

# Klinični primer bolnika z razsejanim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika

**Marko Boc, Tanja Mesti, Martina Reberšek**

## Uvod

Incidenca raka požiralnika se v zadnjih letih tako v svetu kot tudi v Sloveniji ne spreminja. Po podatkih Registra raka Slovenije iz leta 2012 je v letu 2009 za rakom požiralnika zbolelo 87 bolnikov, od tega 74 moških in 13 žensk. Glede na histološki tip prevladuje ploščatocelični karcinom, v letu 2009 je bilo takšnih bolnikov 60, adenokarcinom, kot drugi najpogostejši tip, pa je imelo 19 bolnikov (1).

Bolniki z rakom požiralnika imajo slabo prognozo. Polovica bolnikov ima ob postavitvi diagnoze že napredovalo bolezen. Srednje preživetje pri napredovali bolezni znaša od osem do deset mesecev in petletno preživetje le od 5 do 17 %. Kadar gre za operabilno bolezen, so bolniki zdravljeni kirurško, v primeru lokoregionalno omejene bolezni jih zdravimo s predoperativno kemoradioterapijo in operacijo, kljub tovrstnemu primarnemu zdravljenju se bolezen ponovi v prvih petih letih pri približno 65 % bolnikov, bodisi v obliki zasevkov bodisi lokalnega recidiva (2, 3, 4, 5, 6).

V prispevku predstavljamo bolnika s ploščatoceličnim karcinomom srednje tretjine požiralnika, z razsejem bolezni šest mesecev po končanem primarnem zdravljenju in po učinkovitem sistemskem zdravljenju prvega reda.

## Potek zdravljenja

Takrat 72-letni bolnik je bil napoten na naš inštitut v juniju 2012 zaradi zdravljenja lokalno omejenega ploščatoceličnega karcinoma srednje tretjine požiralnika. Že v področni ustanovi, od koder je bil bolnik napoten, je bila opravljena vsa potrebna diagnostika za zamejitev in obseg bolezni. Ob prvem pregledu v naši ambulanti je bolnik povedal, da je bil sprejet v področno bolnišnico zaradi dva meseca trajajoče progresivne disfagije, ki se je stopnjevala do te mere, da je bil sposoben uživanja le tekoče in pasirane hrane. V času od pojava simptomov do pregleda na našem inštitutu je shujšal štiri kilograme. Bil je dolgoletni kadilec, kadil je skoraj 50 let, zdravil se je zaradi arterijske hipertenzije, hiperholesterolemije in gastroezofagealne refluksne bolezni. V statusu ni bilo večjih odstopanj od normale oz. je bil starosti primeren, bil je še zadovoljivo prehranjen (telesna teža 88 kg), brez kliničnih in laboratorijskih znakov kaheksije. Klinični status po WHO je bil ocenjen z 0.

V področni bolnišnici je opravil ezofagogastroduodenoskopijo, ki je pokazala eksofitično tumorsko spremembo na globini 25 do 30 cm, ki je bila prehodna za inštrument. Med preiskavo odvzeti biopsijski vzorci so pokazali, da gre histološko za ploščatocelično obliko karcinoma. CT prsnega koša razen 7 do 8 cm velikega tumorja v srednji tretjini požiralnika in nekaj povečanih bezgavk v okolici (10 do 16 mm)

ni pokazal nobenih znakov razsoja v prsnem košu. PET-CT je pokazal metabolno aktiven tumor v srednji tretjini požiralnika in metastatske bezgavke paraezofagealno (nad nivojem karine ter paraezofagealno in paratrahealno levo). Z UZ trebuha so izključili zasevke v trebušni votlini.

Bolnik je pričel predoperativno zdravljenje s konkomitantno kemoradioterapijo 18. junija 2012, z indukcijskim ciklusom kemoterapije s cisplatinom (75 mg/m<sup>2</sup> 2. dan) in 5-fluorouracilom (1.000 mg/m<sup>2</sup>/24<sup>h</sup> 1. do 5. dan). Skupno je prejel tri cikle, konkomitantno je bil obsevan s 45 Gy (25 frakcij x 1,8 Gy). Ob standardni premedikaciji in podporni terapiji je bolnik neoadjuvantno zdravljenje prenesel brez večjih zapletov in neželenih učinkov. Drugega oktobra 2012 je bil operiran na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, naredili so resekcijo požiralnika z interpozicijo želodca in ezofagogastrično anastomozo na vratu. Histološki izvid je potrdil ploščatocelični karcinom, po TNM klasifikaciji je šlo za ypT2 N0(0/51) M0, celokupni stadij 2B. V histološkem vzorcu sta bila prisotna tudi karcinomska limfangioza in perineuralna invazija, brez vaskularne invazije. Pooperativno pri bolniku ni bilo nobenih zapletov, popolnoma se je rehabilitiral in bil odpuščen iz bolnišnice.

Sprva ni imel nobenih težav s hranjenjem, že v januarju 2013 pa je prvič prišlo do težav s požiranjem. Kontrolne preiskave so potrdile relativno zožitev na nivoju anastomoze (histološko benigno), na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana so opravili dilatacijo stenoze. Prehodno je bil bolnik spet brez težav do marca istega leta, ko je znova prišlo do težav s požiranjem in hranjenjem. Tudi tokrat je RTG slikanje s kontrastnim sredstvom ponovno pokazalo relativno zožitev na mestu anastomoze. Ob tem je opravil tudi kontrolni CT trebuha in prsnega koša, ki je pokazal dva zasevka velikosti 2,6 in 1,4 cm v 7. segmentu jeter in 1 cm velik depozit na plevri desno. Na anastomozni ni bilo videti patološkega dogajanja. Šlo je torej za prvi razsoj ploščatoceličnega karcinoma požiralnika šest mesecev po končanem primarnem zdravljenju.

Ob ugotovljenem razsoju je bil bolnik še vedno v relativno dobri kondiciji, klinični status po WHO je bil ocenjen z 1, od težav je navajal slabši apetit in kolcanje, blage bolečine (VAS 2–3), ki jih je urejal s tramadolom in paracetamolom, užival je lahko tekočo in pasirano hrano, telesna teža je takrat znašala 69 kg. Bolnik je bil predstavljen na multidisciplinarnem konziliju, ki je predlagal sistemsko zdravljenje. Pred pričetkom sistemskega zdravljenja je bil napoten v ambulanto za prehransko svetovanje.

Sistemsko zdravljenje je pričel v aprilu 2013, glede na histološki izvid, predhodno zdravljenje in splošno stanje

bolnika smo se odločili za kombinacijo paklitaksela (175 mg/m<sup>2</sup>) in karboplatina (AUC 5) v tritedenskih ciklikih. Sistemsko terapijo je prejel v dnevni bolnišnici, že po prvem ciklusu terapije je navajal izboljšanje stanja z lažjim hranjenjem in požiranjem, boljšim apetitom ter manj bolečinami. Bolnik je skupno prejel šest ciklov kemoterapije, od stranskih učinkov je navajal blago utrujenost, po petem ciklusu je prišlo do trombocitopenije G1, levkopenije G1, nevtropenije G1 in anemije G2. Zaradi hematološke toksičnosti ob petem ciklusu je šesti ciklus kombiniranega zdravljenja prejel v znižanem odmerku. Kljub temu je prišlo do ponovne hematološke toksičnosti, tokrat s febrilno nevtropenijo, ki jo je bolnik zdravil ambulantno z ustrežno antibiotično terapijo, ki mu jo je predpisal družinski zdravnik po naših navodilih. Kontrolno CT slikanje prsnega koša in trebuha, ki ga je bolnik opravil z namenom evalvacije učinkovitosti zdravljenja, je pokazalo popoln odgovor v jetrih, kjer zasevkov ni bilo več videti, in delni odgovor na plevri desno, kjer je prišlo do zmanjšanja infiltrata. Bolnik je zdravljenje zaključil v dobrem splošnem stanju, brez večjih posledic zdravljenja, na zadnji kontroli v mesecu septembru 2013 je bil brez znakov poslabšanja bolezni, navajal je normalno prehranjevanje, dober apetit, telesna teža je bila stabilna, klinični status po WHO je bil ocenjen z 1. Ob kontroli tri mesece kasneje, v decembru 2013, je opravil kontrolne CT preiskave, ki pa so pokazale obsežen progres bolezni, predvsem v jetrih, klinično stanje bolnika se je močno poslabšalo, za dodatno specifično onkološko zdravljenje se nismo odločili, bolnik je nadaljeval s paliativnim podpornim zdravljenjem.

## Razprava

Kot pri ostalih rakah tudi pri raku požiralnika velja, da mora biti zdravljenje predvsem multidisciplinarno, s sodelovanjem kirurga, radioterapevta in internista onkologa. Glede najbolj optimalnega primarnega zdravljenja se odločamo glede na velikost tumorja, njegovo lokalizacijo, histološki tip in splošno stanje bolnika. V zgodnjih stadijih bolezni je zdravljenje kirurško. Pri stadiju T1-2N0-3M0, kadar gre za ploščatocelični karcinom, je zdravljenje kirurško. Pri lokoregionalno napredovalem ploščatoceličnem karcinomu (T3-4N0-3M0)

## Literatura:

1. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
2. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction cancers (Excluding the proximal 5 cm of the stomach). V. 2. 2013 (on line).
3. Koshy M, Estashvili N, Landry JC, et al. Multiple management modalities in esophageal cancer: Epidemiology, presentation and progression, work-up, and surgical approaches. *The Oncologist* 2004; 9: 137-146.
4. Power D. Esophageal cancer. *InPractice*. Accessed October 22 (on line).
5. Bendell J, Yoon HH, Fidias P. Chemotherapy for locally advanced unresectable and metastatic oesophageal and gastric cancer. UpToDate. Accessed October 2013 (on line).
6. Esophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (6): v51-v56.
7. Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-FU versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol*. 2012; 19 (1): 68-74.

se priporoča predoperativno radiokemoterapijo in nato operacijo, kadar gre za karcinom vratnega dela požiralnika pa radikalno radiokemoterapijo (2, 3, 4, 5, 6, 7).

Tudi pri našem bolniku je bilo na multidisciplinarnem konziliju sklenjeno, da bo pričel zdravljenje s predoperativno konkomitantno kemoradioterapijo, kateri je sledila operacija. Dosegli smo prosti interval brez bolezni šest mesecev, nato je prišlo do prvega razvoja bolezni. Standardno sistemsko zdravljenje razsejanega ploščatoceličnega karcinoma požiralnika predstavlja kombinacija paklitaksela in cisplatina/karboplatina, s katero dosežemo odgovore na zdravljenje pri 50 % bolnikov, s srednjim preživetjem do 13 mesecev (2, 5). Za sistemsko zdravljenje se odločamo pri tistih bolnikih, katerih klinični status po WHO ne presega 2 oz. Karnofsky index ni nižji kot 60 % (2). Pri našem bolniku je splošno klinično stanje dopuščalo uvedbo sistemske kemoterapije, prejel je šest ciklov omenjene sheme, dosegli smo popoln odgovor bolezni v jetrih in delni odgovor v prsnem košu. Bolnik je zdravljenje prenesel brez večjih težav, zaradi hematološke toksičnosti, ki je pogosta pri tovrstnem zdravljenju, je bila potrebna prilagoditev odmerkov. Kljub temu je prišlo ob zadnjem ciklusu do febrilne nevtropenije, ki pa je minila brez dolgotrajnejših posledic za bolnika. Pri bolniku je približno šest mesecev po končanem zdravljenju prišlo do ponovnega progressa bolezni. Kot pri večini bolnikov z metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika pa klinično stanje bolnika in obseg bolezni nista več dovoljevala specifičnega onkološkega zdravljenja, bolnik je nadaljeval s paliativnim podpornim zdravljenjem.

## Zaključek

Metastatski karcinom požiralnika je neozdravljiva bolezen s slabo prognozo. Sistemsko zdravljenje mora biti vedno bolniku prilagojeno, naš cilj je doseči čim boljši učinek zdravljenja s čim manj neželenimi učinki, ki bi bolniku slabšali kakovost življenja. V kolikor bolnik ni primeren za sistemsko zdravljenje, prihaja v poštev le paliativna podpora terapija.