

LOCOREGIONALE BEHANDELINGEN VOOR GALWEGKANKER

Intra-arteriële chemotherapie en primair percutaan stenten



Stijn Franssen

Dit promotieonderzoek focust zich op nieuwe lokale behandelingen voor patiënten met galwegkanker.

Het proefschrift bevat drie delen. Het eerste deel beschrijft de diagnostische uitdagingen en nationale uitkomsten voor galwegkanker. Het tweede deel gaat over galwegdrainage. Hierin zijn de veiligheid, haalbaarheid en effectiviteit van primair percutaan stenten onderzocht bij palliatieve patiënten met galwegobstructie in de leverhilus door kanker. Het derde deel beschrijft het onderzoek naar de veiligheid, haalbaarheid en effectiviteit van intra-arteriële chemotherapie via een chemopomp bij palliatieve patiënten met galwegkanker in de lever.

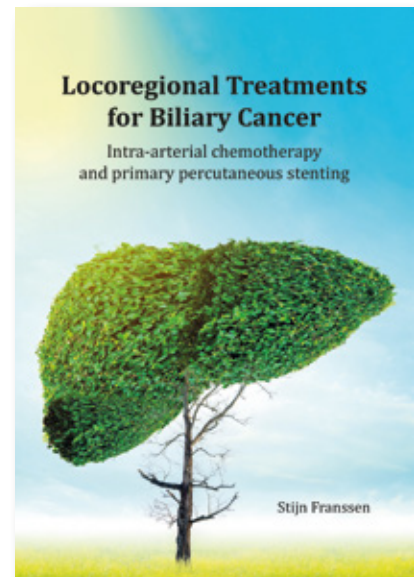
Slechte prognose

Galwegkanker (cholangiocarcinoom) is de op een na meest voorkomende primaire leverkanker en voor de meeste patiënten is het een dodelijke aandoening. Voor 85 procent van de patiënten die zich presenteren met vergevorderde ziekte, kan systemische therapie de ziekteprogressie vertragen. De gemiddelde overleving blijft echter beperkt tot ongeveer één jaar; overleving langer dan drie jaar is zeldzaam. Bij de meeste patiënten met galwegobstructie in de leverhilus door kanker en galwegkanker in de le-

Galwegdrainage

Bij patiënten met galwegkanker in de lever is een verstopping van de galwegen een veelvoorkomend probleem. Om de galafvoer te herstellen, is galwegdrainage noodzakelijk. De huidige standaardprocedure is endoscopische galwegdrainage (ERCP), waarbij een stent via de darm wordt geplaatst om de afvoer van gal te herstellen. Deze procedure brengt vooral infectieuze risico's met zich mee. Tijdens de ERCP wordt de papil van Vater gepasseerd vanuit de darm. Hierdoor kan kolonisatie van darmbacteriën in de galwegen optreden. Dit leidt vaak tot complicaties, zoals galweg- en alvleesklierontstekingen met vaak meerdere herinterventies tot gevolg, waardoor slechts 13 procent van de patiënten in aanmerking komt voor verdere systemische therapie.

Galwegdrainplaatsing (PTC-drain) via de buikwand is de alternatieve benadering bij galwegdrainage die vaak wordt uitgevoerd als een ERCP niet succesvol is. De tip van de galwegdrain wordt vaak voorbij de papil van Vater tot in de darm gelegd, zodat de gal weer via de normale route in



Primair percutaan stenten

In de TESLA-studie hebben wij een nieuwe galwegdrainagemethode, primair percutaan stenten, onderzocht bij 67 palliatieve patiënten met galwegobstructie in de leverhilus door kanker. Bij deze patiënten werden direct *uncovered* metalen stents geplaatst via de buikwand zonder de papil van Vater te passeren en zonder een externe PTC-drain achter te laten. We zagen geen galwegontstekingen of acute alvleesklierontstekingen na het primair plaatsen van galwegstents via de buikwand. Een tweede drainageprocedure binnen 90 dagen was vereist bij slechts elf patiënten (16 procent). Er is geen aan de drainageprocedure gerelateerde sterfte binnen 90 dagen waargenomen. De meeste patiënten (63 procent) startten binnen vier weken na drainage met palliatieve systemische behandeling.

‘Primair percutaan stenten zonder de papil te passeren vermindert de kans op galweg- en alvleesklierontstekingen’

ver zijn galwegobstructie en leverfalen de doodsoorzaak. Adequate drainage van de galwegen en het beheersen van de ziekte in de lever zijn essentieel voor succesvolle palliatieve behandelingen.

de darm terechtkomt. Het nadeel van een PTC-drain is hetzelfde als bij ERCP: de papil van Vater wordt gepasseerd met kolonisatie van darmbacteriën in de galwegen tot gevolg.

Intra-arteriële chemotherapie

De meeste patiënten met galwegkanker in de lever (85 procent) komen niet in aanmerking voor een chirurgische resectie. De standaard palliatieve behandeling is chemotherapie via het infuus. Hierbij is de gemiddelde overleving slechts 12 tot 16 maanden. Na 3 jaar is nog slechts 3 procent van de patiënten in leven. De meeste patiënten overlijden aan progressieve ziekte in de lever waardoor galwegobstructie en leverfalen ontstaan. Een chemopomp maakt directe toediening van hoge doses intra-arteriële chemotherapie (HAIP) mogelijk met een katheter die via een operatie wordt vastgehecht in de leverslagader. Het middel dat wordt gebruikt, is floxuridine, dat een *first-pass*-effect heeft van meer dan 95 procent. Doordat de lever

medicijnen metaboliseert, ontstaan er bij intra-arteriële toediening van chemotherapie minder systemische bijwerkingen. Met deze aanpak worden er in de tumor ongeveer 200 keer hogere chemotherapieconcentraties bereikt in vergelijking met systemische toediening.

Groot verschil

In de PUMP II-studie hebben wij 50 patiënten met lokaal gevorderde galwegkanker in de lever behandeld met intra-arteriële chemotherapie met floxuridine in combinatie met de standaard systemische chemotherapie. Het primaire eindpunt van 1-jaars overleving was 80 procent vergeleken met 47 procent in een historische cohort. De 3-jaars overleving was 33 procent, een groot verschil met de 3 procent

overleving na 3 jaar bij vergelijkbare patiënten die alleen systemische chemotherapie kregen. Vijf patiënten (10 procent) ondergingen een chirurgische resectie, van wie één patiënt een complete pathologische respons had. Responspercentages, ziektecontrole en overleving waren vergelijkbaar met de 3 gepubliceerde fase II-studies uit de Verenigde Staten die intra-arteriële chemotherapie al hebben onderzocht bij patiënten met lokaal gevorderde galwegkanker in de lever.

Conclusie en toekomstperspectief

In de nabije toekomst volgen verschillende cruciale stappen om de rol van het primair percutaan stenten bij patiënten met galwegobstructie in de leverhilus door kanker en intra-arteriële chemotherapie bij de behandeling van galwegkanker in de lever te bepalen en te formaliseren. De belangrijkste stappen voor primair percutaan stenten omvatten de voltooiing van de, reeds gestarte, multicenter fase III-studie (TESLA RCT, NCT06671418) en de integratie van de procedure in richtlijnen. De belangrijkste stappen voor intra-arteriële chemotherapie omvatten een meta-analyse op patiëntniveau van de vier fase II-studies, voltooiing van een internationale fase III-studie (NCT04891289), registratie van floxuridine in de EU, registratie van intra-arteriële chemotherapie als beoogd gebruik voor beschikbare chemopompen en integratie van intra-arteriële chemotherapie in richtlijnen. ■

Utrecht, 17 december 2024

dr. Stijn Franssen

aios radiologie
s.franssen-5@umcutrecht.nl

Met veel dank aan mijn promotor:

prof. dr. Bas Groot Koerkamp,
oncologisch chirurg

Mijn copromotoren:

dr. ir. Marjolein Homs,
internist-oncoloog
drs. Diederik Bijdevaate,
interventieradioloog
dr. Adriaan Moelker,
interventieradioloog (*in memoriam*)

Paranimfen:

Chris Oudmaijer
Wills Floris Filipe

De promotiedag



Op dinsdag 12 november 2024 heb ik mijn proefschrift *Locoregional Treatments for Biliary Cancer: Intra-arterial chemotherapy and primary percutaneous stenting* succesvol verdedigd in het Erasmus MC in Rotterdam. Het was een geweldige dag!

Ik wil mijn promotieteam speciaal bedanken: promotor prof. dr. Bas Groot Koerkamp en copromotoren dr. ir. Marjolein Homs en drs. Diederik Bijdevaate. Veel dank aan de oppositie voor de gedachteswisselingen en leuke discussie: prof. dr. Marco Bruno, prof. dr. Ulf Neumann, prof. dr. Hanneke Wilmink, dr. Maarten Smits, prof. dr. Kees Verhoef en dr. Lydi M.J.W. van Driel. Tot slot wil ik mijn paranimfen, Chris Oudmaijer en Wills Filipe, bedanken voor hun steun, net als mijn (online) aanwezige collega's, familie en vrienden.



Het proefschrift is te downloaden via:
https://www.globalacademicpress.com/ebooks/stijn_franssen/