

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové	Platnost od:	1.3.2023
	Počet stran:	16
	Přílohy:	Nejsou
Dokument: standardní léčebný postup	Verze	2023.1
Komplexní léčba karcinomů žlučových cest		
Schválili:		
Garant standardu:	MUDr. Peter Priester	
Klinika onkologie a radioterapie		
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.	
Zástupce přednosty pro LP	Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
II. interní gastroenterologická klinika		
Přednostka kliniky	Doc. MUDr. Ilja Tachecí, Ph.D.	
Zástupce přednosty pro LP	MUDr. Tomáš Douša, Ph.D.	
Chirurgická klinika		
Přednosta kliniky	Prof. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA	
Zástupce přednosty pro LP	MUDr. Miroslav Sirový, MBA	

I. Úvod

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro karcinom žlučníku, intrahepatálních a extrahepatálních žlučových cest.

Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především II.interní gastroenterologická klinika, Chirurgická klinika a Klinika onkologie a radioterapie ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou a dalšími pracovišti FNHK.

Léčebný standard nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Ty jsou u pacientů zvažovány v případě potřeby individuálně. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

II. Staging onemocnění

Klinická stadia onemocnění

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (Podle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018).

TNM klasifikace je rozdílná pro jednotlivé subloality:

1. Játra - intrahepatální žlučové cesty (C22.1) - Klasifikační systém se používá pro intrahepatální cholangiogenní karcinom (cholangiocelulární karcinom) a kombinovaný hepatocelulární karcinom a cholangiogenní karcinom (smíšený hepatocelulární a cholangiocelulární karcinom).
2. Žlučník (C23): Klasifikace se používá pouze pro karcinomy žlučníku a ductus cysticus. Onemocnění by mělo být histologicky ověřeno.
3. Mimojaterní žlučové cesty - perihilární (C24.0): Klasifikace se používá pro karcinomy mimojaterních žlučových cest perihilární lokalizace (Klaskinův tumor). Jsou zde zahrnuty levý, pravý a společný ductus hepaticus.
4. Mimojaterní žlučové cesty - distální (C24.0): Klasifikace se používá pro karcinomy mimojaterních žlučových cest distálně od vyústění ductus cysticus. Karcinom oblasti ductus cysticus je zahrnut pod nádory žlučníku.
5. Vaterská papila (C24.1): Klasifikace se používá pouze pro karcinomy. Onemocnění by mělo být histologicky ověřeno.

Játra- intrahepatální žlučové cesty

T – Primární nádor

TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ (intraduktální nádor)
T1a	solitární nádor do 5 cm včetně v největším rozměru bez cévní invaze
T1b	solitární nádor větší než 5 cm včetně v největším rozměru bez cévní invaze
T2	solitární nádor s intrahepatální invazí do cév nebo vícečetné nádory, s nebo bez cévní invaze
T3	nádor prorůstá na viscerální peritoneum
T4	nádor postihující okolní extrahepatální struktury přímou invazí z jater

N – Regionální mízní uzliny

Regionální mízní uzliny pro pravostranný jaterní intrahepatální cholangiogenní karcinom zahrnují mízní uzliny hilové (podél ductus choledochus, aa. hepaticae, v. portae a ductus cysticus), periduodenální a peripankreatické.

Regionální mízní uzliny pro levostranný jaterní intrahepatální cholangiogenní karcinom zahrnují mízní uzliny a hepatogastrické.

Pro intrahepatální cholūangiogenní karcinom se šíření di uzlin podél truncus coeliacus a/nebo paraaortálních a parakaválních mízních uzlin považuje za vzdálené metastázy (M1).

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v 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 6 a více mízních uzlin. Jsou-li regionální mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

Rozdělení do stadií

Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium IIIB	T4	N0	M0
Stadium IVA	T4 jakékoliv T	N0 N1	M0 M0
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Žlučník

T – Primární nádor

TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ
T1a	nádor postihuje lamina propria mucosae
T1b	nádor postihuje tunica muscularis
T2	nádor postihuje perimuskulární pojivovou tkáň, není šíření naserózu nebo do jater
T2a	nádor postihuje perimuskulární pojivovou tkáň na peritoneální straně bez šíření na serózu
T2b	nádor postihuje perimuskulární pojivovou tkáň na jaterní straně bez šíření na serózu
T3	nádor prorůstá na serózu (viscerální peritoneum) a/nebo přímo postihuje játra a/nebo kterýkoliv jiný orgán či strukturu, např. Žaludek, duodenum, tlusté střevo, pankreas, omentum, mimojaterní žlučové cesty
T4	nádor postihuje kmen v.portae či a.hepatica nebo postihuje dva nebo více mimojaterních orgánů či struktur

N – Regionální mízní uzliny

Za regionální mízní uzliny jsou uzliny v hilu jater (včetně uzlin podél ductus choledochus, a.hepatica communis, v. portae aductus cysticus), uzliny podél truncus coeliacus a uzliny podél a. mesenterica superior.

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v 1-3 regionálních mízních uzlinách
N2	metastázy ve 4 a více 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 6 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

Rozdělení do stadií

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
Stadium IIA	T2a	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IVA	T4	N0, N1	M0
Stadium IVB	Jakékoliv T	N2	M0
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Mimojaterní žlučové cesty – perihilární

T – Primární nádor

TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ
T1	nádor je omezen na žlučovod, se čířením 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

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

Mimojáterní žlučové cesty – distální

T – Primární nádor

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 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 12 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

Rozdělení do stadií

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

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	nádor postihuje pankreas
T3a	nádor zasahuje 0,5 cm nebo méně do pankreatu
T3b	
	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 pankreatoduodenálních cév, horní mesenterické žíly a pravé boční stěny mesenterické tepny.

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 12 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

Rozdělení do stadií

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 T4	N2 jakékoliv N	M0 M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Klasifikace dle Bismuth-Corlette - Klastkinův tumor

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

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

Obligatorní stagingová a předléčebná vyšetření:

Anamnéza, fyzikální vyšetření (výkonnostní stav pacienta)

Zobrazující vyšetření: CT hrudníku, břicha a pánve, v případě ikteru endoskopická retrogradní cholangiopankreatografie (ERCP) či perkutánní transhepatická cholangiografie (PTC)

Histologické vyšetření

Laboratorní vyšetření: krevní obraz, základní biochemické vyšetření (urea, kreatinin, jaterní testy včetně bilirubinu, mineralogram), markery: CEA, CA 19-9

Fakultativní vyšetření: MR epigastria, PET/CT, případně další nutná odborná vyšetření vyplývající z nálezů obligatorních vyšetření či symptomů nemocného; endoskopická vyšetření (gastroskopie, koloskopie).

III. Obecné zásady léčebné strategie

Základem kurativní léčby lokalizovaného operabilního onemocnění je chirurgický výkon. Aktuální mezinárodní ani národní standardy neurčují jednotný režim pooperační léčby, přesto je u pacientů s vysokým rizikem relapsu onemocnění, pokud je pacient v dobrém biologickém stavu, pooperační léčba (chemoterapie, případně chemoradioterapie) zvažována či doporučována.

V případně inoperabilního lokálně pokročilého a metastatického onemocnění jsou indikovány paliativní přístupy, v případě pacientů v horším biologickém stavu paliativní a symptomatická péče.

Všichni pacienti s nádory žlučových cest jsou v riziku obstrukce žlučových cest a cholangitidy, proto je součástí postupů paliativní a podpůrné péče sledování a terapie těchto komplikací (ATB, vnitřní a event. zevní drenáž žlučových cest).

IV. Postup léčby dle lokality a rozsahu onemocnění

Nádory žlučníku:

- základem je mezioborový přístup v léčbě – kombinace: gastroenterolog, radiolog, onkolog, chirurg

Časné a lokálně a/nebo regionálně pokročilé operabilní onemocnění (T1-T3NXM0):

- Chirurgická resekce s negativními resekčními liniemi je jediná možná kurativní léčba. Optimální rozsah resekce: cholecystektomie s resekcí jater (segmenty IVB a V), portální lymfadenektomie (uzliny v porta hepatis, lig. gastrohepaticum a retroduodenální uzliny), když to není nutné k dosažení R0 resekce, není resekce

žlučovodu standardně prováděna. Rozsah operace se může měnit dle lokálních poměrů této oblasti a dle rozsahu prorůstání tumoru do okolí.

- Pokud je zastižen incidentální karcinom pT1a po cholecystektomii, je prostá cholecystektomie považována za adekvátní chirurgický výkon. Ke zvážení zajištění adjuvantní chemoterapie kapecitabinem (8 cyklů) v případě dobrého celkového biologického stavu na základě dalších rizikových faktorů.
- V případě incidentálního karcinomu žlučníku \geq pT1b se doporučuje radikální resekce a adjuvantní chemoterapie monoterapie kapecitabinem (8 cyklů).
- Po radikálním chirurgickém výkonu je od stádia pT2pN0M0 doporučena adjuvantní onkologická léčba
 - pooperační chemoterapie monoterapie kapecitabin 8 cyklů (preferovaný režim)
 - alternativní režim 6 cyklů gemcitabin v monoterapii
- V případě R1 resekce:
 - adjuvantní chemoradioterapie (s konkomitantním podáním kapecitabinu), následovaná adjuvantní chemoterapií monoterapie kapecitabin 6 cyklů
 - alternativa - chemoterapie 4 cykly gemcitabin+kapecitabin následovaná chemoradioterapií s konkomitantní chemoterapií na bázi fluoropyrimidinů
- V případě R2 resekce:
 - jako u neresekabilního onemocnění

Lokálně a/nebo regionálně pokročilé neresekabilní a metastatické onemocnění:

- neresekabilní onemocnění: tumor se vzdáleným uzlinovým postižením (celiacké uzliny a aorto-kavální uzliny), postižení uzlin za porta hepatis, masivní postižení porta hepatis způsobující ikterus, prorůstání do cév, vzdálené metastázy.

Léčebná strategie s paliativním záměrem léčby:

- vždy zvážit možnost zařazení pacienta do klinické studie
 - paliativní chemoterapie cDDP-gemcitabin (preferován)
 - v případě progresu 2.linie léčby: mFOLFOX6
- Alternativy:
- paliativní chemoterapie FOLFIRI, FUFA režim dle Andrého či gemcitabin v monoterapii
 - paliativní chemoradioterapie s konkomitantním podáním 5-fluorouracilu (pokud je cílem lokální ovlivnění nádoru)
 - symptomatická léčba

Pozn. Po selhání standardních režimů paliativní systémové léčby lze na základě výsledků vyšetření léčebných prediktorů (MSI/MMR, NTRK, FGFR mutaci) požádat ZP o úhradu cílené léčby na §16 (entrectinib, larotrectinib, pembrolizumab, pemigatinib, infigatinib)

Nádory intrahepatálních žlučových cest:

Resekabilní onemocnění:

- kompletní chirurgické odstranění tumoru
- v případě R0 resekce
 - Sledování
 - Adjuvantní chemoterapie kapecitabin v monoterapii (8 cyklů)
 - alternativní režim gemcitabin v monoterapii (6 cyklů)
- v případě R1 resekce
 - adjuvantní chemoterapie kapecitabin v monoterapii (8 cyklů)
 - alternativní režim gemcitabin v monoterapii (6 cyklů)
- v případě R2 resekce
 - jako u neresekabilního onemocnění

Potencionálně resekabilní onemocnění, ale stav pacienta neumožňuje operační výkon

- zvážit lokální ablační techniku (při tumoru $\leq 3\text{cm}$)

Neresekabilní onemocnění – lokálně pokročilé a metastatické:

- neresekabilní onemocnění: víceložiskové postižení jater, metastatické postižení uzlin v porta hepatis, vzdálené metastázy, atd.

Léčebná strategie s paliativním záměrem léčby:

- vždy zvážit možnost zařazení pacienta do klinické studie
- paliativní chemoterapie cDDP-gemcitabin (preferován)
- v případě progresu 2.linie léčby: mFOLFOX6
Alternativy:
 - paliativní chemoterapie FOLFIRI, FUFA režim dle Andrého či gemcitabin v monoterapii
 - symptomatická léčba

Pozn. Po selhání standardních režimů paliativní systémové léčby lze na základě výsledků vyšetření léčebných prediktorů (NGS panel DNA i RNA) a MSI/MMR, požádat ZP o úhradu cílené léčby na §16 (entrectinib, larotrectinib, pembrolizumab, pemigatinib, infigatinib)

Nádory extrahepatálních žlučových cest:

Lokalizované onemocnění:

- kompletní chirurgické odstranění tumoru; rozsah chirurgické intervence je daný lokalizací a rozsahem tumoru (tumory v oblasti hilu s en-bloc resekci jater, tumory

distálního choledochu včetně duodenopankreatektomie, doporučena je lymfadenektomie v oblasti porta hepatis)
následně:

- Po radikálním chirurgickém výkonu je od stádia pT2pN0M0 doporučena adjuvantní onkologická léčba
 - pooperační chemoterapie monoterapie kapecitabin 8 cyklů (preferovaný režim)
 - alternativní režim 6 cyklů gemcitabin v monoterapii
- V případě R1 resekce:
 - adjuvantní chemoradioterapie (s konkomitantním podáním kapecitabinu), následovaná adjuvantní chemoterapií monoterapie kapecitabin 6 cyklů
 - alternativa - chemoterapie 4 cykly gemcitabin+kapecitabin následovaná chemoradioterapií s konkomitantní chemoterapií na bázi fluoropyrimidinů
- V případě R2 resekce:
 - jako u neresekabilního onemocnění

Neresekabilní onemocnění – lokálně pokročilé a metastatické:

- Neresekabilní tumory: extenzivní prorůstání do okolí, postižením uzlin za porta hepatis, vzdálené metastázy

Léčebná strategie s paliativním záměrem léčby:

- vždy zvážit možnost zařazení pacienta do klinické studie
- paliativní chemoterapie cDDP-gemcitabin (preferován)
+ zvážit požádat ZP o úhradu §16 durvalumab v kombinaci s touto chemoterapií
- v případě progresu 2.linie léčby: mFOLFOX6
Alternativy:
- paliativní chemoterapie FOLFIRI, FUFA režim dle Andrého či gemcitabin v monoterapii
- paliativní chemoradioterapie s konkomitantním podáním 5-fluorouracilu (pokud je cílem lokální ovlivnění nádoru)
- brachyterapie žlučových cest
- symptomatická léčba

Pozn. Po selhání standardních režimů paliativní systémové léčby lze na základě výsledků vyšetření léčebných prediktorů (NGS panel DNA i RNA) a MSI/MMR, požádat ZP o úhradu cílené léčby na §16 (entrectinib, larotrectinib, pembrolizumab, pemigatinib, infigatinib ...)

Léčba relapsu onemocnění

- V případě relapsu je obvykle volen paliativní postup s ohledem na rozsah onemocnění, předchozí léčbu a celkový stav pacienta. Operabilita recidivy je vzácná.

- Možnosti:
 - Při obstrukci žlučových cest zajištění derivace žluči (stent, PTD drén)
 - Paliativní chemoterapie (viz výše)
 - Brachyterapie žlučových cest
 - Paliativní chemoradioterapie (viz výše)
 - Symptomatická léčba

V. Režimy chemoterapie:

Pokud systémová léčba zahrnuje podávání 5-fluorouracilu ve formě kontinuální infuze, je doporučeno před léčbou implantovat žilní port.

Konkomitantní chemoterapie při radioterapii:

- **Kontinuální 5-FU:**
5-fluorouracil 200 mg/m²/den kontinuální infuze po dobu radioterapie

Adjuvantní chemoterapie:

- **Capecitabin v monoterapii**
Den 1-14
capecitabin 1250 mg/m² 2x/den
Opakování á 3 týdny; 8 cyklů
- **FUFA dle Andrého**
Den 1
leukovorin 400 mg/m²
5-FU 400 mg/ m² bolus i.v.
následuje
5-FU 2400 mg/ m² na 46 hod.
Opakování á 2 týdny
- **Gemcitabin v monoterapii**
Den 1, 8 a 15
gemcitabin 1000 mg/m²inf.
Opakování á 4 týdny

Paliativní chemoterapie:

- **cDDP-gemcitabin**
Den 1 a 8
cDDP 25 mg/m² inf.
gemcitabin 1000 mg/m²inf.
Opakování á 3 týdny

- **cDDP-gemcitabin + durvalumab** (*nutno požádat ZP na §16*)

Den 1

Durvalumab 1500mg

Den 1 a 8

cDDP 25 mg/m² inf.

gemcitabin 1000 mg/m² inf.

Opakování á 3 týdny

Aplikuje se 8 cyklů, následně:

Den 1

Durvalumab 1500mg v monoterapii

Opakování á 4 týdny

- **FUFA DeGramontův režim - modifikace dle Andrého**

Den 1

leukovorin 400 mg/m²

5-FU 400 mg/m² bolus i.v.

následuje

5-FU 2400 mg/m² na 46 hod.

Opakování á 2 týdny

- **Gemcitabin v monoterapii**

Den 1, 8 a 15

gemcitabin 1000 mg/m² inf.

Opakování á 4 týdny

- **mFOLFOX6 dle Andrého**

Den 1

Oxaliplatina 85mg/m²

Kalciumfolinát 400mg/m²

5-FU 400mg/m² (iv bolus)

5-FU 2400mg/m² (kontinuálně na 46 hod)

Opakování á 2 týdny

- **FOLFIRI dle Andrého**

Den 1

Irinotekan 180mg/m²

Kalciumfolinát 400mg/m²

5-FU 400mg/m² (iv bolus)

5-FU 2400mg/m² (kontinuálně na 46 hod)

Opakování á 2 týdny

VI. Aplikace radioterapie

Zevní radioterapie:

Při plánování zevní radioterapie je využíváno 4D-CT

Cílové objemy

Adjuvantní radioterapie

GTV – neurčuje se

CTV - oblast lůžka tumoru + oblast spádových lymfatických uzlin s 1 cm lemem

PTV – lem individuální dle rozsahu respiračního pohybu

Paliativní radioterapie

GTV – oblast primárního tumoru (případně recidivy) a postižených lymfatických uzlin

CTV - oblast GTV + oblast spádových lymfatických uzlin s 1 cm lemem

PTV – lem individuální dle rozsahu respiračního pohybu

Frakcionace a dávka záření

45 Gy při frakcionaci a 1,8 Gy na frakci. Při použití moderních technik (IMRT, IGRT) je možná eskalace dávky nad 50 Gy při dodržení tolerančních dávek na kritické orgány.

Kritické orgány a toleranční dávky

Játra: $D_{mean} < 28\text{Gy}$

Ledviny: alespoň 50% funkčního parenchymu ledvin $< 20\text{ Gy}$

Mícha: $D_{max} < 45\text{ Gy}$

Tenké střevo: $V_{45} < 195\text{ cm}^3$

Poloha nemocného

- Supinační poloha pacienta na zádech, ruce za hlavou.

Techniky

- Radioterapie s modulovanou intenzitou, využití radioterapie řízené obrazem, případně respirátory gatingu

Brachyterapie

- Při stenóze žlučových cest je používána intraluminární brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem aplikovaná cestou perkutánní transhepatální či nazobiliární drenáže
- Dávky jsou většinou 20Gy ve 4 frakcích v kombinaci se zevním ozářením, samostatně 42 Gy v 6 frakcích, při paliativním ozáření se dávka volí individuálně, většinou 2 frakce á 7 Gy.
- K intraluminární BT žlučových cest užíváme vodícího kateteru o průměru 6G (1,63 mm).
- Indikací brachyterapie žlučových cest je zlepšení kvality života a případně i prodloužení přežití pacientů. Po ukončení brachyterapie drenáží je nemocný směřován k zavedení stentu. Další indikací brachyterapie je prevence obstrukce stentu již po jeho zavedení. Cílem paliativní brachyterapie je zmírnění obstrukčních symptomů a oddálení re-ikteru.
- Cílovým objemem brachyterapie je maligní stenoza s 10 mm lemem proximálním a distálním směrem. Dávka je obvykle předepsána do 10 mm od osy zdroje.
- K brachyterapii je zapotřebí zajistit drenáž o průměru alespoň 8F (lépe 10F), brachyterapii do oblasti stentu lze zavést při vnitřním průměru stentu 1,8 mm a větší.
- Brachyterapie žlučových cest probíhá za sterilních podmínek, po dokončení brachyterapie musí být biliární drenáž propláchnuta alespoň 50ml fyziologického roztoku. Pravidelné proplachy drenáže jsou nutné po celou dobu jejího zavedení po dobu brachyterapie. V průběhu brachyterapie podáváme ATB profylaxi.

VII. Sledování po léčbě

Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby.

Ambulantní návštěvy:

- do 2 let á 3 měsíce
- 3.- 5. rok á 6 měsíců
- dále 1x ročně, možná i dispenzarizace pouze cestou praktického lékaře nebo příslušného specialisty

Zobrazující a laboratorní vyšetření po kurativní léčbě ke zvážení:

- UZ břicha nebo CT břicha á 3-6 měsíců po dobu 2 let, následně á 6-12 měsíců do 5 let
- CT hrudníku á 12 měsíce do 5 let
- CEA, CA 19-9 1x á 3-6 měsíců první 2 roky, následně do 5 let á 6-12 měsíců

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
- Vogel A, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Nov 10;S0923-7534(22)04699-3.
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- **Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016):**
<https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>