

Primarni razsoj adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda v možgane

Tanja Mesti, Marko Boc, Martina Reberšek

Uvod

V zadnjih letih opažamo upad incidence adenokarcinoma želodca, a hkrati tudi naraščanje incidence adenokarcinoma gastroezofagealnega (GE) prehoda (1). Po podatkih Registra raka Slovenije iz leta 2012 je v letu 2009 za rakom želodca zbolelo 555 bolnikov, od tega 363 moških in 192 žensk (2). Na splošno velja, da imajo bolniki z rakom želodca slabo prognozo, še posebej to velja v primeru primarno razsejane bolezni. Najpogostejše mesto razsoja pri raku želodca je peritonej, sledijo mu bezgavke, kosti, pljuča in jetra (3-5). Zasevki v centralnem živčnem sistemu večinoma predstavljajo pozno in redko manifestacijo (< 4 %) (6).

V prispevku predstavljamo bolnico z adenokarcinomom GE prehoda, s primarnim razsojem bolezni v možgane, ki je bila zdravljena z dvema redoma sistemske terapije.

Potek zdravljenja

42-letna bolnica je bil napotena v naš inštitut junija 2011, zaradi zdravljenja predhodno ugotovljenega lokalno napredovalega adenokarcinoma spodnje tretjine požiralnika, kardije in začetnega dela korpusa želodca. Že v področni ustanovi, od koder je bila bolnica napotena, je bila opravljena vsa potrebna diagnostika za zamejitev obsega bolezni. Ob prvem pregledu v naši ambulanti je bolnica povedala, da je bila sprejeta v področno bolnišnico zaradi leto dni trajajočega spahovanja, hujšanja in progresivne disfagije, ki se je stopnjevala do te mere, da je bila sposobna uživanja le tekoče ter pasirane hrane. Drugače je bila zdrava in brez spremljajočih se obolenj. V statusu ob pregledu ni bilo večjih odstopanj od normale, laboratorijskih izvidi razen sideropenične anemije niso pokazali odstopanj od normale. Klinični status po WHO je bil ocenjen z 1. V področni bolnišnici je bolnica opravila ezofagogastroduodenoskopijo, ki je pokazala eksofitično tumorsko spremembo na globini 38 cm, ki pa je bila neprehodna za inštrument. Med preiskavo odvzeti biopsijski vzorci so pokazali, da gre histološko za papilarni adenokarcinom, s fokalno mucinsko sekrecijo. CT prsnega koša je pokazal obsežen tumorski infiltrat v poteku končnega dela požiralnika, kardije in začetnega dela korpusa želodca, z lokalnim razsojem v bezgavke mediastinuma in ob mali krivini želodca. Opravila je tudi PET-CT, ki je potrdil lokalno razširjen metabolno aktiven tumor s patološko povišanim kopičenjem v predelu GE prehoda, fundusa in male krivine želodca, lokalno ob distalnem delu požiralnika ter tik nad aortnim lokom. Zaradi mesec dni trajajočih glavobolov smo posumili na patološko dogajanje v CZS, zato smo na našem inštitutu opravili CT glave, ki je dejansko pokazal 3,5 cm velik solitaren zasevek desno parietalno, z okolnim edemom, enako stanje je bilo potrjeno tudi z magnetno resonanco. Klinično nevroloških izpadov bolnica ni imela, zaradi perzistentnih glavobolov

smo uvedli antiedematozno terapijo s kortikosteroidom. Ob rednem prehranjevanju prek predhodno vstavljene gastrostome in dodatni parenteralni prehrani se je prehransko stanje bolnice izboljšalo, ravno tako tudi klinično stanje po WHO, ki je bilo pred pričetkom zdravljenja ocenjeno z 0. V avgustu 2011 smo paliativno obsevali primarni tumor želodca (30 Gy), bolnica je bila po končanem obsevanju sposobna normalnega prehranjevanja in požiranja, gastrostomo smo tako odstranili. V juliju 2011 je bila bolnica operirana na Kliničnem oddelku za nevrokirurgijo UKC Ljubljana, narejena je bila R0 resekcija solitarnega zasevka v CZS, pooperativno je nadaljevala zdravljenje s paliativnim obsevanjem glave, s totalno dozo 20 Gy. V septembru 2011, po končanem obsevanju glave, je bolnica začela s sistemske terapijo prvega reda. Glede na to, da je šlo histološko za HER2 pozitiven primarni tumor GE prehoda, smo se odločili za sistemske zdravljenje po shemi HOX (trastuzumab 8 mg/kg i.v. naložitveni odmerek, 1. dan ciklusa, nato 6 mg/kg i.v. nadaljnje cikluse, oksaliplatin 130 mg/m² i.v., 1. dan ciklusa, kapecitabin 1.000 mg/m²/12^h per os 14 dni zapored, v tritedenskih intervalih). Bolnica je prejela osem ciklov omenjene terapije, zdravljenje je zaključila v februarju 2012. Z omenjeno terapijo smo dosegli mirovanje bolezni, brez ponovitve ali dodatnega razsoja bolezni v možganih. Nadaljevali smo z vzdrževalnim zdravljenjem s trastuzumabom (6 mg/kg na 21 dni).

V januarju 2013 so se pojavili klinični in laboratorijski znaki (povišanje CEA in Ca 19-9) progressa bolezni. S slikovno diagnostiko smo potrdili progres primarnega tumorja v predelu GE prehoda, še vedno brez ponovitve oziroma dodatnega razsoja v možganih. Anamnestično je bilo prisotno težje požiranje, zato smo se dogovorili za vstavev samorazteznega stenta, težave s požiranjem so se ob tem zmanjšale.

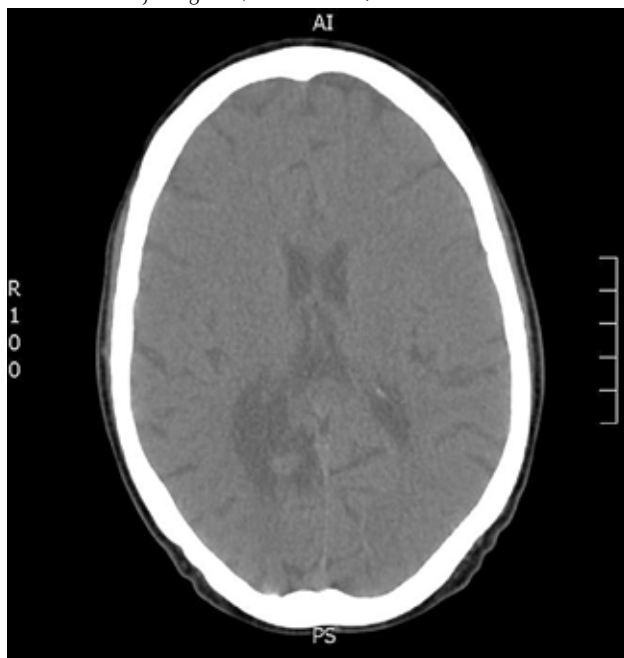
V februarju 2013 je začela zdravljenje z drugim redom sistemske terapije po shemi FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m² i.v., 1. dan ciklusa, 5-fluorouracil 400 mg/m² v i.v. bolusu 1. dan ciklusa, nato 5-fluorouracil 2.400 mg/m² v 46-urni infuziji). Do julija 2013 je prejela 12 aplikacij in spet smo dosegli mirovanje bolezni.

Tri mesece po zaključenem zdravljenju drugega reda, v oktobru 2013, je bolnica ponovno navajala oteženo požiranje, disfagija se je takrat stopnjevala do afagije. Z ezofagogastroskopijo smo dokazali dodaten progres infiltrativnega procesa v požiralniku, ki je preraščal stent. Bolnici smo uredili prehranjevanje z vstavitvijo jejunostome. Za ponovno specifično sistemske zdravljenje se pri bolnici nismo odločili, nadaljevali smo s paliativnim podpornim zdravljenjem. V času priprave tega prispevka je bolnica brez kliničnih znakov poslabšanja bolezni, prehranjuje se prek jejunostome in ima zadovoljivo kakovost življenja, zasevki v CZS se niso ponovili.

Slika 1. CT glave pred operacijo (junij 2011)



Slika 2. Zadnji CT glave (oktober 2013)



Razprava

Med solidne rake, ki najpogosteje zasevajo v CŽS, spadata rak pljuč (20 do 40 %) in rak dojke (12 %). Tumorji prebavil po drugi strani redko zasevajo v možgane, zasevke najdemo pri približno 4 % bolnikov (7). Od teh najpogosteje v možgane zaseva rak debelega črevesja in danke, v 1 %, zelo redko rak požiralnika, v 1,2 %, še redkeje rak želodca, v 0,62 % (6). Podatkov iz kliničnih raziskav o zdravljenju bolnikov z rakom zgornjih prebavil z zasevki v možganih je zelo malo, še največ podatkov imamo na podlagi retrospektivnih analiz obravnave bolnikov različnih onkoloških centrov (5-7).

Najpogosteje se možganski zasevki pojavijo kot pozna manifestacija razsoja (6). Kazalci, ki ugodno vplivajo na prognozo teh bolnikov, so bolnikovo splošno stanje po Karnofski indeksu več kot 80 %, solitaren možganski zasevek v primerjavi z multiplimi možganskimi zasevki in multimodalno zdravljenje, ki vključuje operacijo ter obsevanje ali obsevanje in sistemsko zdravljenje (7). Multimodalno zdravljenje lahko nudi bolnikom srednje preživetje daljše od devet mesecev (38,4 do 262 tednov) (6, 7).

Pri obravnavani bolnici smo z multimodalnim zdravljenjem (operacija solitarnega zasevka, pooperativno obsevanjem glave) in dvema redoma sistemskimi terapijami dosegli več kot dvoletno preživetje. Primarni tumor GE prehoda je sicer v fazi napredovanja, remisija bolezn v CŽS pa še vedno traja.

Zaključek

Metastatski karcinom zgornjih prebavil je neozdravljiva bolezen s slabo prognozo, še posebej v primeru razsoja v CŽS. Zdravljenje takšnih bolnikov mora biti multidisciplinarno in bolniku prilagojeno, saj le tako lahko dosežemo največjo dobrobit zdravljenja.

Literatura:

1. E Bollschweiler, E Wolfgarten, C Gutschow, AH Holscher. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. Arch Surg. 1994; 129(4): 381.
2. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
3. Nigro JJ, Hagen JA, DeMeester TR, DeMeester SR, Theisen J, Peters JH, Kiyabu M. Occult esophageal adenocarcinoma: extent of disease and implications for effective therapy. Ann Surg. 1999; 230 (3): 433.
4. Folli S, Morgagni P, Roviello F, De Manzoni G, Marrelli D, Saragoni L, Di Leo A, Gaudio M, Nanni O, Carli A, Cordiano C, Dell'Amore D, Vio A, Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). Risk factors for lymph node metastases and their prognostic significance in early gastric cancer (EGC) for the Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). Jpn J Clin Oncol. 2001; 31 (10): 495.
5. Yuichi Kasakura, Masashi Fujii, Fumiro Mochizuki, Tetsuro Suzuki, Toru Takahashi. Clinicopathological Study of Brain Metastasis in Gastric Cancer Patients. Surg Today (2000) 30: 485-490.
6. Pauline H. Go, Zachary Klaassen, Michael C. Meadows, Ronald S. Chamberlain. Gastrointestinal Cancer and Brain Metastasis. A rare and ominous sign. Cancer 2011; 117: 3630-40.
7. Bartelt S, Momm F, Weissenberger C, Lutterbach J. Patients with brain metastases from gastrointestinal tract cancer treated with whole brain radiation therapy: prognostic factors and survival. World J Gastroenterol. 2004; 10: 3345-3348.