

Novosti v sistemskem zdravljenju napredovalih, metastatskih adenokarcinomov biliarnega trakta-prikaz primera

Novelties in the systemic treatment of advanced, metastatic adenocarcinomas of the biliary tract-a case report

Mirjana Amon, dr.med.^{1,2}, doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Holangiokarcinom je razmeroma redka oblika raka (manj kot 1% vseh malignomov), je heterogena skupina malignih bolezni. Glede na lokalizacijo razlikujemo: intrahepatični in ekstrahepatični (perihilarni in distalni) rak žolčnih vodov. Anatomska lokalizacija tumorja vpliva na molekularne karakteristike samega tumorja, na pristop pri zdravljenju in prognozo. V nadaljevanju je opisan primer bolnika z napredovalim, metastatskim adenokarcinomom distalnega holedohusa, HER-2 pozitivnim, pri katerem je prišlo do dobrega odgovora na sistemsko zdravljenje s kemoterapijo po shemi FOLFOX v kombinaciji s trastuzumabom.

Ključne besede: holangiokarcinom, zdravljenje, kemoterapija, zapleti, preživetje

Abstract

Cholangiocarcinoma is a relatively rare form of cancer (less than 1% of all malignancies), it is heterogeneous group of malignant diseases. Depending on the localization, we distinguish: intrahepatic and extrahepatic (perihilar and distal) bile duct cancer. The anatomical localization of the tumor affects its molecular characteristics tumor, treatment approach and prognosis. The following article describes the case of a patient with advanced, metastatic adenocarcinoma of the distal choledochus, HER-2 positive, in which there was a good outcome response to systemic chemotherapy with FOLFOX scheme in combination with trastuzumab.

Key words: cholangiocarcinoma, treatment, chemotherapy, adverse events, survival

1. Uvod

Na splošno imajo holangiokarcinomi zelo slabo prognozo, prav tako imajo visoko stopnjo ponovitve po operativnem in dopolnilnem zdravljenju s sistemsko kemoterapijo. Kljub razvoju kirurških tehnik in novih možnosti sistemskega zdravljenja, je petletno preživetje pri bolnikih s holangiokarcinomom 5-10%. Kemoterapija je glavni pristop za zdravljenje napredovalih, metastatskih holangiokarcinomov, vendar je njena učinkovitost omejena z različnimi dejavniki kot so slab odziv na zdravljenje, odpornost na sistemsko terapijo in zapleti, ki lahko nastanejo med zdravljenjem ter vplivajo na kakovost življenja bolnika.

2. Prikaz primera:

66-letni bolnik v dobri psihofizični kondiciji (PS po WHO 0-1), z znano sladkorno boleznijo tipa II na peroralni terapiji je imel junija 2018 opravljeno Whipplovo resekcijo v Splošni bolnišnici Izola zaradi adenokarcinoma distalnega holedohusa, stadij II.

V patohistološkem izvidu je bil opisan zmerno diferenciran adenokarcinom distalnega holedohusa, stadij II. s preraščanjem v steno holedohusa 7mm (pT2), z displazijo nizke stopnje, s perinevralno invazijo, brez limfovaskularne invazije. Tumor je bil odstranjen v celoti- R0 resekcija. Vse pregledane bezgavke so bile negativne (parapankreatično 0/8, želodec 0/4, a. hepatica 0/0). Ocenjen je bil stadij pT2N0M0,R0.

Od julija 2018 do januarja 2019 je bolnik prejemal adjuvantno sistemsko kemoterapijo s kapecitabinom v monoterapiji. Po zaključenem dopolnilnem zdravljenju je bil bolnik brez znakov za ponovitev bolezni.

Ob kontroli aprila 2019 je anamnestično navajal le meteorizem. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna mejno povišana vrednost CEA, klinični pregled je bil brez posebnosti. Na kontrolnih CT preiskavah je bil opisan neopredeljen nodul, velikosti 4 mm v desnem spodnjem pljučnem režnju. CT abdominalna je bil brez

posebnosti. Maja 2019 je opravil PET-CT, ki ni pokazal sprememb suspektnih za ponovitev oz. razsoj bolezni. Ob kontrolnem pregledu je bila vrednost tumorskih markerjev v mejah normale. Sledile so kontrole pri kirurgu v Splošni bolnišnici Izola.

Novembra 2020 pri bolniku je bil opravljen MWA metastaze v jetrih. CT trebuha (februarja 2021) je pokazal progres bolezni v jetrih in mezenteriju. Uvedena je bila sistemska terapija I. reda po shemi gemcitabin/cisplatin. Bolnikova dokumentacija je bila predstavljena NEXT GENERATION konziliju, ki je predlagal testiranje s panelom TS 170 (DNA in RNA) ter IHK barvanje na MMR proteine iz resektata primarnega tumorja. Genotipizacija DNA in RNA ni pokazala klinično pomembnih različic.

Po zaključenem 2. ciklusu sistemske kemoterapije po shemi gemcitabin/cisplatin je bil bolnik hospitaliziran v Splošni bolnišnici Izola zaradi febrilnega stanja. Izkazalo se je, da pri bolniku gre za absces v jetrih s fistulo v prsni koš z empiemom plevre desno-po MWA metastaze jeter. Bolnik je bil premeščen v UKC Ljubljana na Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, nato na Klinični oddelek za torakalno kirurgijo za drenažo in dekortikacijo plevre (16.4.2022). Sledilo je dolgotrajno antibiotično zdravljenje. Kontrolni UZ trebuha (maja 2021) je pokazal namesto abscesa z zrakom izpolnjeno formacijo v jetrih ter hemangiom jeter.

Junija 2021 je opravil kontrolo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. V laboratorijskih izvidih je bil zabeležen primeren upad vrednosti vnetnih parametrov. Kontrolni CT trebuha je pokazal patološko bezgavko v mezenteriju ter nekaj manjših okroglastih bezgavk višje, centralno v mezenteriju. CT prsnega koša ni pokazal znakov za progres bolezni v prsni koš. Sledilo je nadaljevanje zdravljenja s sistemske kemoterapijo I. reda po shemi gemcitabin/cisplatin. Bolnik je prejel celokupno 6. ciklusov.

Septembra 2021 pri bolniku je bil ugotovljen progres bolezni. V laboratorijskih izvidih smo beležili poglobljanje anemije in trombocitopenije ter porast vrednosti tumorskih markerjev (CEA in CA-19-9). Bolnik je potreboval podporne transfuzije koncentriranih eritrocitov. Kontrolne CT preiskave so pokazale progres bolezni v pljučih in mezenteriju. Uvedena je bila sistemska kemoterapija II. reda po shemi FOLFIRI, s podporo z rastnimi dejavniki. Bolnik je prejel celokupno 10 aplikacij. Januarja 2022 je ponovno opravil CT preiskave, ki so pokazale stagnacijo bolezni.

Maja 2022 smo v laboratorijskih izvidih ponovno beležili porast vrednosti tumorskih markerjev. CT preiskave so potrdile progres bolezni. Molekularno genetski status je pokazal, da pri bolniku gre za HER-2 pozitiven tumor. Uvedena je bila sistemska terapija III. reda po shemi FOLFOX v kombinaciji s trastuzumabom. Prejel je celokupno 9. aplikacij tovrstne terapije, vrednosti tumorskih markerjev so v upadanju. Bolnik je v odlični psihofizični kondiciji, redno kolesari in hodi v hribe. Kontrolne CT preiskave so bile načrtovane za september mesec. Zaradi pomanjkanja prostih terminov je bi bolnik prenaročen za konec oktobra 2022.

3. Zaključek

Pri večini bolnikov po zaključenem adjuvantnem zdravljenju pride do razvoja lokalnega recidiva bolezni. Več kot 50% bolnikov z recidivom bolezni ob postavitvi diagnoze ima razsoj bolezni v bezgavkah, 20% ima prizadetost peritoneja. Nastanek pljučnih in jetrnih metastaz je manj pogost.

Ob postavitvi diagnoze ima več kot 2/3 bolnikov s holangiokarcinomom inoperabilno bolezen. Pri lokalno napredovalem ali metastatskem holangiokarcinomu se priporoča sistemska kemoterapija z gemcitabinom v kombinaciji s cisplatinom. Za drugo linijo zdravljenja ni zastavljenih jasnih smernic, vendar se priporoča sistemske zdravljenje s kemoterapijo z oksaliplatinom ali irinotekanom v kombinaciji s fluoropirimidini. Poznavanje molekularno-genetskih značilnosti tumorja odpira možnosti tarčnega zdravljenja, kar bi nam lahko dalo upanje v daljše preživetje in boljše kvaliteto življenja pri bolnikih z napredovalo boleznijo.

Literatura

- Shaib Y. El-Serag H.B. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004; 24: 115-125.
- Nakeeb A. Pitt H.A. Sohn T.A. et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg.* 1996; 224 (discussion 473–475): 463-473.
- Dickson P.V. Behrman S.W. Distal cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am.* 2014; 94: 325-342.

- Phelip J.M. Vendrely V. Rostain F. et al. Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer*. 2014; 50: 2975-2982.
- Lamarca A. Hubner R.A. David Ryder W. Valle J.W. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014; 25: 2328-2338.