

Palliatieve behandeling

De werkgroep is van mening dat bij de palliatieve behandeling van het galweg- of galblaascarcinoom adequate endoscopische drainage van de galwegen belangrijk is.

De werkgroep is van mening dat radiotherapie niet standaard moet worden aangeboden aan patiënten met een locoregionaal uitgebreid galwegcarcinoom.

De werkgroep is van mening dat stereotactische radiotherapie, met of zonder chemotherapie, bij voorkeur in studieverband kan worden overwogen.

Er wordt geadviseerd om aan patiënten met een locoregionaal uitgebreid of gemetastaseerd galblaas- of galwegcarcinoom de combinatie gemcitabine met cisplatin als palliatieve chemotherapie aan te bieden indien de algemene conditie dit toelaat.

Literatuurbespreking:

Inleiding

Aangezien galblaas- en galwegcarcinomen uitermate zeldzaam zijn, is het uitvoeren van gerandomiseerde trials uitermate moeilijk. Park et al. onderzochten het onbehandeld natuurlijk beloop van 330 galwegcarcinomen (203 intrahepatisch, 127 hilair) uit hun serie van in totaal 1377 patiënten. Zij vonden dat de mediane overleving van intrahepatisch galwegcarcinoom 3 maanden was en die van hilair galwegcarcinoom 5.9 maanden. Belangrijkste prognostische factoren waren afstandsmetastasen en een carcino embryonaal antigeen (CEA) > 30 ng/ml. ¹⁰¹. Wanneer we deze overlevingscijfers als uitgangspunt nemen blijft interpretatie van retrospectieve series of prospectieve mono arm fase 2 studies moeilijk vanwege de mogelijkheid van selectie. De kwaliteit van leven wordt in de palliatieve setting in belangrijke mate bepaald door de kwaliteit van galwegdrainage. Endoscopische galwegdrainage door middel van metalen (soms plastic) stents heeft hierbij de voorkeur, waarbij nagestreefd moet worden zoveel mogelijk segmenten te draineren. Echter wanneer bij progressie van de tumor de mogelijkheden voor endoscopische drainage zijn uitgeput, zal dienen te worden overgegaan op percutane, transhepatische drainage (PTBD). Gezien de complexiteit van adequate galwegdrainage bij het vergevorderd galweg- of galblaascarcinoom, wordt ook in deze gevallen behandeling in een centrum met expertise aanbevolen.

(Chemo)radiotherapie

Er zijn geen gerandomiseerde trials op het gebied van radiotherapie. Hejna et al. concludeerden in een uitgebreide review van vele kleine series van uitwendige, inwendige en/of intra operatieve radiotherapie dat er een aanwijzing leek te bestaan van enige werkzaamheid, maar dat gerandomiseerde evidence echt nodig was ⁴⁸. In dezelfde review werden 5 chemoradiotherapie studies beschreven met in totaal 146 patiënten en een mediane overleving tussen 8 en 30 maanden. Ook hiervoor is geen gerandomiseerde evidence ⁴⁸. Een recente ontwikkeling is de stereotactische radiotherapie, waarbij een goed af te grenzen tumorgebied nauwkeurig met een beperkte marge tot een hoge dosis bestraald kan worden. Kopek et al beschreven een serie van 27 patiënten waarbij stereotactische bestraling (SBRT) wel feasible leek, zij het ten koste van 3 late duodenumstenoses en 6 bloedende late duodenumulcera ⁷⁰. Dit was vergelijkbaar met brachytherapie series ⁸⁹. Twee recente series toonden opmerkelijke resultaten. Eén kleine serie beschreef tien patiënten waarbij met een combinatie van gemcitabine en 3 maal 10 Gy SBRT een mediane progressievrije overleving van 30 maanden werd bereikt ¹¹¹. Een andere serie toonde een 32 maanden mediane ziektevrije overleving na gefractioneerde stereotactische radiotherapie bij 13 patiënten met een irresectabel proximaal galwegcarcinoom ⁸⁸. Deze cijfers zijn hoopgevend voor stereotactische radiotherapie met of zonder chemotherapie, maar één en ander moet wel in gerandomiseerde studies worden bevestigd.

Chemotherapie

Het verrichten van goede klinische trials naar de werkzaamheid van chemotherapie bij niet resectabele c.q. gemetastaseerde biliaire tumoren wordt in belangrijke mate beperkt door de lage incidentie, heterogeniteit van de patiëntenpopulatie, gestoorde leverfuncties, en frequente infectieproblematiek. De meeste klinische trials met chemotherapie zijn uitgevoerd in een heterogene populatie, bestaande uit galblaascarcinomen, intra- en extrahepatische galwegcarcinomen en carcinomen uitgaande van de ampulla van Vater. Gezien de verschillen in klinisch en biologisch gedrag tussen deze tumoren is een goede interpretatie van de resultaten vaak lastig. Gerandomiseerde studies naar het effect van chemotherapie versus geen behandeling zijn niet verricht. De meeste fase II studies werden niet gerandomiseerd uitgevoerd in kleine heterogene patiëntenpopulaties. Alhoewel het vaststellen van de tumor grootte bij biliaire tumoren vaak

lastig is werd het in de meeste fase II studies response toch als primair eindpunt gebruikt. De meest gebruikte cytostatica zijn 5-fluorouracil / capecitabine, cisplatin, gemcitabine, oxaliplatin, en epi-adriamycine.

Schema's met epi-adriamycine, cisplatin en 5-fluorouracil (5-FU)/capecitabine

In twee niet gerandomiseerde en één gerandomiseerde fase II studies werd kleine patiënten aantallen (25-54) behandeld met de chemotherapie combinatie epirubicine/cisplatin/5-FU of capecitabine (ECF, ECC) [31](#) [113](#) [103](#). In de gerandomiseerde studie werd ECF vergeleken met 5-FU/etoposide/leucovorin (2,FELV). De response rate bedroeg 20-40% en de mediane overleving 8-12 maanden. ECF en FELV lieten geen verschil in uitkomst zien.

Schema's met gemcitabine en cisplatin

In twee niet gerandomiseerde fase II studies [133](#) [40](#) met gemcitabine en cisplatin werd een response rate van 27-29% gezien met een mediane overleving van 8 maanden. In een fase II gerandomiseerde studie werd gemcitabine + cisplatin (GC) vergeleken met gemcitabine [136](#). Gezien de gunstige uitkomst werd deze studie uitgebreid naar een fase III studie. In deze fase III studie werden 410 patiënten met een niet resectabel of gemetastaseerde biliaire tumor (galwegcarcinomen 59%, galblaascarcinomen 36% en ampullacarcinomen 5%) gerandomiseerd tussen GC: gemcitabine (1000 mg/m² en cisplatin 25 mg/m², dag 1 en 8, iedere drie weken) en G: gemcitabine monotherapie (1000mg/m²) dag 1, 8 en 15, iedere 4 weken) [137](#). Het primaire eindpunt van deze studie was overleving. De mediane behandelduur in de GC-arm was 21 weken en in de G-arm 14 weken, waarbij de meeste patiënten stopten in verband met ziekteprogressie. Na een follow-up van 8.2 maanden was de mediane overleving in de GC-arm 11,7 en in de G-arm 8,1 maanden (HR 0,64;95% CI, 0,52-0,80; p<0.001). Subgroepanalyse laat géén duidelijk verschil tussen de verschillende biliaire tumoren zien wat betreft overlevingswinst, alhoewel door de kleine aantallen voor de hilaire en ampulla carcinomen deze winst niet significant was. Beide behandelingschema's waren goed te verdragen, met een herkenbaar bijwerkingenprofiel zonder significante verschillen in toxiciteit. Er waren een niet-significante toename van neutropenie graad 3-4 in de GC-arm en meer leverfunctiestoornissen graad 3-4 in de G-arm (waarschijnlijk gerelateerd aan betere ziektecontrole in de gemcitabine-cisplatinegroep). Een analyse naar kwaliteit van leven werd niet verricht in deze studie. Een tweede gerandomiseerde fase II studie, waarbij dezelfde chemotherapie regimens als in de studie van Valle werden vergeleken in een Japanse groep patiënten, liet vergelijkbare resultaten zien [97](#). 83 patiënten werden gerandomiseerd (galwegcarcinomen 57%, galblaascarcinomen 38%, ampullacarcinomen 5%). De mediane overleving was 11,2 vs 7,7 maanden (HR 0.66; 95% CI,0,41-1,05). De trend is duidelijk doch niet significant door het kleine aantal gerandomiseerde patiënten.

Oxaliplatin gebaseerde schema's

In een studie met capecitabine en oxaliplatin (CAPOX) bij 47 patiënten werd een response rate van 27% gezien met een mediane overleving van 12,8 maanden [93](#). Opmerkelijk was dat bij 18 patiënten met een intrahepatisch galwegcarcinoom geen objectieve response werd waargenomen. Oxaliplatin in combinatie met gemcitabine (GEMOX) werd toegepast in 4 trials [3](#) [49](#) [81](#) [4](#) [148](#). De response rate bedroeg 15-40% en de mediane overleving 7,6-15,4 maanden. Een studie liet slechts 1 response zien bij 23 patiënten met een galblaascarcinoom [148](#), terwijl een andere studie vergelijkbare responsen liet zien tussen galwegcarcinomen en galblaascarcinomen. De effectiviteit van deze schema's is dus niet duidelijk aangetoond.

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat er geen rol is voor palliatieve radiotherapie bij het locoregionaal uitgebreid galwegcarcinoom.

Hejna 1998 [48](#)

Er zijn aanwijzingen dat stereotactische radiotherapie, al of niet in combinatie met chemotherapie, een voordeel biedt bij locoregionaal uitgebreid galwegcarcinoom.

Kopek 2010 [70](#); Momm 2010 [88](#); Polistina, 2011 [111](#)

Het is aannemelijk dat bij de behandeling van locoregionaal uitgebreid of gemetastaseerd galweg- of galblaascarcinoom gemcitabine en cisplatin een betere overleving geeft dan gemcitabine alleen.

Valle 2010 [137](#); Okusaka 2010 [97](#)