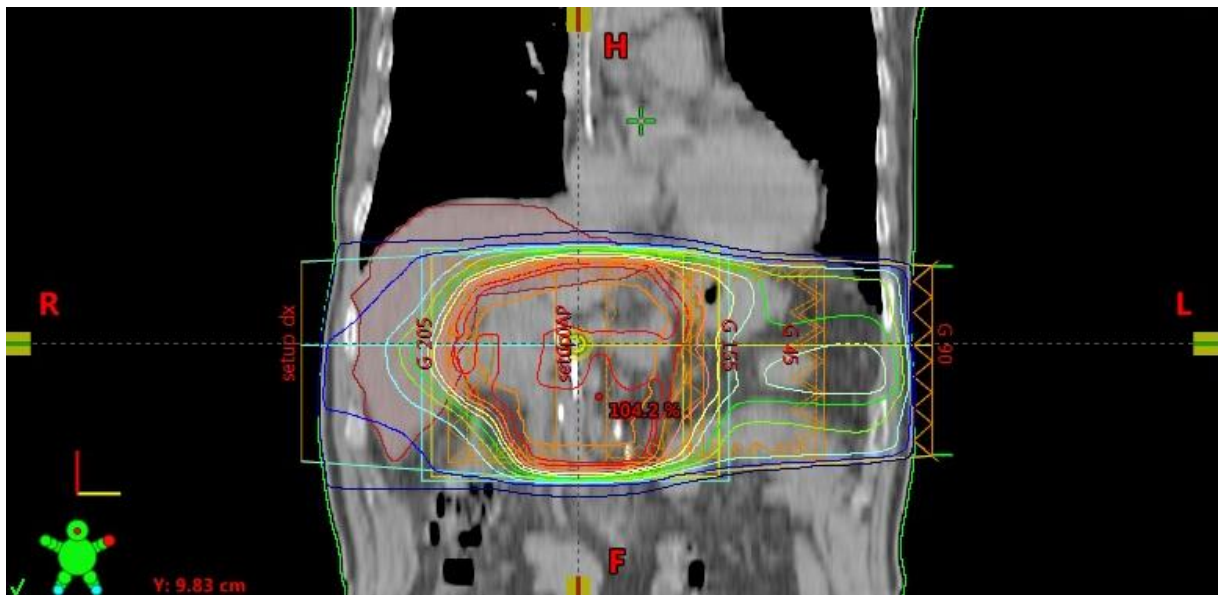
Pooperačně byl průběh hojení komplikován pankreatickou píštělí, která se naštěstí zhojila konzervativně.

Pacient byl naplánován a zahájil radioterapii s konkomitantním podáním 5-FU ve formě kontinuální infúze. Radioterapie byla aplikovaná technikou IG-IMRT v dávce 45 Gy v 25 frakcích v 5 týdnech (září-říjen 2016). Podobně jako v předchozí kasuistice bylo jako CTV zakresleno lůžko nádoru a spádové lymfatické uzliny a pro PTV byl přidán 1 cm lem. Vlastní isodózní plán je dokumentován na obrázcích.

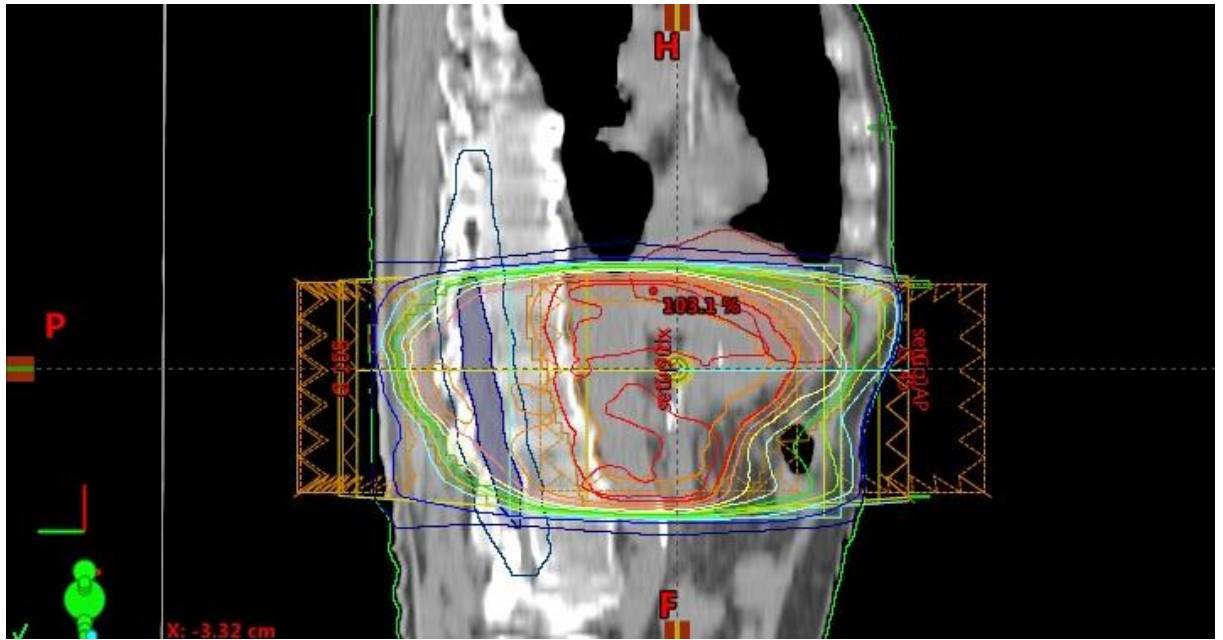
Léčbu zvládnul pacient bez komplikací. Následně byl pacient sledován a opakovaně vyšetřován zobrazovacími metodami bez nálezu relapsu. Poslední kontrola ve FN Hradec Králové proběhla v lednu 2019, pacient se cítil dobře a byl v dobré kondici při trvající remisi onemocnění.



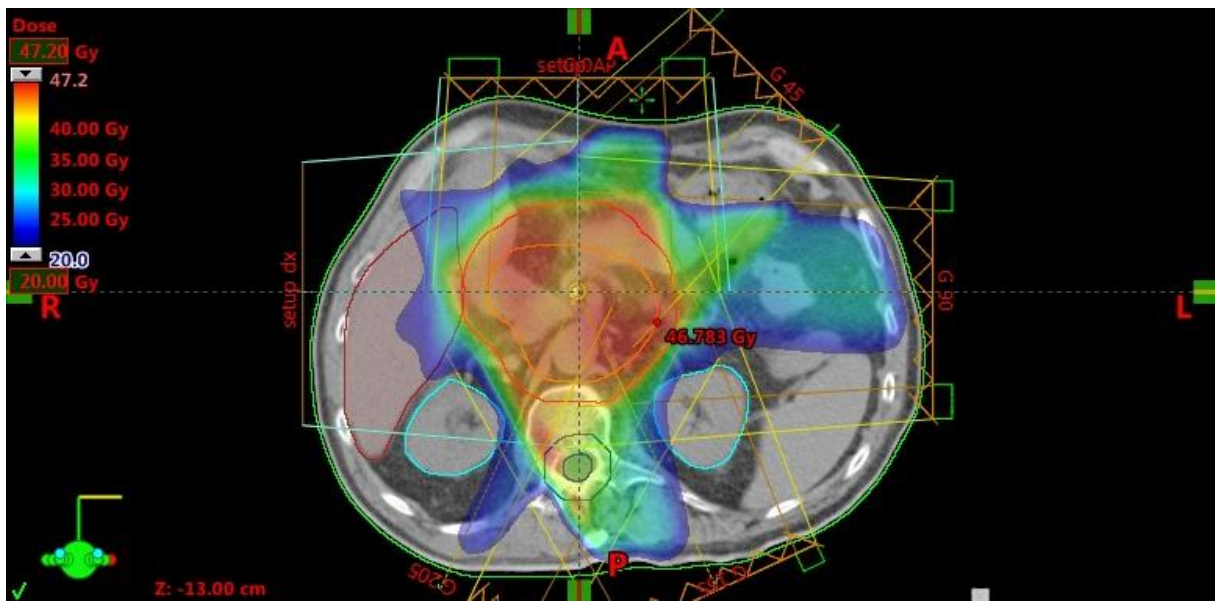
Obrázek 9 Isodózní IMRT plán pro pooperační ozáření karcinomu Vaterovy papily na transverzálním řezu plánovacího CT



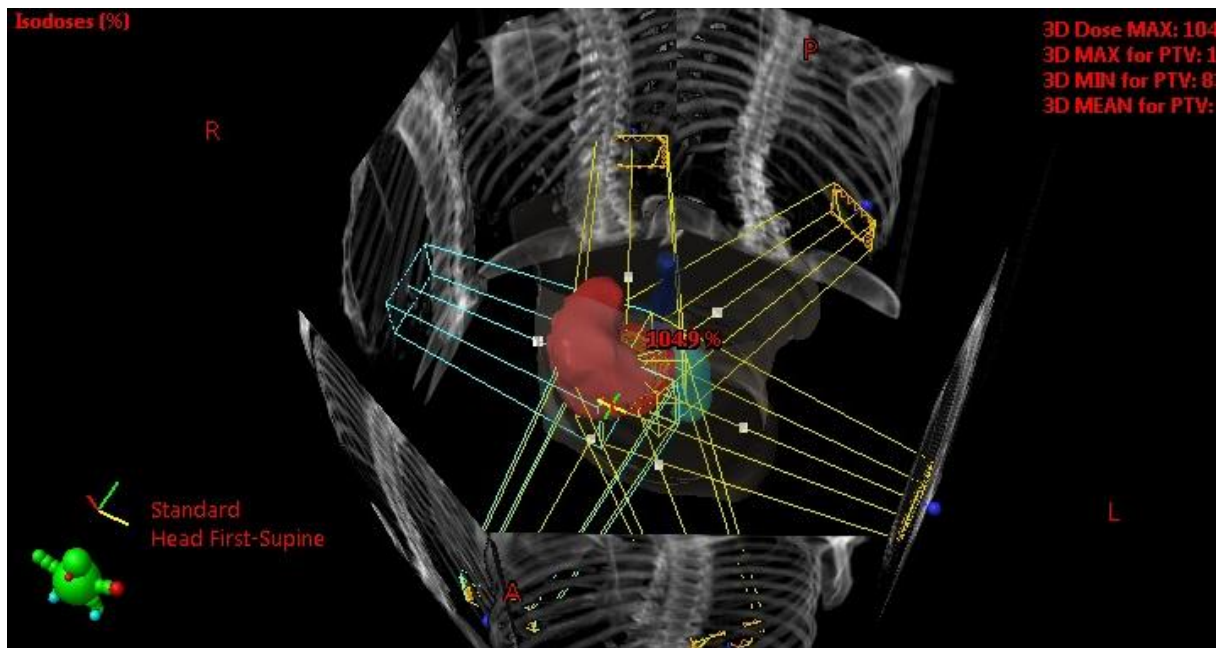
Obrázek 10 Isodózní IMRT plán pro pooperační ozáření karcinomu Vaterovy papily na frontálním řezu plánovacího CT



Obrázek 11 Isodózní IMRT plán pro pooperační ozáření karcinomu Vaterovy papily na sagitálním řezu plánovacího CT



Obrázek 12 IMRT plán pro pooperační ozáření karcinomu Vaterovy papily na transverzálním řezu plánovacího CT. Zobrazena dávka 20 Gy a více, aby bylo zvýrazněno šetření ledvin.



Obrázek 13 3D vizualizace rozložení polí při IMRT plánu pooperačního ozáření karcinomu Vaterovy papily¹

¹ Všechny uvedené kasuistiky a obrázky jsou poskytnuty a publikovány se svolením MUDr. Milana Vošmika, Ph.D., zástupce přednosty pro léčebnou péči Kliniky onkologie a radioterapie FN Hradec Králové.

4 DISKUZE

Cílem teoretické části této bakalářské práce bylo shrnout dostupné informace o onemocnění karcinomy žlučových cest, popsat jeho příčiny a příznaky. Dále se práce zabývá možnostmi diagnostiky karcinomů žlučových cest, rozebírá druhy léčby, a to zejména aplikaci radioterapie a její význam. Popsány jsou také moderní ozařovací techniky, frakcionační režimy a techniky ozařování.

Cílem praktické části bylo doložit výše uvedená fakta pomocí kasuistik dvou pacientů, přiblížit metody dané léčby a její úspěch.

První kasuistika uvádí pacienta ve věku 65 let, kterému byl diagnostikován středně diferencovaný adenokarcinom žlučníku. Jelikož chirurgem nebyla indikována chirurgická léčba (reoperace) po roztržení žlučníku, byla navržena pooperační chemoradioterapie. Tato metoda je užívána právě v případech, kdy u pacientů není vhodná chirurgická resekce nádoru. Karcinomy žlučníku a žlučových cest jsou operabilní pouze u 20-25% pacientů a to z těch důvodů, že onemocnění je zachyceno až v pozdní fázi, nebo operaci nedovoluje stav pacienta. Pacientovi byla provedena radioterapie pomocí techniky IG-IMRT. Tato technika patří mezi nejvyspělejší metody aplikace radioterapie, díky ní lze aplikovat plánovanou dávku do cílového objemu za současného šetření zdravých tkání a kritických orgánů, které jsou v okolí. Technika IG-IMRT umožňuje zlepšení dávkové distribuce, zlepšuje zaměrování svazku záření. To vše vede ke snižování nežádoucích účinků radioterapie, prodloužení života pacientů a jeho lepší kvalitě. Pokud je metoda IG-IMRT využita, je možné navýšení dávky záření nad 50 Gy, je však potřeba dbát na dodržení tolerančních dávek na okolní kritické orgány.

I přes aplikaci pooperační chemoradioterapie došlo u pacienta k recidivě onemocnění a jeho rozsevu po peritoneu, proto byla navržena léčba chemoterapií. Jak je zmíněno v teoretické části, při chemoterapii je využíván 5-fluorouracil v kombinaci s leukovorinem či cisplatina a gemcitabin. U uvedeného pacienta byla aplikována cisplatina a gemcitabin. Chemoterapie s sebou však přináší množství vedlejších nežádoucích účinků, jako jsou nevolnost, únava, poruchy krvevotby a jiné. Proto dochází k časté pacientově intoleranci tohoto typu léčby. V těchto případech bývá doporučena další forma radioterapie – paliativní. Cílem paliativní radioterapie je potlačení symptomů daného karcinomu nebo ovlivnění lokální kontroly onemocnění. Dalším důvodem aplikace paliativní radioterapie je zmírnění bolesti. Je tedy indikována převážně v případech, kde není možné úplné vyléčení pacienta.

Druhá kasuistika se zabývá 74 letým pacientem, který byl léčen pro adenokarcinom Vaterovy papily. Před zahájením plánování léčby je velice důležitá histologie a stanovení TNM klasifikace, která je pro karcinomy žlučových cest včetně Vaterovy papily uvedena v příloze. Pacientovi byla indikována pooperační konkomitantní chemoradioterapie neboli radioterapie s konkomitantním podáním 5-fluorouracilu. Radioterapie proběhla technikou IG-IMRT a to normofrakcionací – 45 Gy v 5 týdnech. V tomto případě proběhla léčba úspěšně bez následné recidivy onemocnění.

Obě kasuistiky obsahovaly indikaci pooperační chemoradioterapie. Přestože obě onemocnění byla přibližně stejně riziková, výsledky byly opačné. V prvním případě došlo k metastatickému onemocnění a pacient zemřel. Naopak v druhém případě, přestože se jednalo o pokročilejší onemocnění je nemocný více než dva roky po léčbě v remisi nemoci, byť je prognóza nadále nejistá. Tento fakt dokumentuje, že při indikaci léčby není známo, kdo z terapie bude profitovat a kdo nikoliv.

Novodobé technologie využívané při radioterapii karcinomů žlučových cest představují výrazný posun v léčbě pacientů.

Díky technice radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), která je považována za pokročilou formu konformní radioterapie, je možné dosáhnout lepší dávkové distribuce v cílovém objemu a to zejména v oblastech, kde je ložisko nepravidelného tvaru.

Díky metodě radioterapie řízené obrazem (IGRT) je možná lepší lokalizace cílových struktur a zpřesnění zaměření nádorového ložiska (PTV) před každou provedenou frakcí ozáření.

Velice důležitou moderní technikou je 4D-CT, která je velmi klíčová pro plánování radioterapie. Díky ní je možné znát pohyby jednotlivých struktur během dýchacího cyklu, znát další fyziologické pohyby tkání a orgánů. S technikou 4D-počítačové tomografie úzce souvisí i metoda respiratory gatingu. Pomocí té je možné ozařovat pacienta pouze ve výdechu, nebo pouze v nádechu. To je výhodné opět pro šetření zdravých tkání a orgánů, které jsou v okolí nádorového ložiska. Díky této technice je možné přesněji definovat klinický cílový objem (CTV), tím pádem vnitřní cílový objem (ITV) nemusí být definován vůbec.

Radioterapie je velice slibnou metodou léčby nejen u karcinomů žlučových cest. Je však vhodné brát v úvahu i její vedlejší nežádoucí účinky. Limitem radioterapie karcinomu žlučových cest je relativní radiorezistence nádorových buněk. V případě karcinomů žlučových cest je možné indikovat i brachyterapii. Při brachyterapii je výrazně sníženo riziko ozáření okolních orgánů a

tkání, jelikož zářič je zaveden přímo do oblasti nádorového ložiska. Brachyterapie je využívána po zavedení stentu do žlučových cest jako prevence opětovného zarůstání stentu tumorem, čímž pomáhá ke zlepšení kvality života pacienta.

5 ZÁVĚR

Karcinomy žlučových cest se řadí mezi velmi závažná onemocnění. Základem kurativní léčby lokalizovaných karcinomů je chirurgický výkon. Metastatická stádia jsou naopak léčena paliativní systémovou léčbou cytostatiky.

Radioterapie se uplatňuje jako léčba pooperační nebo paliativní. V případě indikace pooperační radioterapie je nejčastěji využívána konkomitantní chemoradioterapie, která se prokázala jako velice efektivní metoda léčby. Paliativní radioterapie je pak aplikována samostatně jako zevní radioterapie nebo brachyterapie.

V radioterapii karcinomů žlučových cest jsou používány moderní techniky jako radioterapie s modulovanou intenzitou či radioterapie řízená obrazem. Je používáno plánování pomocí 4D-CT a v případě významného pohybu objemů v rámci dýchacího cyklu může být ozařování prováděno metodou respiratory gating. Snahou všech těchto moderních přístupů je dodání plánované dávky do cílových objemů, za současného šetření zdravých okolních tkání a kritických orgánů.

Kasuistiky pacientů v praktické části dokládají využití moderních technik radioterapie u pacientů s pooperační chemoradioterapií po operaci karcinomů žlučových cest. Současně dokumentují dobrou toleranci léčby, ale i nejistou prognózu těchto onemocnění.

6 POUŽITÁ LITERATURA

1. ADAM, Zdeněk a Jiří VORLÍČEK. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. Druhé, aktualizované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2004. ISBN 80-247-0896-5.
2. BARNEY, Brandon M. et al. Clinical outcomes and toxicity using Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma. *Radiation Oncology*. 2012, **7**(3), 61-67. DOI: 10.1186/1748-717X-7-67.
3. DEOLIVEIRA, ML.,SCHULICK, R., NIMURA, Y, et al. *New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma*. *Hepatology*, 2011. 53, p. 1363 – 1371.
4. DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDEK Jan, VYZULA Rostislav. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2019-3-06]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
5. EHRMANN, Jiří. Cholelitiáza. *Interní medicína pro praxi*. 2008. 10(1), s. 19-24. ISSN 1212-7299
6. ELIŠKOVÁ, M. a O. NAŇKA, 2009. *Přehled anatomie*. 2. vyd. Praha: Galén. ISBN 978-80-612-0.
7. FERDA, Jiří, Hynek MÍRKA a Jan BAXA. Multidetektorová výpočetní tomografie: technika vyšetření. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, 213 s. ISBN 978-80-7262-608-3.
8. HOCH, Jiří a Jan LEFFLER, 2011. *Speciální chirurgie*. 3.rozšířené vydání. Praha: Maxdorf Jessenius. ISBN 978-80-7345-253-7.
9. HEZEL, Aram F. a Andrew X. ZHU. Systemic Therapy for Biliary Tract Cancers. *The Oncologist: Hepatobiliary*. 2008, **13**(4), 415-423. DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0252.
10. HOWLADER N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al SEER Cancer Statistics Review 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2014 SEER data submission SEER website2015 [updated April 23, 2015. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/.
11. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. Radioterapie: Učební texty pro studenty 5.roč. LF MU Brno [online]. [cit. 2019-03-18]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/radiacionkologie-ucebni-text-pro-studenty-5-roc-lf-mu-brno/t2068>.

12. KOCÁKOVÁ, Ilona. Zhoubné nádory žlučníku a žlučových cest. *www.linkos.cz* [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2006, 1.11.2017 [cit. 2018-04-19]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory-jater-a-zlucniku-c22-24/zhoubne-nadory-zlucniku-a-zlucovych-cest/>
13. MAHADEVAN, Anand et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Intrahepatic and Hilar Cholangiocarcinoma. *Journal of Cancer*. Boston, 2015, 6(2), 1099-1104. DOI: 10.7150.
14. MALÁ, Petra. 4D-CT- VYUŽITÍ V RADIOTERAPII A ZKUŠENOSTI VE FNHK. Registraci-system.cz [online]. 2013 [cit. 2019-04-18]. Dostupné z: http://www.registracni-system.cz/akce-brnenske-onkologicke-dny2013/sjezd.php?p=read_abstrakt_program&idabstrakta=69
15. NAVRÁTIL, L. A KOL., 2008. *Vnitřní lékařství*. Praha: Grada. ISBN 978-80-2472319-8.
16. NEKULA, Josef et al. *Radiologie*. 3. vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2005. ISBN 80-244-1011-7.
17. NEKULA, Josef a Jana CHMELOVÁ. *Vybrané kapitoly z konvenční radiologie*. Ostrava: Ostravská Univerzita v Ostravě, 2005. ISBN 80-7368-057-2.
18. NOVÁK, J. *TNM klasifikace zhoubných novotvarů*. 7. vydání. Praha: International Union Against Cancer, 2011. ISBN 978-80-904259-6-5.
19. OLIVERIUS, M., Gürlich, R. a Kočík M. Úskalí diagnostiky a léčby nádorů žlučníku a žlučových cest. Edukační sborník: XXIX. Brněnské onkologické dny: XIX. Konference pro sestry a laboranty. Brno: Masarykův onkologický ústav. 2005. S. 125-126. ISSN 80-86793-05-2.
20. PETRTÝL, J. Transhepatické přístupy v léčbě nádorů žlučových cest. *Slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2010. 64(suppl. 1), s. 16. ISSN 1213-323X
21. PETRUŽELKA, Luboš a Bohuslav KONOPÁSEK. *Klinická onkologie*. Praha: Karolinum, 2003. ISBN 80-246-0395-0.
22. PRIESTER, Peter et al a . *Protokol pro léčbu žlučových cest*. Hradec Králové, 2019.
23. RIZVI, S., & Gores, G. J. (2017). Emerging molecular therapeutic targets for cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*, 67(3), 632–644. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.026.
24. SANDLER, Kiri A. et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Locally Advanced Extrahepatic and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Advances in Radiation Oncology*. 2016, 15(3), 4-7. DOI: 10.1016/j.adro.2016.10.008.

25. SHERLOCKOVÁ, Sheila a James DOOLEY. *Nemoci jater a žlučových cest*. 11. doplněné vydání. Hradec Králové: Vydavatelství Olga Čermáková, 2004. ISBN 8086703002.
26. SINGHAL, D. et al. Palliative management of hilar cholangiocarcinoma. *Surgical Oncology*. 2005, **14**(2), 59-74. DOI: 10.1016/j.suronc.2005.05.004.
27. SKALICKÝ, T., V. TŘEŠKA, J. ŠNAJDAUF, Z. KALA A KOL., 2011. *Hepatopankreato-biliární chirurgie*. Praha: Maxdorf Jessenius. ISBN 978-80-7345-269-8
28. SKALICKÝ, Tomáš, TŘEŠKA, Vladislav, ŠNAJDAUF, Jiří. *Chirurgie jater*. Praha: Maxdorf, 2004. 180 s. ISBN 80-7345-011-9.
29. SOVOVÁ, Eliška, 2012. *Vybrané kapitoly z vnitřního lékařství pro nelékařské obory*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, ISBN 978-80-244-3133-8
30. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze - 2018. Praha, 2018.
31. ŠLAMPA, Pavel et al. *Radiační onkologie v praxi*. 2. aktual. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2007. ISBN 978-80-86793-08-5.
32. ŠLAMPA, Pavel et al. *Radiační onkologie v praxi*. 4. aktualizované vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2014. ISBN 978-80-86793-34-4.
33. ŠLAMPA, Pavel. *Nové techniky radioterapie*. Masarykův onkologický ústav Brno, 2018.
34. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
35. VORLÍČEK, Jiří a Zdeněk ADAM. *Paliativní medicína*. Praha: Grada Publishing, 1998. ISBN 80-7169-437-1.
36. VYZULA, Rostislav a Ondřej SLÁMA. *Klinická onkologie pro mediky: Solidní nádory a nádory dětského věku*. Brno, 2016. Skriptum. Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno.
37. VYZULA, Rostislav et al. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 24. aktualizace. Brno: KAPCZ, 2018. ISBN 978-80-86793-44-3.

7 PŘÍLOHY

TNM klasifikace

Mimojaterní žlučové cesty – perihilární

T – Primární nádor

Tabulka 1 TNM klasifikace – karcinomy mimojaterních žlučových cest - perihilární (dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018)

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ
T1	nádor je omezen na žlučovod, se šířením až do svalové vrstvy nebo vaziva
T2a	nádor přestupuje stěnu žlučovodu do okolní tukové tkáně
T2b	nádor postihuje přilehlý jaterní parenchym
T3	nádor postihuje jednostranné větve v. portae nebo a. hepatica
T4	nádor postihuje kmen v. portae nebo její větve oboustranně; nebo a. hepatica communis; nebo žlučovody druhého řádu (segmentální) oboustranně; nebo žlučovody druhého řádu (segmentální) jednostranně s druhostranným postižením v. portae či a. hepatica

N – Regionální mízní uzliny

Regionální mízní uzliny jsou uzliny v hilové a okolo choledochu v ligamentum hepatoduodenale.

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v 1-3 regionálních mízních uzlinách
N2	metastázy ve více jak 4 regionálních mízních uzlinách

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

pN – Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 15 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

Rozdělení do stadií

Tabulka 2 Rozdělení do stadií – karcinomy mimojaterních žlučových cest - perihilární (dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium IIIB	T4	N0	M0
Stadium IIIC	Jakékoliv T	N1	M0
Stadium IVA	jakékoliv T	N2	M0
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Mimojaterní žlučové cesty – distální

T – Primární nádor

Tabulka 3 TNM klasifikace – karcinomy mimojaterních žlučových cest - distální (dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018)

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ (intraduktální nádor)
T1	nádor postihuje stěnu žlučovodu do hloubky méně než 5 mm
T2	nádor postihuje stěnu žlučovodu do hloubky 5 až 12 mm
T3	nádor postihuje stěnu žlučovodu do hloubky více jak 12 mm
T4	nádor postihuje truncus coeliacus, a. mesenterica superior a/nebo arteria hepatica communis

N – Regionální mízní uzliny

Regionální mízní uzliny jsou uzliny podél ductus choledochus, a. hepatica communis, dorsálně směrem k truncus coeliacus, uzliny zadní a přední pankreatikoduodenální a uzliny podél v. mesenterica superior.

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v 1-3 regionálních mízních uzlinách
N2	metastázy ve více jak 4 regionálních mízních uzlinách

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

pN – Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 12 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

Rozdělení do stadií

Tabulka 4 Rozdělení do stadií – karcinom mimojaterních žlučových cest - distální (dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IIIA	T1, T2, T3	N2	M0

Stadium IIIB	T4	Jakékoliv N	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Vaterská papila

T – Primární nádor

Tabulka 5 TNM klasifikace – Vaterská papila (dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018)

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ
T1a	nádor omezen na Vaterskou papilu nebo Oddiho svěrač
T1b	Nádor postihuje oblast za Oddiho svěračem (perisphinkterická invaze) a/nebo oblast duodenální submukózy
T2	nádor postihuje muscularis propria duodena
T3 T3a T3b	nádor postihuje pankreas nádor zasahuje 0,5 cm nebo méně do pankreatu nádor zasahuje více než 0,5 cm do pankreatu nebo se rozšiřuje do peripankreatické tkáně nebo duodenální serózy, bez postižení truncus coeliacus nebo a. mesenterica superior
T4	nádor s vaskulárním postižením a mesenterica superior, truncus coeliacus nebo společné jaterní tepny

N – Regionální mízní uzliny

Regionální mízní uzliny stejné jako pro karcinomy hlavy pankreatu , tedy mízní uzliny podél společného žlučovodu, společné jaterní tepny, portální žíly, pylorické, infrapylorické, subpylorické, proximální mesenterické, celiakální, zadních a předních pankreatikoduodenálních cév, horní mesenterické žíly a pravé boční stěny mesenterické tepny.

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v 1-3 regionálních mízních uzlinách
N2	metastázy ve více jak 4 regionálních mízních uzlinách

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

pN – Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 12 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

Rozdělení do stadií

Tabulka 6 Rozdělení do stadií – Vaterská papila (dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b, T2	N0	M0
Stadium IIA	T3a	N0	M0
Stadium IIB	T3b	N0	M0
Stadium IIIA	T1a, T1b, T2, T3	N1	M0
Stadium IIIB	jakékoliv T	N2	M0
	T4	jakékoliv N	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Klasifikace dle Bismuth-Corlette - Klatskinův tumor

- pro nádory mimojaterních žlučových cest v perihilární oblasti, tato klasifikace nezahrnuje uzlinové postižení ani vzdálené metastázy

Tabulka 7 Klasifikace dle Bismuth-Corlette - Klatskinův tumor (dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018)

Typ I	tumor postihuje ductus hepaticus communis
Typ II	tumor postihuje bifurkaci ductus hepaticus communis
Typ IIIA	tumor postihuje pravý ductus hepaticus
Typ IIIB	tumor postihuje levý ductus hepaticus
Typ IV	tumor postihuje pravý i levý ductus hepaticus