



GENERAL HOSPITAL LARISA
ONCOLOGY UNIT
TSAKALOF 1, 412 21
LARISSA

Θεραπεία Εκπομπής Πρωτονίων: Μια Νέα Εποχή στη Θεραπευτική Προσέγγιση του Χολαγγειοκαρκινώματος;

Αντωνίου Σ, Μπαλάντες Ν, Μαραγκούλη Ε, Μιχαηλίδης Π, Ρούσσος Γ, Λαμπροδήμου Γ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το χολαγγειοκαρκίνωμα αποτελεί το 2ο κατά συχνότητα,κακόηθες ηπατικό νεόπλασμα μετά το ηπατοκυτταρικό (ΗΚΚ) χαρακτηριζόμενο από πτωχή πρόγνωση (18% 5ετής επιβίωση, και μέσο προσδόκιμο επιβίωσης μετά τη διάγνωση 6 μήνες).Κεντρικό πυλώνα της αντιμετώπισης του χολαγγειοκαρκινώματος αποτελεί η χειρουργική εξαίρεση σε υγιή όρια (R0) και η επικουρική χορήγηση χημειοθεραπείας με καπεσιταμίνη. Σε τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο, η χορήγηση συνδυασμού χημειοθεραπείας με ανοσοθεραπεία αποτελεί την εγκεκριμένη πρώτη γραμμής θεραπείας με πτωχά αποτελέσματα. Εκ πρώτης όψεως είναι εμφανές πως σε περιπτώσεις ασθενών στις οποίες αντενδύκνεται η διενέργεια του χειρουργείου, δεν υπάρχει εναλλακτική πέραν της παρηγορητικής θεραπείας. Το θεραπευτικό αυτό κενό ενδέχεται να καλυφθεί με ακτινοθεραπευτικές πρακτικές οι οποίες αν και δεν αποτελούν σαφές τμήμα των κατευθυντήριων οδηγιών, εμφανίζουν θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με νόσο η οποία δεν επιδέχεται τις προτεινόμενες προσεγγίσεις. Στο παρόν poster παρουσιάζεται ένα περιστατικό ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος, μη χειρουργήσιμου ριζικά και άνευ στοχεύσιμων μεταλλάξεων, το οποίο υπεβλήθη σε ακτινοθεραπεία εκπομπής πρωτονίων (protonbeam therapy) με θετική ανταπόκριση, το οποίο προστίθεται σε μία διαρκώς αυξανόμενη δεξαμενή ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων για τη μελλοντική ενσωμάτωση της ακτινοθεραπείας και δη της PBT στον θεραπευτικό αλγόριθμο του χολαγγειοκαρκινώματος

CONTACT

Γεωργία Λαμπροδήμου
Ογκολογική μονάδα ΓΝΛ
Email: glambr@yahoo.gr
Phone: 6986385606

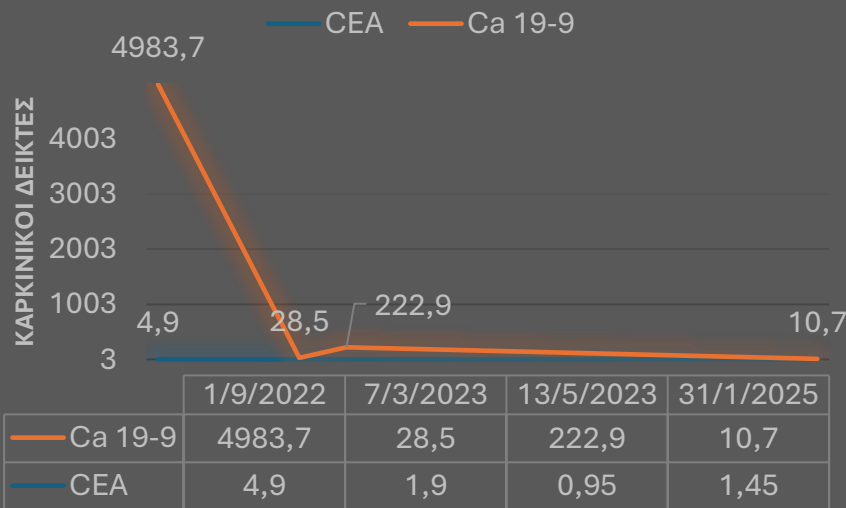
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το χολαγγειοκαρκίνωμα αποτελεί το 2ο κατά συχνότητα,κακόηθες ηπατικό νεόπλασμα μετά το ηπατοκυτταρικό (ΗΚΚ), καθώς αποτελεί το 15% όλων των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του ήπατος και το 3% των πρωτοπαθών κακοηθειών του ΓΕΣ[1]. Συνιστά νεοπλασία χαρακτηριζόμενη από πτωχή πρόγνωση (18% 5ετής επιβίωση, και μέσο προσδόκιμο επιβίωσης μετά τη διάγνωση 6 μήνες) . Ενώ ιδιαίτέρως ανησυχητική διαρκώς αύξουσα επίπτωση της νόσου, καθώς από το 2001 έως το 2017 η επίπτωση έχει αυξηθεί κατά 43.8% με διαρκώς αύξουσα πορεία έως και σήμερα, ιδίως στις χώρες της ανατολικής Ασίας. [2] Κεντρικό πυλώνα της αντιμετώπισης του χολαγγειοκαρκινώματος αποτελεί η χειρουργική εξαίρεση σε υγιή όρια (R0) η οποία ενδέχεται να συνοδεύεται από νεοεπικουρική θεραπεία Σισπλατίνης και Γεμισταμίνης, ή αν ο όγκος ανιχνευτεί σε πρώιμο στάδιο χειρουργείται άμεσα και στη συνέχεια χορηγείται επικουρική χημειοθεραπεία καπεσιταμίνης. Σε τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο, η θεραπευτική προσέγγιση στοχεύει στην χαρτογράφηση του μοριακού προφίλ του καρκίνου (HER-2/neu υπερέκφραση, BRAF μετάλλαξη, IDH-1μετάλλαξη, MSI-H/dMMR)και ύστερα επιλέγεται εξειδικευμένη θεραπεία αναλόγως των αποτελεσμάτων.Είναι εμφανές πως σε περιπτώσεις ασθενών στις οποίες αντενδύκνεται η διενέργεια του χειρουργείου, δεν υπάρχει εναλλακτική πέραν της παρηγορητικής θεραπείας με χορήγηση συνδυασμού χημειοακτινοθεραπείας ως πρώτη γραμμή

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ασθενής θήλυ 47 ετών διαγνώσθηκε (07/2022) με χολαγγειοκαρκινώμα με διλοβιακή εντόπιση, μη χειρουργήσιμο ριζικά βάσει απεικονιστικών κριτηρίων ενώ στο 18FDG-PET σπινθηρογράφημα αναδείχθηκε εκτός της ηπατικής εξεργασίας υπερμεταβολική δραστηριότητα και στον αριστερό μαζικό αδένα. Η διπλή βιοψία που ακολούθησε ανέδειξε πολυεστιακό διηθητικό αδενοκαρκίνωμα αριστερού μαστού ER+. PR+ και HER-2=0 με Ki67= 35% και ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα χωρίς στοχεύσιμες μεταλλάξεις στο NGS και pMMR. Ακολούθησε ευρεία ογκεκτομή του αριστερού μαστού και βιοψία των λεμφαδένων φρουρών της σύστοιχης μασχάλης και η ασθενής ετέθη σε ορμονοθεραπεία με ταμοξифαίνη και επικουρική ακτινοθεραπεία μαστού λόγω αναγκαιότητας για άμεση αντιμετώπιση του ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος. Αρχικά υποβλήθηκε σε διακαθετηριακό ραδιοεμβολισμό ήπατος με 90Y-spheres σε 4 δόσεις και ακολούθησε πρώτη γραμμή χημειοθεραπεία με σισπλατίνη, γεμισταμίνη και δουρβαλουμάμπη για οκτώ κύκλους έως τον Μάρτιο του επόμενου έτους ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης με δουρβαλουμάμπη. Η δουρβαλουμάμπη διεκόπη μετά από 4 κύκλους, μολονότι αρχικά εκδηλώθηκε πλήρης βιοχημική, μεταβολική και απεικονιστική ανταπόκριση της νόσου, λόγω ενδοηπατικής πρόοδου νόσου με εμφάνιση 3 νέων μικρών εστίων. Διενεργήθηκε εκ νέου διαδερμικός τοπικός ραδιοεμβολισμός και δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία (FOLFOX) για 9 κύκλους. Τον Οκτώβριο του 2023 η MRI ήπατος ανέδειξε 3 νέες μικροδορυφόρες εστίες (1-2cm) ως επί τοπικής υποτροπής. Λαμβάνοντας υπόψιν τον ικανοποιητικό τοπικό έλεγχο της νόσου για διάστημα άνω του ενός έτους και του περιορισμένου υπολειμματικού όγκου ήπατος προτάθηκε η διενέργεια της εφαρμογής εξωτερικής ακτινοβολήσης πρωτονίων Η θεραπεία ολοκληρώθηκε τον Νοέμβριο του 2023 σε κέντρο του εξωτερικού και η ασθενής τέθηκε σε παρακολούθηση. Εκτοτε βρίσκεται σε απεικονιστική και βιοχημική ύφεση και λαμβάνει αγωγή με Καπεσιταμίνη.

ΤΙΜΕΣ ΔΕΙΚΤΩΝ



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το χολαγγειοκαρκίνωμα αποτελεί σε κάθε περίπτωση μία πρόκληση τόσο για τον ογκολογικό ασθενή όσο και για τους θεράποντες ιατρούς καθώς συνιστά μία διάγνωση συνδεδεμένη με πτωχή πρόγνωση, ενώ η συνύπαρξη συνοσηροτήτων όπως η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα χειροτερεύουν σημαντικά τις προοπτικές ίασης και επιβίωσης. Οι αλγόριθμοι θεραπευτικών χειρισμών του NCCN και του ESMO θέτουν την ριζική εκτομή του όγκου στο επίκεντρο της προσέγγισης μας, με τη χημειοθεραπεία να ακολουθεί, μειώνοντας σημαντικά το ποσοστό υποτροπής. Δυστυχώς όμως σε ασθενείς οι οποίοι δεν επιδέχονται χειρουργικής αντιμετώπισης οι θεραπευτικές επιλογές φαίνεται πως επεκτείνουν την επιβίωση χωρίς ουσιαστική ελπίδα θεραπείας. Αυτό το θεραπευτικό κενό γίνεται χρόνο με το χρόνο σαφέστερο πως θα καλυφθεί από ακτινοθεραπευτικούς χειρισμούς . Ειδικότερα, όσον αφορά τις θεραπείες εκπομπής σωματιδίων εν αντιθέσει με την εδραιωμένη θεραπεία εκπομπής φωτονίων, καθώς η πρώτη δρα επιλεκτικά, επειδή τα πρωτόνια συγκρατούνται από τα καρκινικά κύτταρα, ενώ τα φωτόνια τα διαπερνούν και πλήττουν όλους τους υγιείς ιστούς όπως τον στόχο. Κατ' αυτό τον τρόπο η PBT δεν βλάπτει το γεινιάζων υγιές παρέγχυμα . [5]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση του χολαγγειοκαρκινώματος σε παγκόσμια κλίμακα τονίζει την αναγκαιότητα αναβάθμισης των εδραιωμένων θεραπευτικών χειρισμών, ούτως ώστε να αυξηθεί η επιβίωση των ασθενών αυτών, ιδιαίτερως στις περιπτώσεις που δεν δύναται να αντιμετωπισθεί ο καρκίνος μέσω χειρουργικής επέμβασης. Οι θεραπείες εκπομπής σωματιδίων όπως η θεραπεία εκπομπής πρωτονίων φαίνεται παρουσιάζουν ευεργετικά αποτελέσματα στην επιβίωση των ασθενών αυτών, τόσο με την διηθητικότητα τους σε εν τω βάθει ιστούς όσο και με την ιδιότητα τους να σέβονται περισσότερο τους γύρω υγιείς ιστούς συγκριτικά με την θεραπεία εκπομπής φωτονίων. Όπως επιβεβαιώνεται και από το περιστατικό που παρουσιάστηκε, το οποίο έρχεται να προστεθεί στην δεξαμενή δεδομένων υπέρ των θεραπειών αυτών, είναι εμφανές πως αν οι χειρισμοί αυτοί εφαρμοστούν σωστά έχουν αποτελέσματα στον περιορισμό της εξέλιξης της νόσου και κυρίως στην παράταση της επιβίωσης του ασθενούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up Vogel, A. et al. Annals of Oncology, Volume 34, Issue 2, 127 – 140
2. Javie M, et al Temporal Changes in Cholangiocarcinoma Incidence and Mortality in the United States from 2001 to 2017. Oncologist. 2022
3. Kelley, R. K., et al (2020). Systemic therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma. Journal of hepatology, 72(2), 353–363.
4. Keith E Stuart, MD. Systemic therapy for advanced unresectable and metastatic cholangiocarcinoma. UpToDate, Connor RF (Ed), (Accessed on December 17, 2024.)
5. Wang, N., et al. (2022). Progress in Radiotherapy for Cholangiocarcinoma. Frontiers in oncology, 12, 868034.
6. Hong, T. S., et al (2016). Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Journal of clinical oncology, 34(5), 460–468.
7. Sota Y, et al Recurrent cholangiocarcinoma with long-term survival by multimodal treatment: A case report. Mol Clin Oncol. 2021 Apr;14(4):72..