

# Nádory podjaterní krajiny

Onkologická léčba

Štěpán Tuček  
OKO FN Brno

# Studie-adjuvantní chemoterapie

fáze III. (jediná), prospektivní studie: adjuvantní chemoterapie MF (MMC/FU)

- (Takada T et. AL., cancer 2002), n=508 (včetně později vyřazených)
  - karcinom žlučníku: 69 pacientů MF rameno x 43 pacientů v kontrole
  - cholangiokarcinom: 58 MF rameno x 60 kontrola
  - Vaterská papila: 24 MF rameno x 24 kontrola
  - karcinom pankreatu: 81 MF rameno x 77 kontrola
  
- karcinom žlučníku-výsledky
  - 5let DFS 20% x 11,6%, 5let přežití 26% x 14%
  - Ca pankreatu, cholangioca a ca Vaterské papily výsledky podobné
  
  - řada dalších studií s kontroverzními výsledky , nerandomizované



# Souhrn

- Nádory žlučových cest
  - špatná prognóza
  - mnohdy sporné výsledky terapie
  - specifika
- Doporučení
  - pečlivá a rychlá diagnóza
  - stanovit cíl léčby (přínos pro pacienta)
  - komplexní mezioborová péče
  - individuální přístup

# Fotodynamická terapie

- výhody – relativně malá zátěž, zjevné prodloužení přežití a kvality života
- nevýhody – dostupnost, cena, riziko zavlečení infekce a další
- Zoepf et al., 11/2005: 32 pac., medián OS kontrola 7měs., PDT 21 měs.
- Shim et al., 5/2005: 24 pac. Bismuth IIIa, b, IV, medián přežití po PDT 558 dní (62-810)
- Harewood et al., 4/2005: 8 pac., medián přežití od PDT 276 dní, srovnatelné studie u pac. pouze stentovaných medián 45-127 dnů (Bismuth III-IV)

# Nové experimentální postupy- příklady

- fotodynamická terapie
- cílená terapie (EGFR inhibitory)
- antiangiogeny

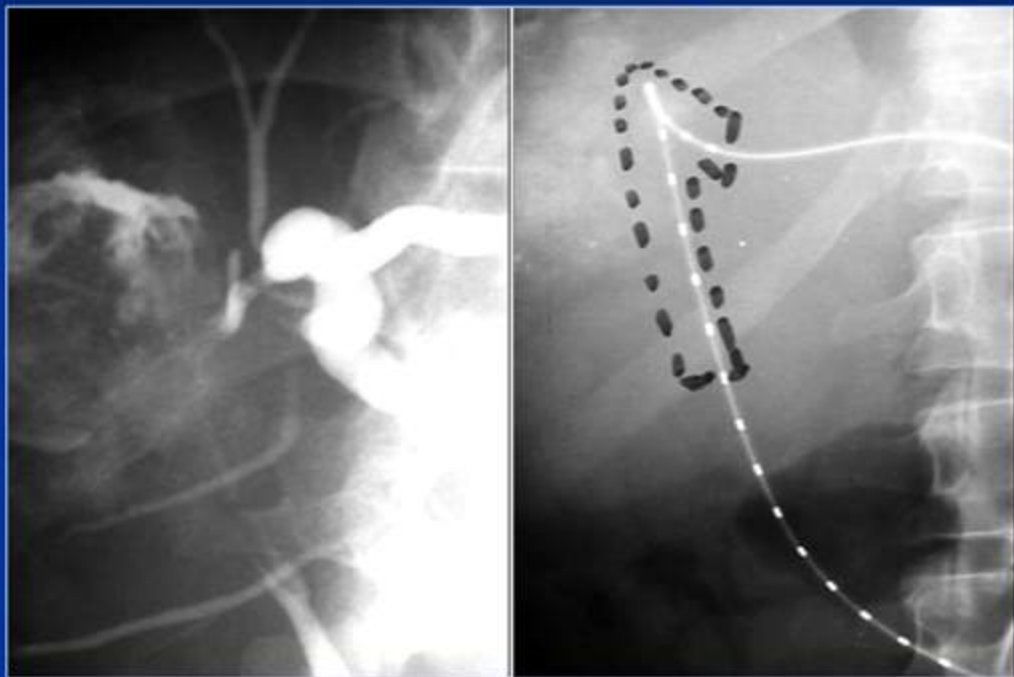
# Intervenční radiologie

- radiofrekvenční ablace
- i.a. embolizace
- i.a. chemoembolizace
- zavádění i.a. portkatetrů k lokoreg. CHT
  - peroperačně
  - Seldingerovsky + implantace komůrky chirurgem

## Poznámky:

- indikuje radiolog nebo lépe komise (radiolog, onkolog, chirurg)
  - intrahepatální ložiska (IH cholangiocca, meta)
  - rozsah a počet ložisek (např. RFA cca do 10cm, cca do 5 ložisek)
  - cévní zásobení
  - klin. stav pacienta a další

# Brachytherapie





# Stent + brachytherapie



# Brachyterapie

- prodlužuje životnost stentů
- možno jako boost po zevní RT
- průběh: zavedení-plastové kryty, brachyterapie, extrakce
  
- výhody – kratší aplikace (např. 3-7 dní)
- nevýhody
  - dosah do 2cm
  - invazivita + komplikace: infekce, krvácení, iritace pankreatu

# Zevní radioterapie

- výhody: neinvazivní, dostupná, pokryje větší objem tkáně
- nevýhody: délka 5-6 týdnů
  - limitující radiosenzitivita orgánů
    - duodenum (TD 45-55Gy, hybnost?)
    - ledviny (TD 15-20Gy)
    - játra (TD 25-40 Gy)
    - mícha (TD 45Gy)
  - komplikace akutní (+chronické při přežití)
- LD 40-45Gy
- paliativní-analgetická
  - žlučník (i pankreas) – analgetická dávka 30-40Gy
  - možná hypofracionace (např. 2xtýdně, celkově 8-10x)

# Cholangiokarcinom-paliativní léčba

- standard (NCCN v 1.2006) -nereseekabilní
  - drenáž žluči (chir. bypass, ERCP, PTD, stent)
  - podpůrná léčba (BSC)
  - léčba v rámci klinických studií
  - chemoterapie s 5-FU nebo gemcitabinem
  - chemoterapie s 5-FU/RT (zevní nebo brachy)-pokud bez meta

# Transplantace jater u cholangiokarcinomu

- **velmi výjimečně, nestandardní** (v NCCN zmínka)
- dřívější zkušenosti špatné
  - Meyer et al., Transplantation 2000:
    - n=207, 51 % rekurence, medián do rekurence 9.7měsíce, poté do smrti 2 měsíce
- Příklad: protokol léčby v Mayo Clinic (od r. 1993)
  - Hassoun et al., Surg. Oncol Clin N Am 2002:
    - n=28, vybrána časná stádia tumoru
    - zevní RT+ 5-FU+ brachy+ transplantace
  - 5leté přežití **87 %**, rekurence u **2/10**
- menší studie 3leté přežití 0-53 %
- roční mortalita výkonu ve větších centrech 20 %

# Extrahepatální cholangiokarcinom

## adjuvantní léčba

- **standard** (NCCN v 1.2006)

- negativní resekční linie a regionální LU (R0)
  - observace nebo
  - chemoterapie s 5-FU/RT
- pozitivní resekční linie nebo nález v reg. LU (R1, R2)
  - zvážit chemoterapii s 5-FU/RT (zevní nebo brachy)

## Chirurgická léčba-distální cholangiokarcinom

- obvykle pankreatikoduodenektomie (např. HPDE) a lymfadenektomie
- vysoká morbidita
- medián přežití po resekci 20-33 měsíců
- 5leté přežití 14-50 % v různých souborech pacientů

## Chirurgická léčba Klatskinova tumoru

- radikální resekce možná u 1/4 - 1/3 pacientů
- 5leté přežití 20-25%
- technicky náročné
- obvykle nutná resekce jater (až u 46% cholangiocarcinoma v hilu jater mikroskopické invaze do lobus caudatus)
- regionální periportální lymfadenektomie
- prognóza: okraje resekce, LU, velikost a grade tumoru, předoperační albumin v séru, pooperační infekce



# Chirurgická léčba extrahepatálního cholangiokarcinomu

- **standard** (NCCN v. 1.2006)
  - proximální třetina (Klatskin)
    - resekce hilu + lymfadenektomie ± hepatektomie en bloc
    - silně doporučena resekce l. caudatus
  - střední třetina
    - excize hlavního žlučového s lymfadenektomií
    - peroperační vyšetření okrajů resektátu na zmrzlo
  - distální třetina
    - pankreatikoduodenektomie s lymfadenektomií

# Karcinom žlučníku

## Neresekabilní

- (lokálně, metastázy, špatný klin. stav a další)
- standard (NCCN v. 1.2006):
  - zajištění drenáže
  - klinická studie
  - chemoterapie s 5-FU/RT
  - chemoterapie - gemcitabin a/nebo 5-FU
  - podpůrná léčba (BSC)

# Karcinom žlučníku

## Adjuvantní léčba

### ■ standard (NCCN v. 1.2006):

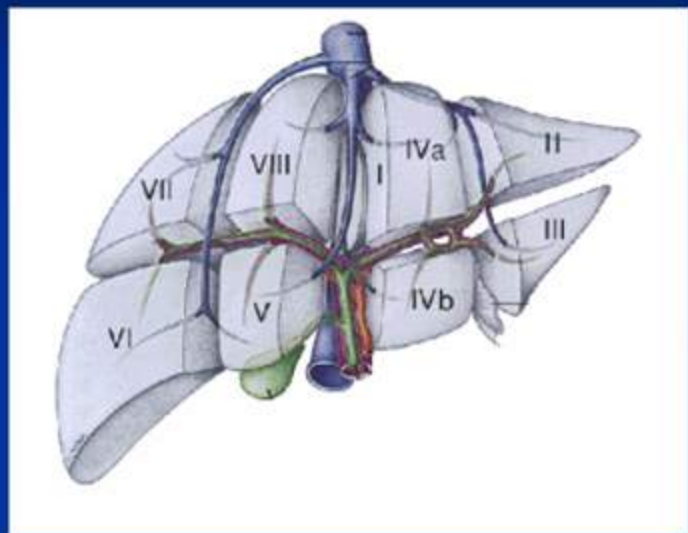
- klin. st. I (T1 N0) –pouze sledování
- ke zvážení chemoterapie/radioterapie
- režim s 5-FU nebo gemcitabinem (nejsou klinická data na specifikaci režimu)
  - !pozn. gemcitabin pro C23 není ve standardech ČOS 2006!
- doporučena léčba v rámci klinické studie

### Poznámky:

- velmi špatná prognóza onemocnění
- přežití 5 let 5-10%
- 50-70% v době diagnózy stadium III. a IV.
- po kurativní resekci bez následné léčby 64% lokální recidiva

# Přežití po resekci ca žlučníku

- 5leté přežití po resekci:
  - klinické stádium I (T1N0) 100 %
  - klin. st. II (T2N0)
    - u rozšířené CHCE 70-90 %
    - u jednoduché CHCE 20-40 %
  - klin. st. IIB (T3N1) 45-63 %
  - od klin. st. III chirurgicky neřešitelné (vyjma T4N0, kde rozšířená CHCE)



# Chirurgie - karcinom žlučníku

## poznámky

- preventivní CHCE není indikovaná
- podezřelý nález pečlivě zvážit (časná resekce – jediná naděje na trvalé vyléčení)
- klasická operace (při laparoskopii hrozí rozsev v DB)
- od stádia IA (T1) **rozšířená resekce** včetně lůžka - segm. IVb a V, i v druhé době
- pečlivá lymfadenektomie
- zvážit přínos resekce x riziko (vysoká morbidita)

# Chirurgie - karcinom žlučníku

- **standard** (NCCN Practice Guidelines in Oncology v. 1.2006)
  - resektabilní tumor
    - cholecystektomie
    - resekce jater „en bloc“
    - lymfadenektomie (včetně porta hepatis, lig. gastroduodenale, retroduodenální)
    - ± resekce žlučového
  - nález tumoru po CHCE
    - navíc resekce vstupů pro porty po laparoskopii

# Neoadjuvantní léčba

- nedoporučena - nestandardní
- nemá efekt down-staging
- vzácněji při regresi tumoru po léčbě možná sekundární operabilita



# Léčba cholangiokarcinomu

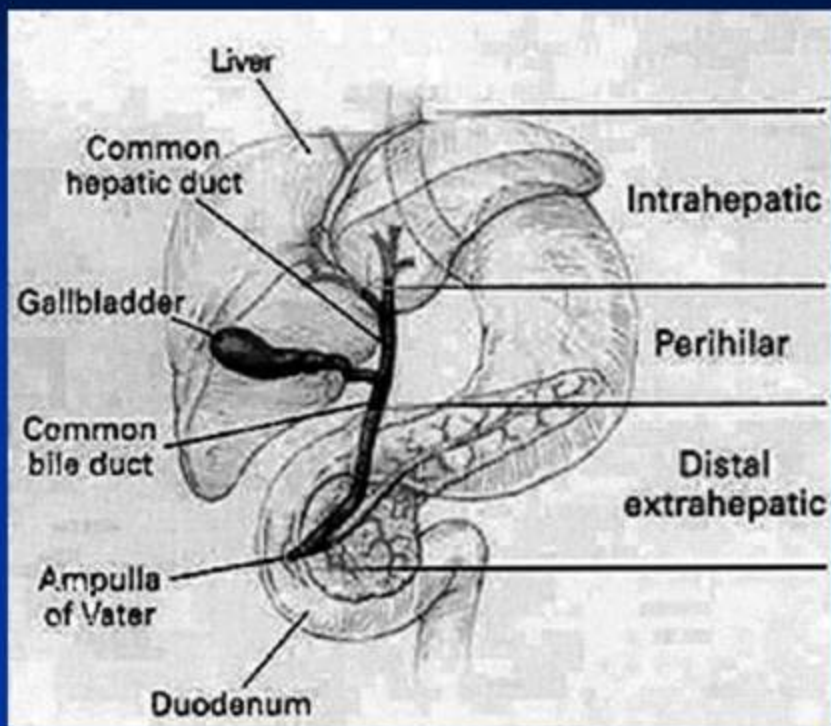
- komplexní
- šitá na míru pacientovi
- mezioborový přístup (léčba v centrech?)
  - chirurg
  - onkolog
  - radiolog
  - praktický lékař
  - další

# Léčba

- kurativní = chirurgická
- paliativní
  - chemoterapie
  - radioterapie
  - intervenční radiologické výkony
  - podpůrná léčba

# Specifika nádorů žlučových cest

- vzácné
  - stabilní incidence od r. 1980
  - málo dat = obtížná interpretace
- léčba relativně neúspěšná
  - pozdní diagnóza (pozdní a nespecifické příznaky)
  - obtížná resektabilita (lokalizace)
  - relativní resistance na současné léčebné metody (chemo- a radioterapie)



# Lokalizace

- žlučník - C23
- cholangiokarcinom
  - intrahepatální – C22.1
  - extrahepatální žlučovod - C24.0
    - proximální – jaterní hilus (Klatskin)
    - distální
- Vaterova papila resp. ampula - C24.1

# Karcinom žlučníku-studie

## Adjuvantní radioterapie

- není žádná randomizovaná studie
- publikované pouze malé soubory pacientů
  - 7 pacientů aplikace 55Gy (2 relabují do 12M, Bosset et al., Cancer 1989)

## Adjuvantní chemoradioterapie

- nerandomizovaná studie (Kresl et al., Int J Rad.Oncol.Biol,Phys. 2002)
  - 21 pacientů (12 negat. okraje, 5 mikroskop.reziduum, 4 velké residuum)
  - 20 pacientů ve stadiu III,IV
  - Chemoterapie FU konkomitantně s radioterapií (lůžko+uzliny, 54Gy)
  - Medián přežití celkově 33%, přežití 5 let st. I-III (65%) x IV(0%)
  - Přežití 5let reziduální (0%) x bez rezidua **R0 (64%)**, histol. resekce **R0 (33%)**
  - Medián přežití velké residuum (0.6 roku), mikroskop. residuum (1.4roku) a bez residua (5.1let)

## žlučové cesty:

<b>Výkon</b>	<b>Náklady na jeden výkon</b>	<b>Suma celkem</b>	<b>opakované použití vybraného instrumentária</b>
<b>PTC,PTD</b>	jehla, mikrovodič,koaxiál,vodič, hydrofilní vodič, Amplatz, cévka, drén( zevní, Z-V),(balonek,manometr)	16 630,-	12 250,-
<b>předrénování</b>	vodič, (hydrofilní vodič, Amplatz), cévka, drén( zevní, Z-V),(balonek,manometr)	9 970,-	6 300,-
<b>biopsie, extrakce koncrementů</b>	vodič, (hydrofilní vodič, Amplatz), cévka, drén( zevní, Z-V), sheat, bioptické kleště,(balonek,manometr)	13 450,-	7 800,-
<b>implantace stentu</b>	vodič, Amplatz, (hydrofilní vodič), cévka, stent, sheat, (balonek,manometr)	34 890,-	29 950,-

stent



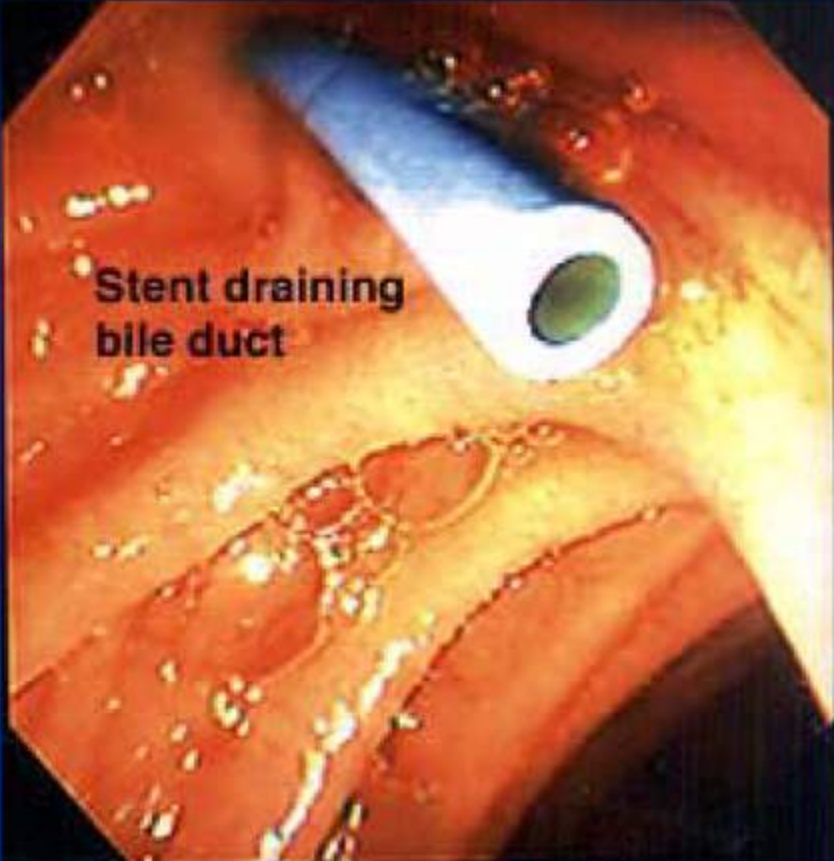


**PTC**



**PTD**



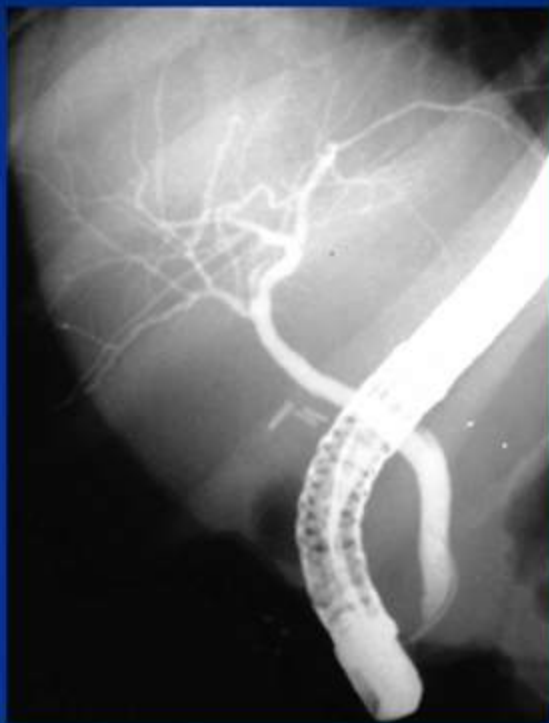
An endoscopic view of a biliary stent. The stent is a long, thin, blue tube with a white, circular opening at the end. It is positioned within a yellowish, moist, and textured biliary duct. The surrounding tissue is reddish-orange. The text "Stent draining bile duct" is overlaid on the image.

**Stent draining  
bile duct**

**maligní stenoza**



**ERCP**



k

W1:47  
W2:23  
E:28



Phys: cl

H1: 47l  
H2: 23l  
E: 20l

2

Phys: ct

## Model: cholangioca., obstrukční ikterus, žádné komplikace

- Pacient vyšetřen ambulantně, za hospitalizace PTC/PTD, 3x kontrola laboratoře, hospitalizace 4 dny
- Dg.:cholangiocelulární karcinom  
obstrukční ikterus  
st.p. PTD, vyšetření a pozorování
- Výkony: kódy uváděné při PTC/PTD
- Cena: 18 500 Kč

## Bodová hodnota a ceny některých postupů v léčbě CCC

- CT jater s kontrastem: 1946b , ZUL :2000 Kč
- Chemoembolizace : součet bodů za angiografii + embolizaci : cca 13200 bodů, ZUL : 3000 -4000 Kč  
instrumentárium: 5000 – 25000 Kč (ZUM)
  - jehla 100 Kč, zavaděč 600 Kč, vodič 3000Kč, katétr 700 Kč
  - mikrovodič 7000-14000Kč, mikrokatétr 5000-10000Kč Spongostan 50 Kč, Lipiodol 384 Kč, Mitomycin: 1350 Kč
- Perkut. RFA : jehla k RFA : 24000 – 44000Kč  
cena CT jater

# Cholangiokarcinom-studie

## Paliativní chemoterapie

### ■ Systémová chemoterapie

- FUFA, RR 2%, median OS 14,8M (Malik IA et al, Am J Clin Oncol 2003)
- FAM, RR 28,5%, med. OS 8M
- Gemcitabin, RR 27%, med. OS 11M
- FUFA/CBDCA, RR 21%, 1/14 CR (Santuz-Altamira, Cancer 1998)
- FU/interferon alfa, RR 34%, med. OS 12M (Patt YZ, JCO 1996)
- PIAF, RR 9%, med. OS 18M (Patt YZ, Clin Cancer Res 2001)
- Nová cytostatika (docetaxel, irinotecan, paclitaxel) bez efektu
- HD-FUFA, PR 33% versus HD-FUFA+MMC RR26%  
(Chen JS, Anticancer Drugs 2001)

### ■ lokoregionální chemoterapie

- FUFA/DDP, 12 pac., RR 67%, med. OS 5M (Tsuji A, 2000)
- FUFA/LD-DDP, PR 33%, RR 67% (Takao T, 1997)



# Cholangiokarcinom-studie

## Adjuvantní chemoradioterapie

- Morganti AG, Int J Oncol Biol Phys 2000
  - 20 pts. s neresekabilním onem. či residuem radioterapie 50Gy/FU/brachy
  - RR 33%, med. OS 21M, 2/20 neresekabilním onemocněním přežívají nad 5let
  
- Serafini FM, Am Surg 2001
  - Indikace na základě TN(M) či lokalizace nádoru (92 pacientů cholangiokarcinomem po resekci k adjuvantní chemoradioterapii
    - (1/3 resekce jater, 1/3 resekce žluč. cest, 1/3 pankreatikoduodenektomie)
    - Med. OS pro chemoradioterapii 42M x 24,5M bez adjuvantní terapie

# Cholangiokarcinom – studie

## Zevní RT-adjuvantní

- Todoroki et al., retrospektivní, 3/2001, n=67
  - 5leté celkové přežití: po resekci 39 %, bez resekce 0 %
    - R0 resekce 63 % (n=26)
    - R1 resekce 16% (n=25)
    - R2 (makrosk.) 0 % (n=6)
  - medián přežití po R2 resekci **po RT 11.4 měs.**, bez RT 3.5 měs.
  
- Kim et al., retrospektivní, 10/2002, n=91
  - resekce, RT 40Gy a více, konkomitantně 5-FU
    - 5leté celkové přežití 31 %

# Cholangiokarcinom – studie

## Neoadjuvantní chemoradioterapie

- Ojedinelá studie s 9 pacienty s cholangiokarcinomem
  - 3/9 (33%) patologicky verifikovanou CR (Kelly M, Am J Surg 1997)

## Adjuvantní radioterapie

- **Není žádná randomizovaná studie**
- Publikované pouze malé soubory pacientů
  - 30pts. S pokročilým Klatskinovým nádorem.
  - zevní radioterapie x zevní+brachyterapie
  - med. OS zevní radioterapie 4M x 9M
- Prospektivní studie 50pts. radioterapie/brachyterapie x kontrola
  - med. OS bez významného rozdílu mezi rameny (Pitt HA, Ann Surg 1995)

# Karcinom žlučníku-studie

## **Systemová chemoterapie**

- FUFA, RR 2%, median OS 14,8M (Malik IA et al, Am J Clin Oncol 2003)
- Gemcitabin/DDP, CR 1/8, PR 6/8, med. OS 10,5M (Malik IA et al, Am J Clin Oncol 2003)
- CBDCA/FUFA, RR18% (1/16CR)
- DDP/FUFA, RR 34%, 1/29CR, med.OS 9M
- PIAF RR35%, med.OS 11M (Patt et al., Clin Cancer Res 2001)

## **■ Regionální chemoterapie i.a.**

- FUFA/DDP, 12 pac., RR 67%, PR 33%, med. OS 5M (Tsuji A, 2000)

## intervence pod CT + UZ:

Výkon	Náklady na jeden výkon	Suma celkem	opakované použití vybraného instrumentária
biopsie	bioptická jehla 2x	1 400,-	1 400,-
drenáže	dren	2 500,-	2 500,-
RFA	RFA jehla, disperzivní elektroda 2x	27 300,-	9 100,-