

## Novosti v sistemskem zdravljenju karcinoma požiralnika – klinični primer Novelties in the systemic treatment of esophageal carcinoma – case reports

Rozala Arko dr.med.<sup>1,2</sup>, Nežka Hribernik dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Rak požiralnika sodi med rake prebavil z najslabšo prognozo. V zadnjih letih pa se preživetje bolnikov z rakom požiralnika podaljšuje z vpeljavo novih oblik zdravljenja. Klinične študije so pokazale pomemben doprinos k izboljšanju preživetja ter časa do napredovanja bolezni z uporabo kombinirane kemoterapije z imunoterapijo pri bolnikih z razširjenim rakom požiralnika. Pri bolnikih po resekciji raka požiralnika pa na klinični pomembnosti pridobiva dopolnilno zdravljenje z nivolumabom. Kvalitetna obravnava bolnikov z rakom požiralnika je multidisciplinarna ter vključuje tako prehransko, kirurško, radio-terapevtsko, sistemsko ter paliativno obravnavo. Pričujoči prispevek nam poda primer bolnika z loko-regionalno boleznijo raka požiralnika, ki je post-operativno prejel dopolnilno terapijo z nivolumabom. Drugi primer pa opisuje bolnika z razširjeno boleznijo raka ezofagogastričnega stika, ki je prejel kombinirano kemoterapijo z imunoterapijo z nivolumabom.

**Ključne besede:** rak požiralnika, kombinirana kemoterapija z imunoterapijo, dopolnilna terapija z nivolumabom, multidisciplinarna obravnava, klinična primera.

### Abstract

Esophageal cancer is one of the gastrointestinal cancers with the worst prognosis. In recent years, the survival of patients with esophageal cancer has been extended with the introduction of new forms of treatment. Clinical studies have shown a significant contribution to improving survival and time to disease progression using combined chemotherapy with immunotherapy in patients with advanced esophageal cancer. Complementary treatment with nivolumab is gaining clinical importance in patients after esophageal cancer resection. Quality treatment of patients with esophageal cancer is multidisciplinary and includes nutritional, surgical, radio-therapeutic, systemic and palliative treatment. The present article presents the case of a patient with loco-regional esophageal cancer who received adjuvant systemic therapy with nivolumab postoperatively. Another case describes a patient with advanced esophagogastric junction cancer who received combined chemotherapy with nivolumab immunotherapy.

**Key words:** esophageal cancer, combined chemotherapy with immunotherapy, complementary therapy with nivolumab, multidisciplinary treatment, clinical cases.

### 1. Klinični primer

66-letni bolnik z znano arterijsko hipertenzijo ter putiko je jeseni 2021 imel težave z dispepsijo, nenamerno je shujšal za sedem kilogramov. Opazil je, da težko požira. V družini je oče umrl zaradi pljučnega raka, mama je imela raka dojke. Je upokojeni lesni delavec, bivši kadilec, alkohol pa uživa le priložnostno. Izbrani zdravnik ga je napotil na gastrokopijo, kjer so na globini 35 do 41 cm (v spodnji tretjini požiralnika) ugotavljali eksulcerirano raščo. Histološko je bil potrjen adenokarcinom spodnje tretjine požiralnika. Na CT trebuha ter prsnega koša so ugotavljali zadebeljen distalni del požiralnika s prisotno hiatalno kilo. Pred aorto nad trebušno slinavko je bila opisana 29 mm velika patološka bezgavka. Za potrditev, da gre le za loko-regionalno bolezen je bolnik opravil še PET-CT. Ta pokaže metabolno aktiven tumor spodnjega požiralnika v velikosti 6 centimetrov. Vidne pa so bile tudi 1,3 cm velika paraezofagealna patološka bezgavka ter 3 cm velika patološka bezgavka pod kardio želodca. PET-CT je potrdil, da gre za loko-regionalno napredovali adenokarcinomom spodnje tretjine požiralnika, stadij cT3/4 N1 M0. Vsi laboratorijski izvidi, vključno s tumorskimi markerji, so bili v mejah normale. Bolnik je bil nato predstavljen multidisciplinarnemu konziliju, ki je indiciral na predoperativno radio-kemoterapijo (paklitaksel + karboplatin), nato slikovna reevaluacija ter odločitev glede resekcije. Od januarja 2022 do marca 2022 je

bil bolnik nato obsevan na področje primarnega tumorja z okolico (TD 45 Gy), ob tem je prejel še konkomitantno kemoterapijo s paklitakselom ter karboplatinom, skupno 4-krat od predvidenih 5 ciklov. Po zaključku konkomitantnega zdravljenja je marca 2022 ponovno opravil PET-CT, ki je pokazal popolni metabolni odgovor patološke bezgavke in delni metabolni odgovor tumorja vzdolž distalnega požiralnika, oboje morfološko manjše. Aprila 2022 so torakalni kirurgi opravili resekcijo požiralnika po Lewisu. Patohistološko je šlo za adenokarcinom spodnjega požiralnika gradusa 3 (ypT3 N2 (5/36)), šlo je za R0 resekcijo. V histološki sliki je bilo 90 % vitalnega tumorja ter le 10 % regresivnih sprememb. CPS je znašal 20. Tumorske celice so bile negativne za HER-2 in TRK receptorje, prav tako so bili proteini za popravljalne sisteme ohranjeni (pMMR). Bolnika je ponovno obravnaval multidisciplinarni konzilij, ki je glede na to, da ni bil dosežen popoln patološki odgovor, indiciral enoletno pooperativno zdravljenje z imunoterapijo s PD-1 zaviralcem nivolumabom. Odločitev za dopolnilno po-operativno zdravljenje je temeljila na randomizirani, dvojno slepi klinični raziskavi faze III CheckMate 577. Bolnik je skupno prejel le tri aplikacije nivolumaba (240 mg na 2 tedna), saj je v tem času prišlo do kliničnega poslabšanja bolnikovega stanja v smislu novonastalih bolečin v prsnem košu, hujšanju ter oslabelosti. S slikovnimi preiskavami smo potrdili metastatski progres bolezni ter uvedli nov red zdravljenja s kemoterapijo z oksaliplatinom ter kapecitabinom. Že po prvem ciklusu kemoterapije smo ugotavljali bistveno klinično izboljšanje bolnikovega stanja. Bolnik je v boljši kondiciji, ima bistveno manj bolečin, povrnil se mu je apetit. Ob potrditvi razširjenosti bolezni smo bolnika napotili v ambulanto za zgodnjo paliativno obravnavo, saj kljub trenutnemu izboljšanju pričakujemo, da bo v prihodnje potreboval več podpore pri obvladovanju simptomov razširjene bolezni raka spodnjega požiralnika.

## 2. Klinični primer

57-letni bolnik v odlični psiho-fizični kondiciji, nekadilec z arterijsko hipertenzijo, je imel pozimi 2020/2021 težave pri požiranju trše hrane. Ob tem je mesec dni občasno opazal tudi temnejše blato. V družinski anamnezi je imel 40-letni oče raka prebavil. Zaradi melene je bil napoten na urgentno gastroskopijo, kjer so ugotavljali tumorsko raščo v predelu kardije želodca. Histološko so potrdili adenokarcinom kardije, tubularnega podtipa. Tumorske celice so bile za HER-2 in TRK negativne. CPS je znašal 20. Prisotna je bila okužba *Helicobacter pylori*, zaradi česar je bolnik sprva prejel tudi eradikacijsko terapijo. Slikovne preiskave (CT prsnega koša in trebuha) so v področju kardije prikazale obsežen tumor v dolžini 12 -13 cm ter zadebeljeno sluznico, viden je bil zasevek v jetrih. Opravili so še PET-CT, ki je pokazal metabolo aktiven tumor v področju kardije želodca, ob mali krivini želodca paket bezgavk velikosti do 27 mm, ki so preraščale v želodec. Jasno je bil viden zasevek v jetrih. Bolnik je bil predstavljen na multidisciplinarnem konziliju, ki je glede na stadij cT4 N2/3 M1 indiciral paliativno obsevanje tumorja kardije (zaradi krvavitve) in nato specifično sistemsko onkološko zdravljenje. Februarja 2021 je bil bolnik hemostiptično obsevan na kardijo želodca (TD 20 Gy). Ob prvem pregledu pri internistu onkologu smo bolnika napotili v genetsko, prehransko ambulanto ter v ambulanto za zgodnjo paliativno obravnavo. Marca 2021 je pričel s 1. redom sistemskega zdravljenja po shemi FOLFOX + nivolumab. Tekom zdravljenja, razen nevtropenije gr.2, večjih zapletov nismo beležili. Po 3 mesecih je opravil evalvacijski CT preiskave (prsni koš ter trebuh), ki je pokazala regres tumorske zadebelitve v področju kardije in patoloških bezgavk v priležnem maščevju. Viden je bil regres zasevka v jetrih. Vztrajale pa so pomnožene bezgavke v mediastinumu. Bolnik je skupno prejel 12. ciklov po shemi FOLFOX ter nivolumab, nato pa smo oktobra 2021 prešli na vzdrževalno zdravljenje z nivolumabom. Zadnje slikovne preiskave v septembru 2022 ter tudi klinično stanje bolnika pričujejo, da vztraja delni odgovor na zdravljenje, brez progressa bolezni 17 mesec (PFS 17 mesecev).

## 3. Zaključek

Klinična primera želita ponazoriti klinično aplikacijo novih spoznanj pri zdravljenju raka požiralnika in želodca. V prvem kliničnem primeru pri loko-regionalno napredovalem raku požiralnika je pri bolniku kljub multimodalnemu zdravljenju z vključenim dopolnilnim zdravljenjem z nivolumabom prišlo do metastatskega razvoja bolezni. To pripisujemo biološki agresivnosti bolezni raka požiralnika. V drugem primeru smo pri razširjenem raku ezofagogastričnega stika s kombinacijo kemoterapije ter nivolumaba, dosegli takojšnje zmanjšanje bolezni (učinek kemoterapije) ter podaljšanje časa do napredovanja bolezni (učinek imunoterapije). Zdi se, da bo v prihodnosti zdravljenja raka požiralnika in želodca igrale pomembno

vlogo kombinirane kemo-imunoterapije, kar daje novo upanje vsem bolnikom z rakom požiralnika ter veselje vsakemu internistu onkologu.

## Literatura

- Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, van Grieken NCT, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Jul 29:S0923-7534(22)01850-6.
- Smyth EC, Gambardella V, Cervantes A, Fleitas T. Checkpoint inhibitors for gastroesophageal cancers: dissecting heterogeneity to better understand their role in first-line and adjuvant therapy. *Ann Oncol.* 2021;32(5):590-9.
- Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1191-203.
- Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396(10251):635-648.