

# Nádory podjaterní krajiny

## Onkologická terapie

Doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.  
Radioterapeutická a onkologická klinika  
3. LF UK a FNKV, Praha

Český a slovenský gastroenterologický kongres 13.11.2015



# Karcinom pankreatu





- r. 2011 - nových pacientů 2201  
zemřelých 1947
- r. 2012 - nových pacientů 2015  
zemřelých 1744  
→ léčebný neúspěch
- Diagnóza – 1/3 ve stadiu generalizace  
více jak 1/3 s postiženými LU
- 5ti-leté přežití 5%

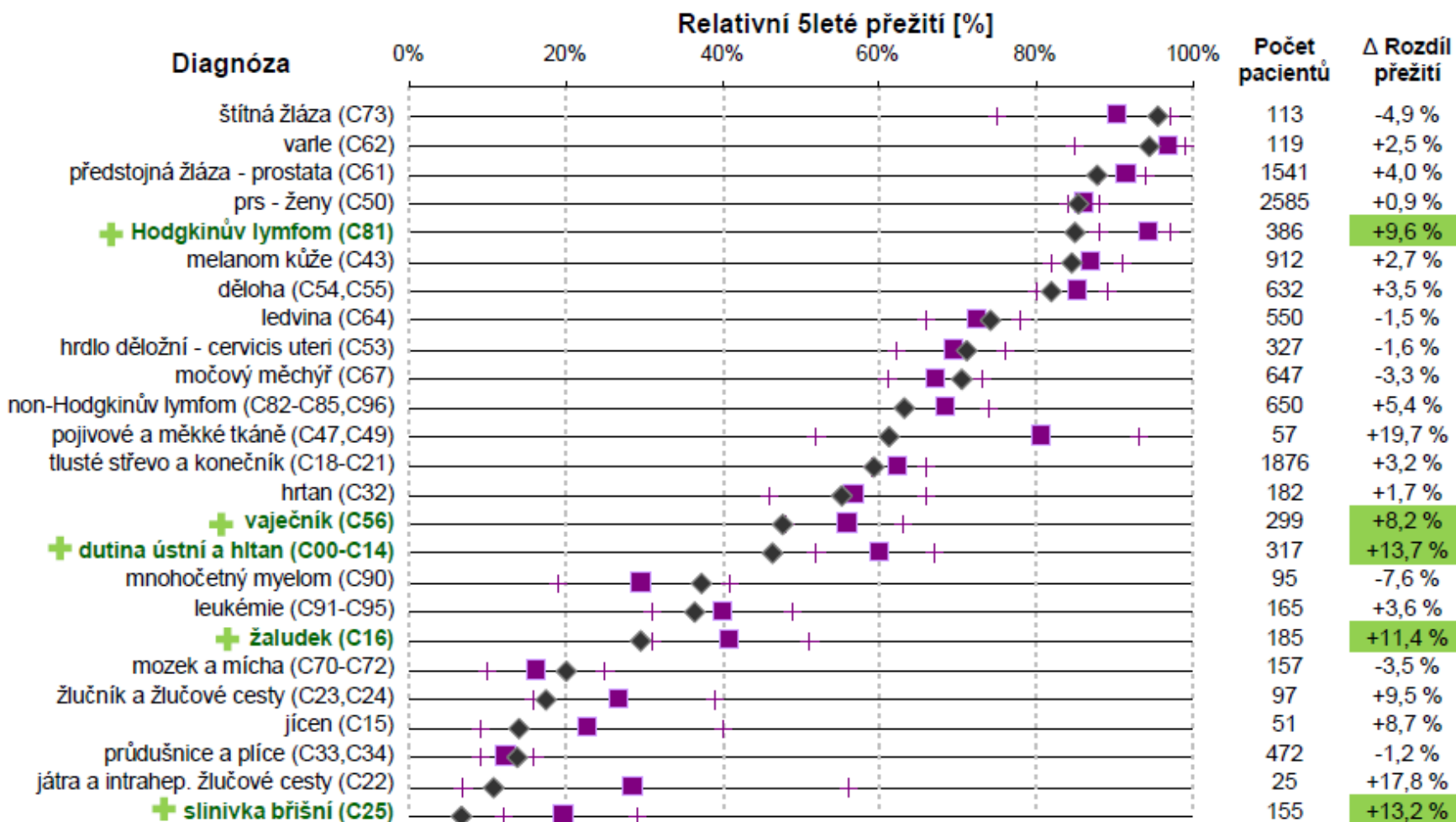
# Relativní 5leté přežití u vlastních pacientů (A0+A1) primárně léčených ve FNKV (perioda 2005-2010)

Uváděné hodnoty 5letého přežití pro jednotlivé diagnózy jsou **standardizovány k věku pacientů a zastoupení klinických stadií** (případně jiných rizikových kategorií).

Diagnózy jsou řazeny sestupně dle celorepublikového 5letého přežití.

 Vlastní pacienti FNKV (s 95% IS)  
 Léčení pacienti ČR



 Významně vyšší přežití ( $\Delta > +10\%$ )  
 Významně vyšší přežití  
 Významně nižší přežití  
 Významně nižší přežití ( $\Delta < -10\%$ )







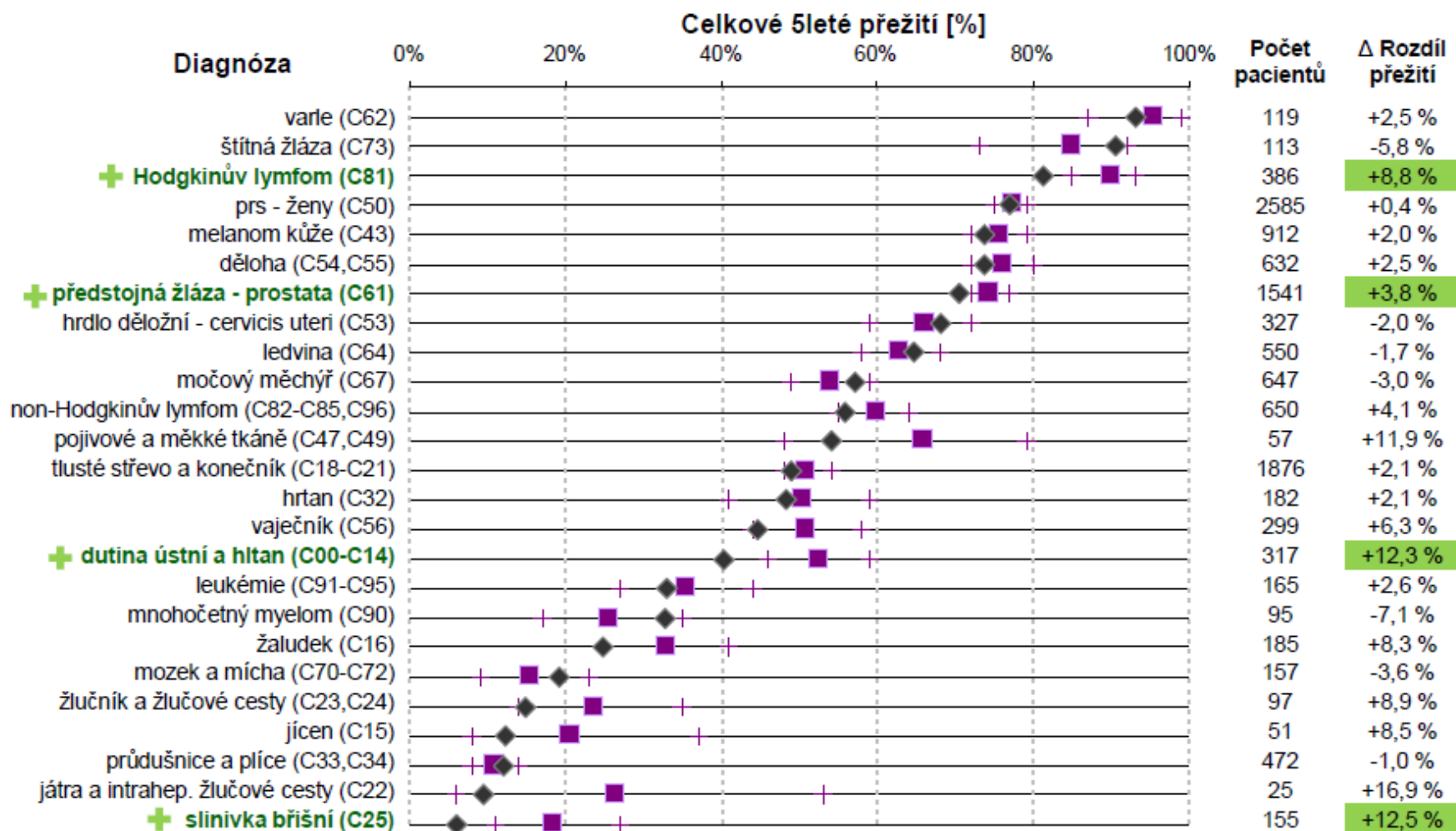
# Celkové 5leté přežití u vlastních pacientů (A0+A1) primárně léčených ve FNKV: (perioda 2005-2010)

Uváděné hodnoty 5letého přežití pro jednotlivé diagnózy jsou **standardizovány** k věku pacientů a zastoupení klinických stadií (případně jiných rizikových kategorií).

Diagnózy jsou řazeny sestupně dle celorepublikového 5letého přežití.

 Vlastní pacienti FNKV (s 95% IS)  
 Léčení pacienti ČR

 Významně vyšší přežití ( $\Delta > +10\%$ )  
 Významně vyšší přežití  
 Významně nižší přežití  
 Významně nižší přežití ( $\Delta < -10\%$ )



# Terapie

- Chirurgie - jediná radikální
- Radioterapie, chemoterapie, biologická (cílená terapie), symptomatická terapie
- Rozhoduje: rozsah onemocnění (generalizace)  
histologie (adenokarcinom, pNET)  
**celkový stav pacienta**  
souhlas pacienta
- Možno paliativně léčit i bez histologie

# Radioterapie

Problém - citlivé struktury v ozařované oblasti →  
nemožnost aplikace dostatečné dávky

Předoperační - společně s CHT

- Cíl zlepšit - umožnit operabilitu
- Zevní RT 45Gy na oblast pankreatu a spádových LU + CHT na bázi 5FU

Speciální techniky RT:

- IMRT - radioterapie s modulovanou intenzitou
- IGRT - umožňuje snížení geometrické nejistoty v důsledku fyziologických pohybů

# Radioterapie

- Stereotaxe, tomoterapie, cyber-knife
- Umožňují navýšit absolutní terapeutickou dávku za předpokladu stejného rizika toxicity
- Zvyšují naději na kurabilitu onemocnění
- Neoadjuvantní terapie nezhoršuje perioperační morbiditu ani mortalitu
- Peroperační, intraoperační RT(IORT) - předmětem studií, technický náročné, neprokázala benefit

# Radioterapie

- Pooperační (adjuvantní) - kontroverzní
- Cíl - po radikální resekci snížit riziko lokální či lokoregionální rekurence (N+)
- GITSG (USA): RT+CHT(5FU) vliv na střední dobu přežití (20 měs. X 11 měs.)
- EORTC (EU): neprokázala vliv na přežití
- ESPAC-1/2004 – multic. random. studie fáze III  
CHT/RT v adjuvantní indikaci - kratší přežití a více nežádoucích účinků proti CHT samotné



# Radioterapie

- Metaanalýza těchto studií neprokázala benefit adjuvantní radiochemoterapie ( $p=0,71$ )
- Naopak, adjuvantní chemoterapie FUFA vedla ke snížení relativního rizika úmrtí o 35% ( $p < 0,001$ )
- RTOG 97-04 /2008 – random. studie fáze III, srovnávala před- a pooperační CHT 5-FU s gemcitabinem před operací a po operaci - lepší gemcitabin
- Adjuvantní terapie: Evropa - CHT  
USA - CHT + RT
- Paliativní RT

# Chemoterapie

- Ca pankreatu – chemorezistentní
- U pacientů PS 0-2
- CONCO 001, ESPAC1 – superiorita gemcitabinu oproti 5-FU
- Delší doba do progrese, přežití 22.1 x 20.2 měs.
- Délka tříletého přežití: G 36.5% x 5FU 19.5%
- Délka pětiletého přežití: G 21.0% x 5FU 9.0%
- ESPAC3 – neprokázala superioritu

# Chemoterapie

- Paliativní terapie u generalizovaného Tu
- Gemcitabin – standard
- Účinnost větší oproti 5FU/1-leté přežití 18% x 2%
- Lepší kvalita života /23.8% x 4.8%
- Kombinovaná CHT:

GEM + CisDDP, GEM + OXA, GEM + IRI

zvýšený počet léčebných odpovědí

zvýšená toxicita

bez významného prodloužení přežití

# Chemoterapie

- PRODIGE 4 ACCORD 11 analýza studie fáze III hodnotila podání CHT FOLFIRINOX (5-FU, leukovorin, oxaliplatina a irinotekan) proti monoterapii gemcitabinem u pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu v dobrém klinickém stavu
- Medián PFS 6.4 x 3.3 měsíce ( $p < 0.0001$ ) a medián přežití 11.1 x 6.8 měsíce ( $p < 0.0001$ )

# Biologická (cílená) terapie

- Erlotinib (Tarceva) - inhibitor receptoru typu 1 pro epidermální růstový faktor (EGFR)
- Nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v celkovém přežití oproti CHT samotné
- Cetuximab (Erbitux)
- Bevacizumab (Avastin)  
.....studie fáze II slibné, fáze III – bez efektu

# Karcinom žlučníku

- Chirurgie - jediná radikální metoda
- Adjuvantní CHT (5fluorouracil) může mít přínos
- 5leté přežití prokázané studií bylo 20% u pacientů po resekci a chemoterapii versus 14% u pacientů po resekci bez pooperační CHT
- Paliativní CHT
- Spektrum zahrnuje fluorouracil, oxaliplatinu, capecitabin, gemcitabin

# Nádory žlučových cest

## Klatskinův tumor

- **Chirurgické řešení** – jediné dává možnost úplného vyléčení, podmínkou je R0 resekce
- Ovlivňuje průměrné přežití: 30.6 x 11 měsíců
- Indikace k operaci v centrech až 30% nádorů
- Perioperační morbidita: 5 - 20%
- Medián přežití po radikální operaci: 18 - 40 měsíců

# Radioterapie (RT)

- Kontroverzní
- Retrospektivní soubor (\*Sinohara) - 4758 pacientů s extrahepaticky uloženým cholangiokarcinomem
- Neléčení - přežití 4 měsíce
- Léčba chirurgická - přežití 9 měsíců
- Léčba RT - přežití 9 měsíců
- Léčba chirurgická + RT - přežití 16 měsíců
- Statisticky významný rozdíl  $p < 0.0001$  v celkovém přežití

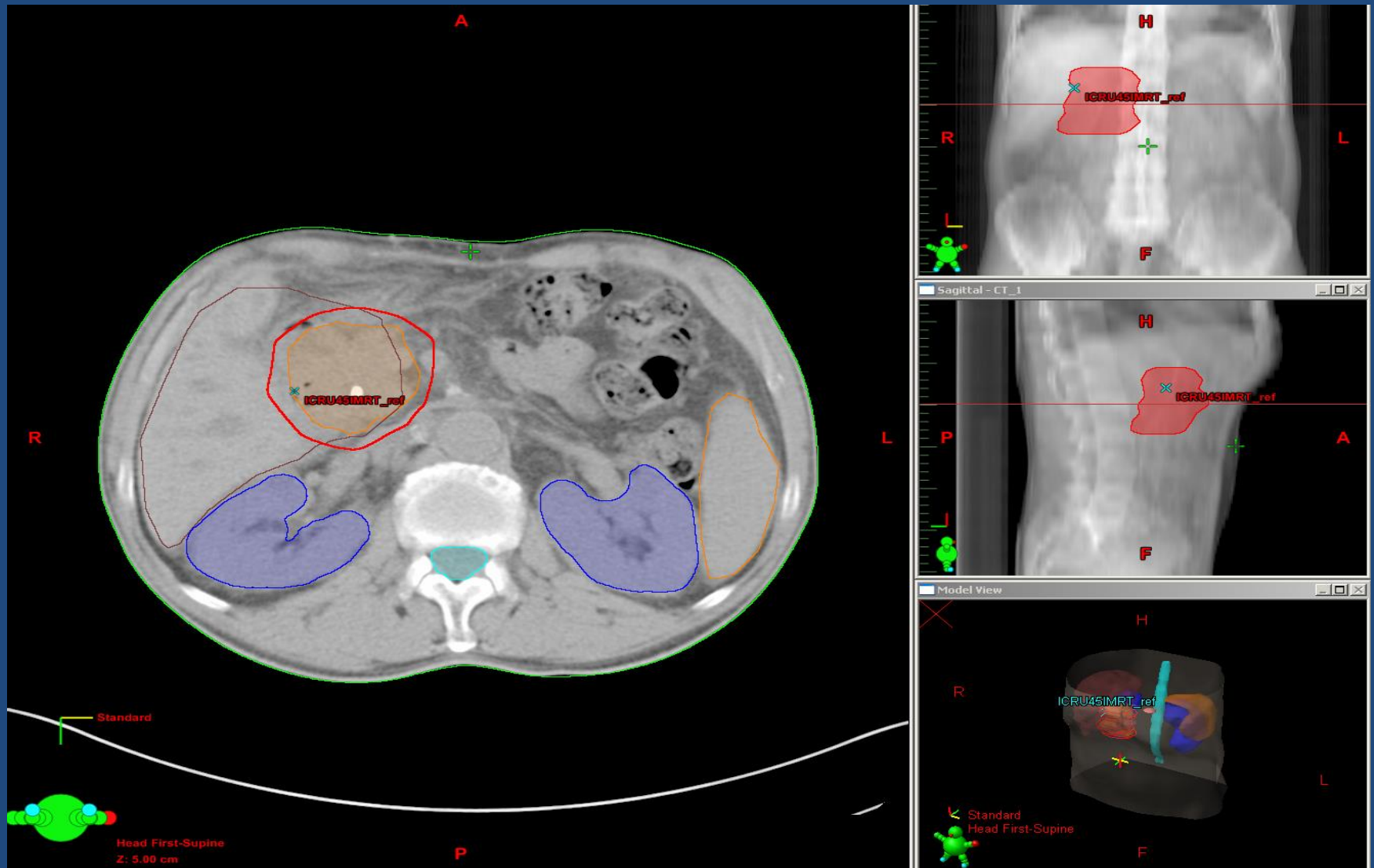
\*Sinohara, E., T. Int. J. Rad. Oncology Biol., Phys., 2009;74(4):1191-1198

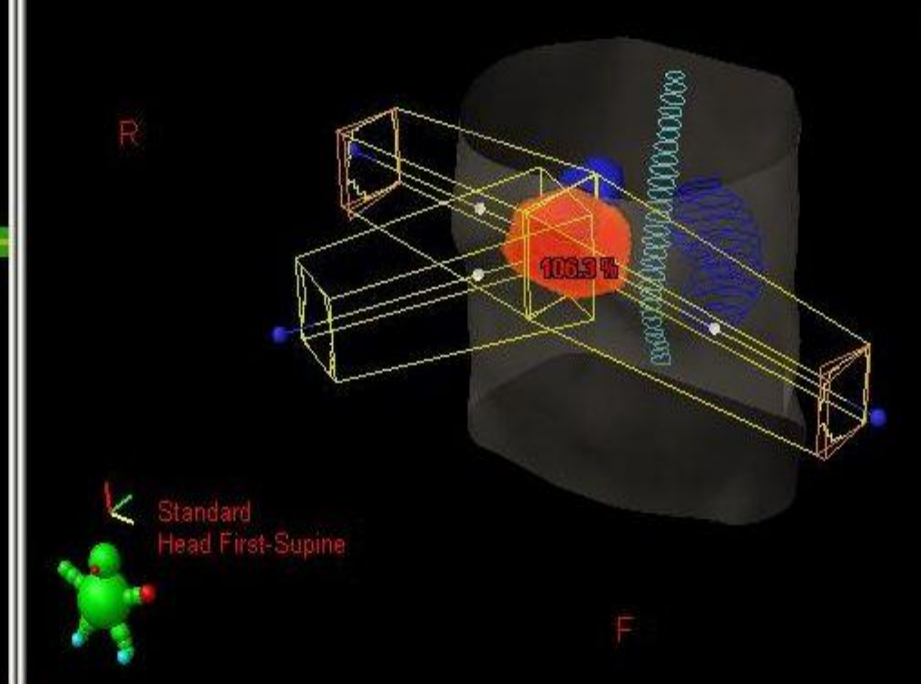
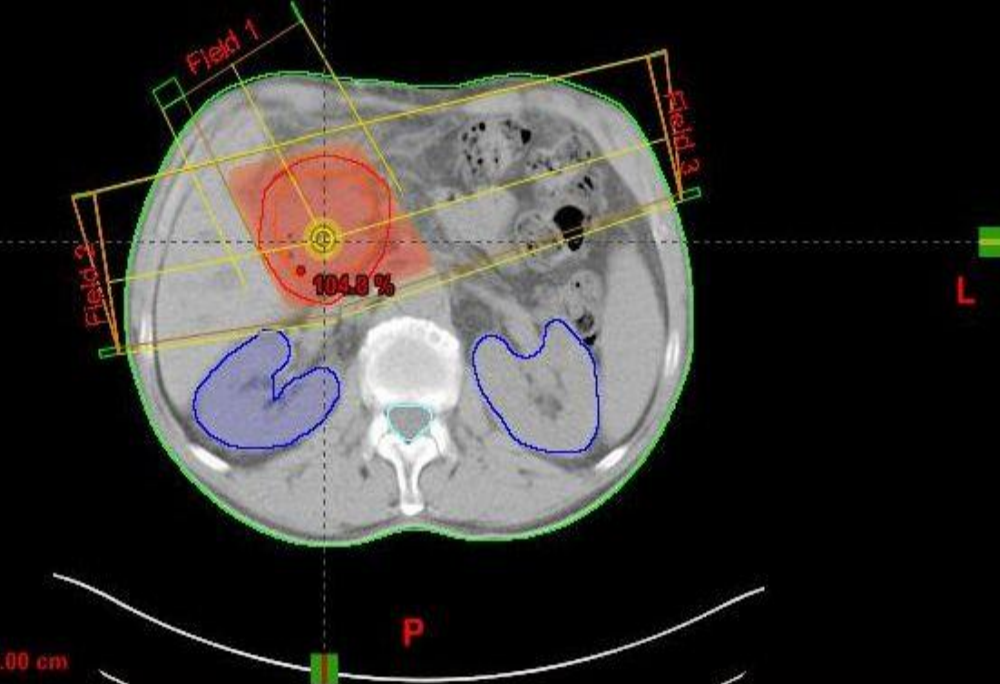


# Radioterapie

- Paliativní
- Zevní na oblast tumoru a spádových LU
- Dávka 45 – 55Gy
- Brachyterapie intraluminální – Ir <sup>192</sup> HDR, gama zářič
- Cestou zevně-vnitřní drenáže
- Dávka 6 x 5Gy v 1cm – 30Gy, ekv. biol. 45Gy
- Kombinace zevní RT + brachyterapie

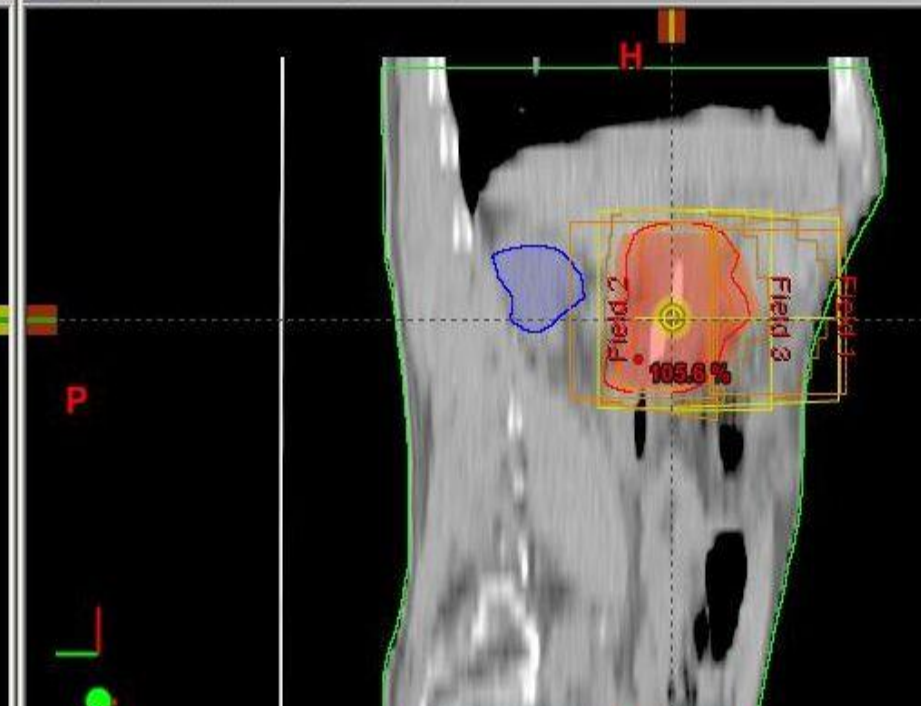
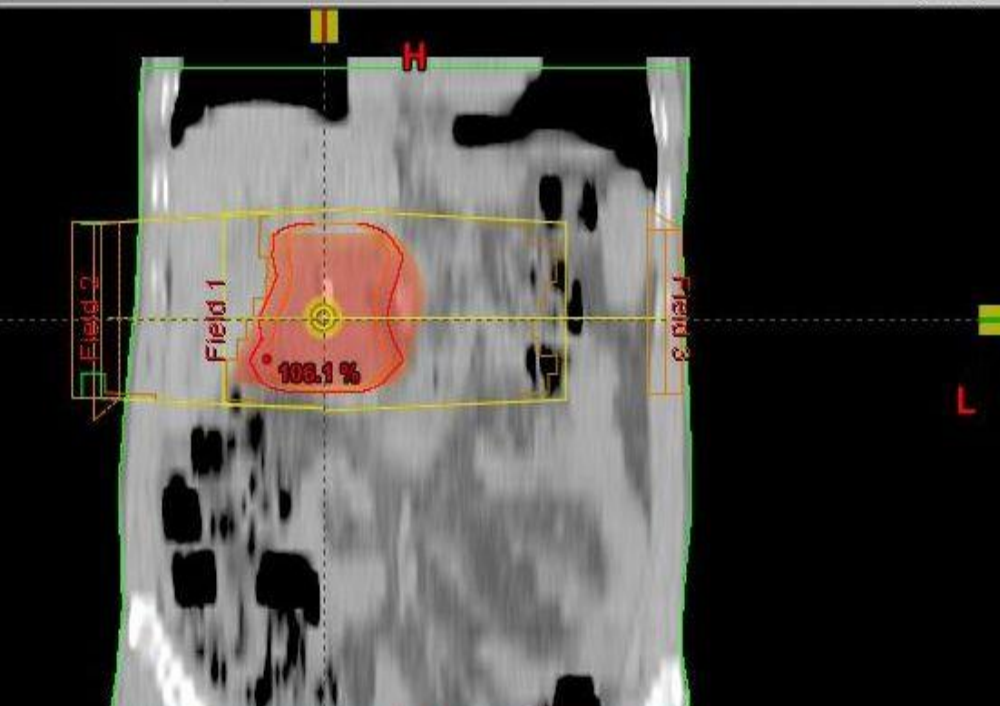
# Zakreslení cílových objemů při zevní RT žlučových cest



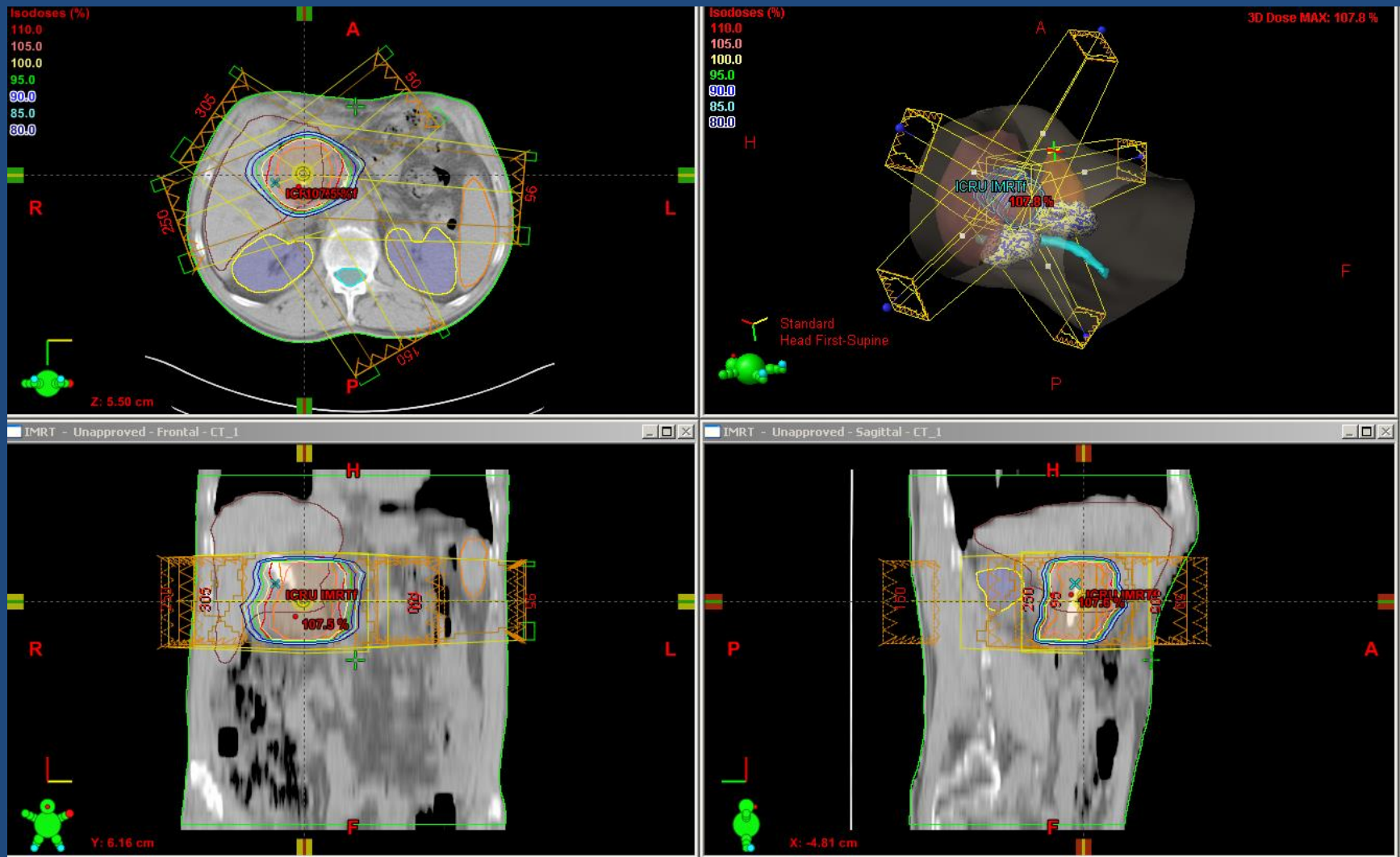


Approved - Frontal - CT\_1

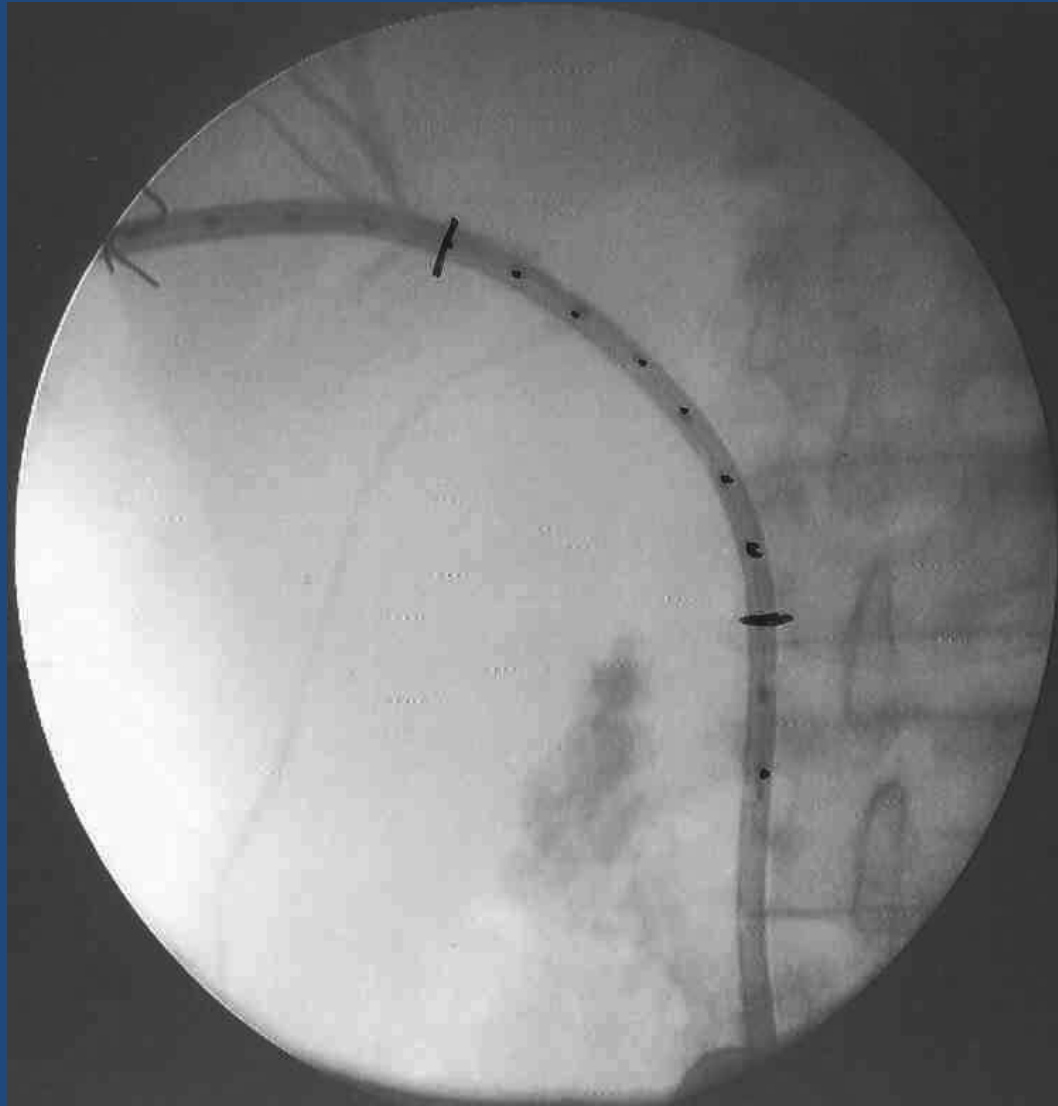
Tu jater - Unapproved - Sagittal - CT\_1



# Ozařovací plán pro IMRT - technika 5 koplanárních polí (250°, 305°, 50°, 95°, 150°)



# Brachyterapie intraluminální

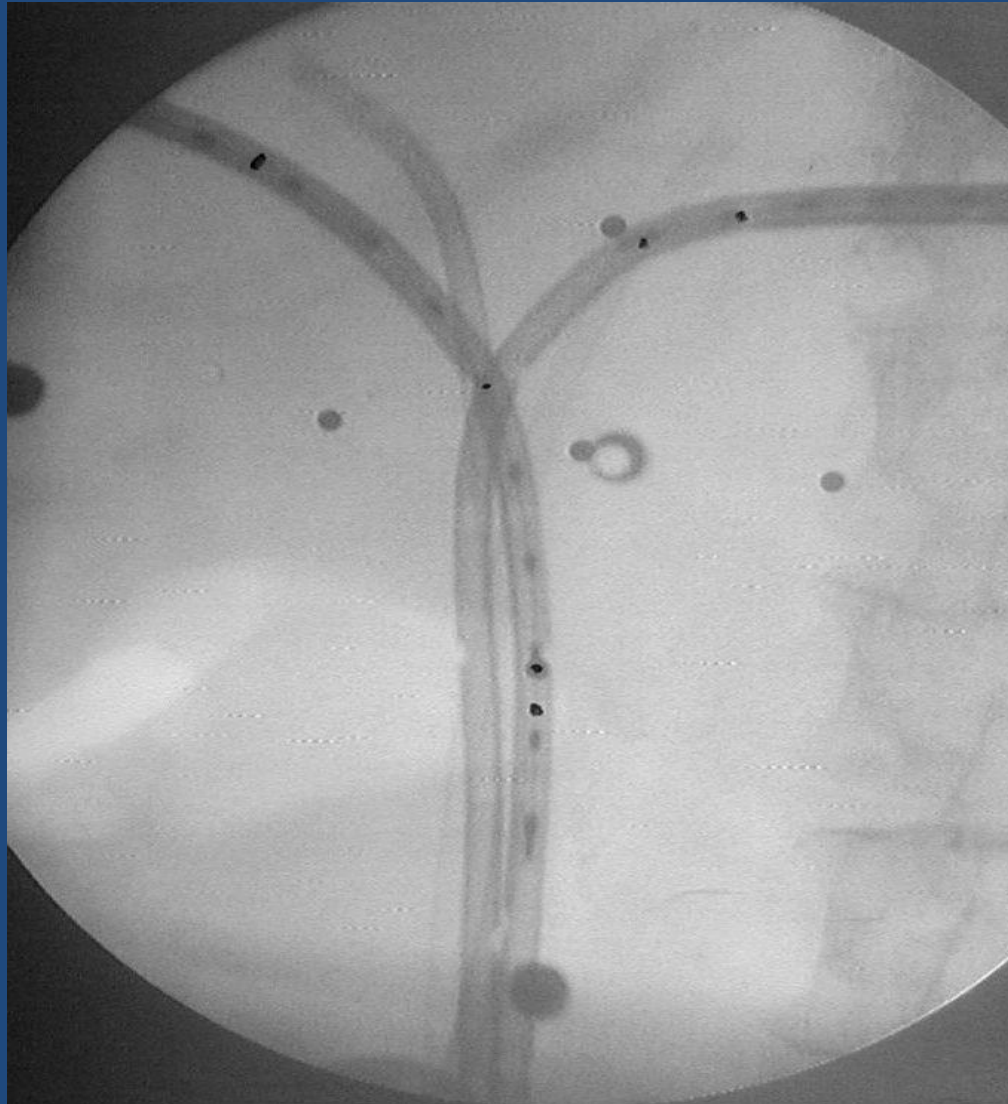




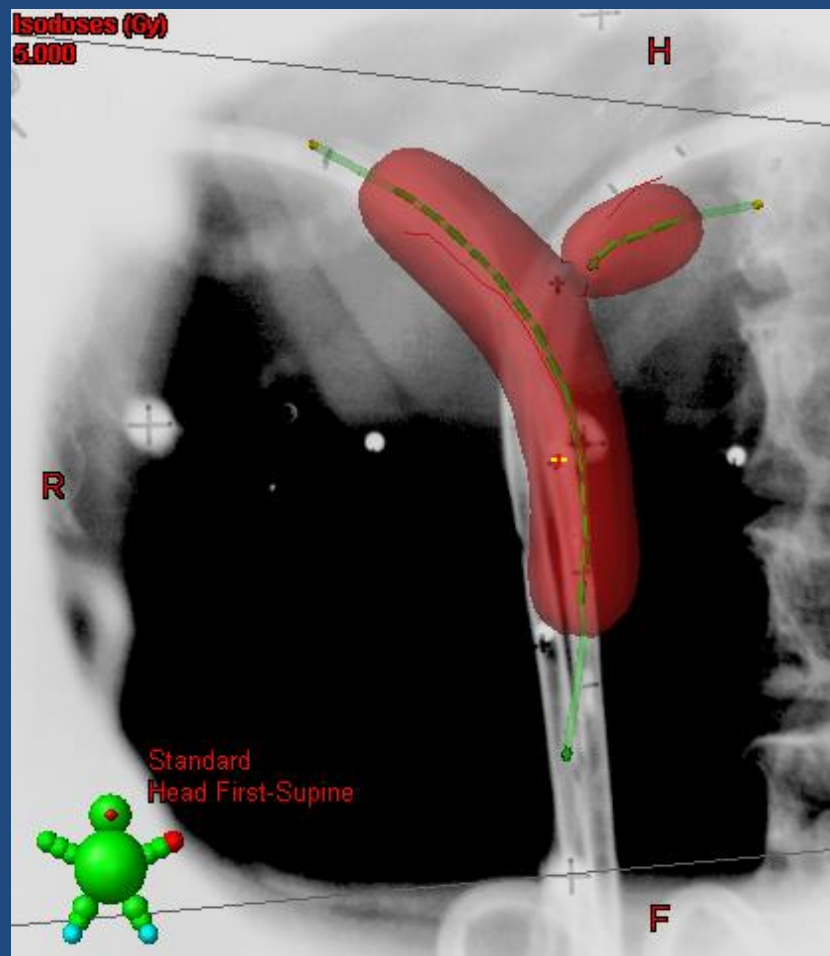
# Brachyterapie intraluminální



# Brachyterapie intraluminální

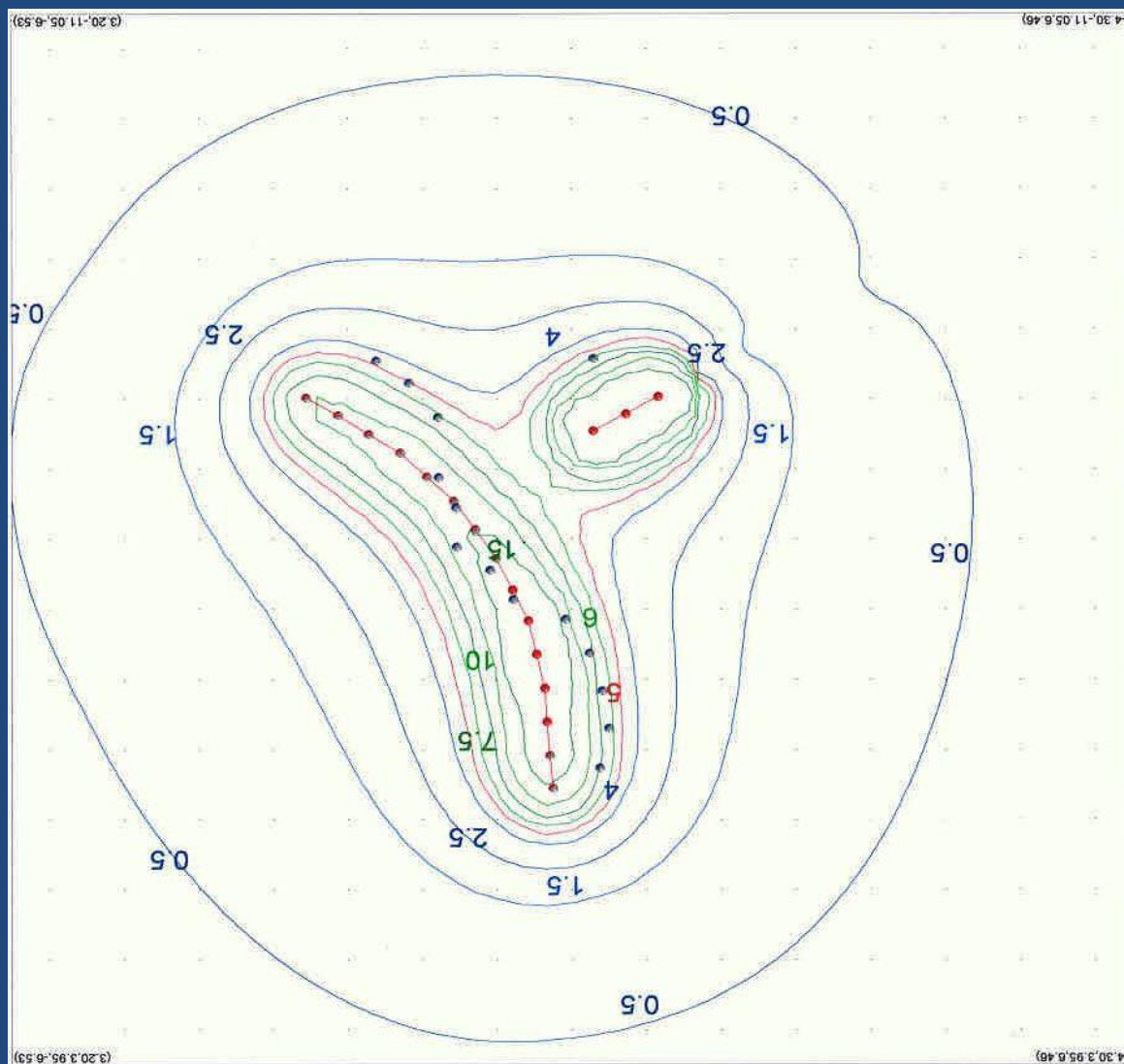


# Brachyterapie intraluminální





# Brachyterapie intraluminální



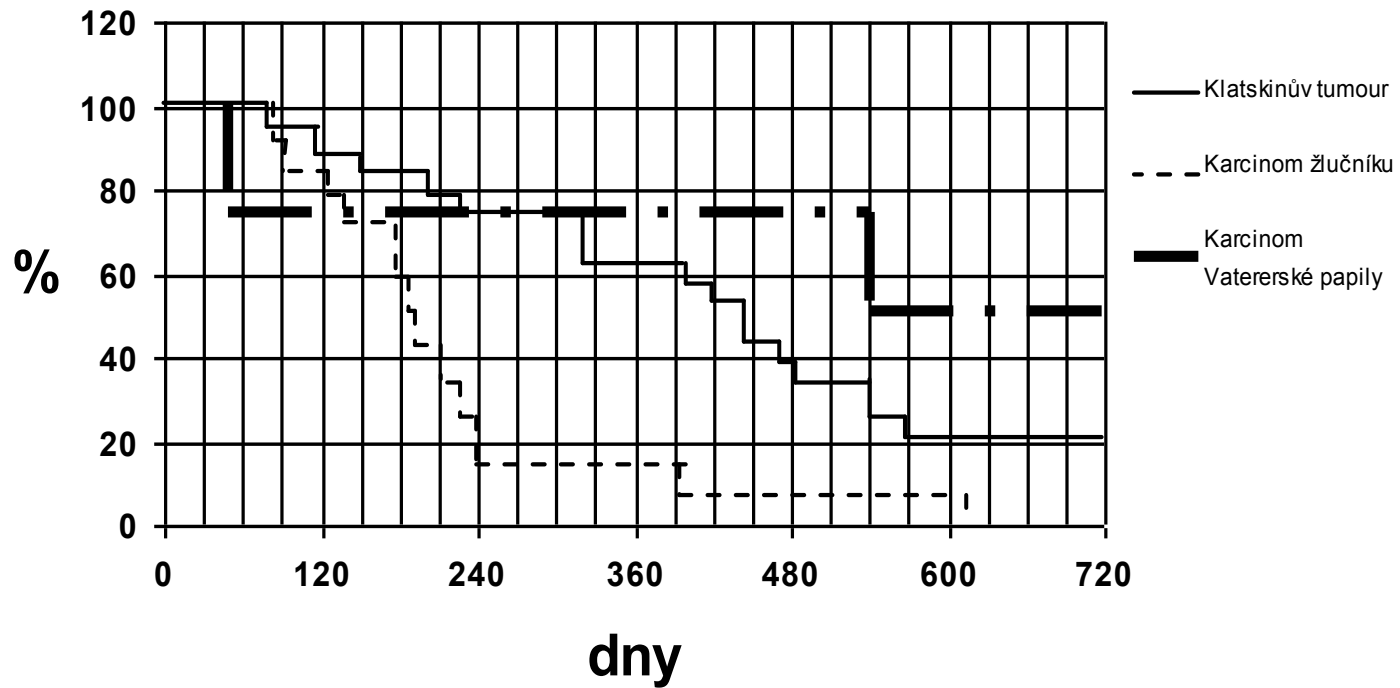
# Vlastní soubor – intraluminální BRT

- 9/1993 – 12/2005 - 43 pacientů s inop. Ca
- Klatskin 25, Ca žlučníku 15, Ca Vater. papily 4
- Věk od 41 do 80 let
- Zavedena transkutánně transhepaticky zevně-vnitřní drenáž žlučových cest o průměru 9F
- Brachyterapie intraluminální Ir<sup>192</sup> HDR - 6x5Gy v 1cm, frakce 3xtýdně, celk. d. 30Gy, ekv. 45Gy

# Vlastní soubor – intraluminální BRT

- **Kombinace intraluminální brachyterapie s následným zavedením stentu do místa nádorové stenózy**
- **Dobrý paliativní efekt s prodlouženým přežitím a velmi dobrou tolerancí**  
(u Klatskinova Tu a Ca Vaterské papily)
- U karcinomu žlučníku nelze očekávat tento efekt

# Přežití pacientů po BRT – vlastní soubor



# Závěr

- Zhoubných nádorů pankreatu i zevních žlučových cest výrazně přibývá
- Efekt doposud užívaných léčebných modalit je neuspokojivý
- Jedinou radikální léčbou je chirurgické odstranění nádoru
- Management operační léčby se rychleji vyvíjí
- Dokonalostí nových diagnostických metod je umožněna přesná selekce pacientů vhodných k radikálnímu zákroku

# Závěr

- Onkologická terapie bohužel spíše paliativní
- Radioterapie – nové techniky
- Význam brachyterapie
- Chemoterapie – zvážit celkový stav pacienta, PS 0-2
- Gemcitabin x FOLFOXIRI
- Dosavadní zklamání z biologické léčby, probíhají další studie
- Význam paliativní terapie
- Význam symptomatické terapie (nutrice, léčba bolesti)



