

Kolorektalni rak

Colorectal carcinoma

Peter Korošec, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Izvleček. Kolorektalni raki so skupina rakov, ki najpogosteje zasevajo v jetra, pljuča in kosti. Pri oligometastatskih kolorektalnih rakih je zdravljenje s stereotaktično radioterapijo (SBRT) v zadnjih letih postalo ena pomembnejših možnosti lokalnega ablativnega zdravljenja, ki izboljšuje tako lokalno kontrolo, preživetje brez boleznih kot tudi celokupno preživetje. Večina dokazov do zdaj sicer temelji na retrospektivnih analizah in prospektivnih študijah faze I in II. Najpogosteje obsevamo metastaze v jetrih in pljučih. Zaradi višje radiorezistentence metastaz je potrebna večja izsevana doza (BED \geq 100 Gy). Potrebna je tudi uporaba sistemov, ki zmanjšujejo gibanje tarče in povečujejo natančnost ter zmanjšujejo toksičnost. Prospektivne študije faze III pa nam bodo v prihodnosti potrdile, kateri bolniki bodo imeli največjo dobrobit od tovrstnega zdravljenja.

Ključne besede: Kolorektalni rak, stereotaktična radioterapija, oligometastatska bolezen

Abstract. Liver, lung and bones are the most common sites of metastases in colorectal carcinoma. In the last years SBRT is becoming one of the most important local ablative technique, which has significant impact on local control, disease free survival and overall survival. Up to date most of treatments rely on retrospective analyses and prospective studies phase I or II. SBRT is most commonly used for metastases in liver or lung. Colorectal metastasis represent more radioresistant histology, higher doses are needed (BED \geq 100 Gy). Motion management is important to lower toxicity. Upcoming results from prospective studies phase III are needed to identify which patients will have the most benefit.

Keywords: Colorectal carcinoma, Stereotactic body radiotherapy, Oligometastatic disease

V preteklih letih se je koncept oligometastatske bolezni (OMB) močno izoblikoval in zaznamoval zdravljenje vseh lokalizacij raka, vključno s kolorektalnim. Pri postavitvi diagnoze kolorektalnega raka ima skoraj četrtina bolnikov dokazano metastatsko bolezen. Po končanem primarnem zdravljenju pa pride do razsoja bolezni pri približno polovici vseh bolnikov. Kolorektalni rak najpogosteje zaseva v jetra (60–70 %), sledijo jim pljuča (35–40 %) in kosti (5–10 %). Ob pojavu metastaz pa gre pri večini bolnikov žal že za polimetastatsko obliko bolezni.

Že leta 1999 je bila objavljena prospektivna raziskava, ki je potrdila izboljšanje celokupnega preživetja bolnikov s kolorektalnim rakom in metastazami v jetrih, pri katerih je bila opravljena resekcija metastaz v primerjavi s skupino brez resekcije.

Leta 2017 je bila objavljena pomembna prospektivna študija, ki je primerjala učinek dodatka lokalnega zdravljenja (radiofrekvenčna ablacija ali kirurška resekcija) pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z razsojem v jetra, ki so bili primarno zdravljeni s sistemsko terapijo. Dokazano je bilo statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja v skupini, ki je prejela dodatek lokalnega zdravljenja.

Večina do zdaj pridobljenih rezultatov zdravljenja oligometastatskega kolorektalnega raka s SBRT temelji na retrospektivnih analizah ter metaanalizah. Leta 2019 pa je prospektivna randomizirana raziskava faze II (SABR COMET), ki je vključevala več vrst oligometastatskih rakov (rak dojke, rak prostate, pljučni rak in kolorektalni rak) z do največ 5 zasevki, dokazala statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja in preživetja brez progressa bolezni v skupini, zdravljeni s SBRT, kot v skupini, zdravljeni le s paliativnim zdravljenjem.

Zdravljenje s SBRT oligometastatske oblike kolorektalnega raka je mogoče tako pri novonastali OMB kot tudi pri ponovljeni OMB ali inducirani OMB. Temeljnega pomena je pravilna izbira pacientov, ki poteka na multidisciplinarnem konziliju. Najpogosteje obsevamo metastaze v jetrih in pljučih.

Retrospektivne analize so potrdile, da SBRT pri oligometastatskem kolorektalnem raku omogoča tako izboljšanje lokalne kontrole, preživetja brez progressa bolezni kot tudi celokupnega preživetja. Vendar so bili učinki SBRT v primerjavi z metastazami drugih vrst raka inferiorni. Izkazalo se je namreč, da so metastaze kolorektalnega raka v primerjavi z drugimi metastazami bolj radiorezistentne in je posledično za dobro lokalno kontrolo potrebna večja izsevana doza ($BED \geq 100$ Gy).

Poleg tega na učinkovitost SBRT vplivajo tudi drugi pomembni dejavniki. Značilno pomemben je volumen obsevane metastaze. Pri volumnih $\geq 17,5$ cc sta bila tako lokalna kontrola kot preživetje pomembno slabša. Prav tako so bile potrjene razlike med vplivom SBRT jetrnih in pljučnih metastaz. Lokalna kontrola je bila v primeru pljučnih metastaz boljša. Raziskovali so tudi učinek zdravljenja s sistemsko terapijo pred SBRT. V večini raziskav so pri bolnikih, ki so pred SBRT prejeli sistemsko terapijo, opažali slabšo lokalno kontrolo.

SBRT jeter spada med tehnično zahtevnejša obsevanja tudi zaradi gibanja, kar je posledica dihanja in različne polnjenosti priležnih votlih organov. Poleg tega je vidljivost zasevkov na računalniški tomografiji pogosto slaba. Pred pripravo se pod ultrazvočno vodeno kontrolo v jetra vstavijo trije fiducialni markerji, ki omogočajo lažje sledenje tarči med obsevanjem.

Najpogosteje uporabljene frakcionacije so 3–5 frakcij z izsevano dozo 30–60 Gy odvisno od lege (bližina cevastih organov) in velikosti tarče ter volumna zdravih jeter. Pacienti pa so obsevani vsak drugi dan.

Toksičnost in stranski učinki SBRT jeter so na splošno majhni. V študijah so bili stranski učinki $\geq G3$ redki, večinoma pod 5 % in odvisni od povprečne doze na jetra ali druge organe. Jetrno bolezen, povzročeno z obsevanjem, so opisovali pri $< 1\%$. Pogosteje so opisovali stranske učinke G1 in G2 v smislu slabosti, utrujenosti in prehodnega porasta transaminaz.

Trenutno sicer poteka večje število prospektivnih študij faze II in III zdravljenja OMB s SBRT. Dve pomembnejši raziskavi, SABR COMET 3 in SABR COMET 10, se med seboj razlikujeta v vključitvenih kriterijih. Glavna razlika je v največjem dovoljenem številu metastaz, ki je pri prvi raziskavi 3 pri drugi pa 10 metastaz. V prihodnosti lahko tako pričakujemo izsledke, ki nam bodo še podrobneje razjasnili, kateri oligometastatski pacienti in kdaj imajo največ koristi od lokalnega zdravljenja s SBRT.

Literatura

1. Sheikh S, Chen H, Sahgal A, Poon I, Erler D, Badellino S, et al. An analysis of a large multi-institutional database reveals important associations between treatment parameters and clinical outcomes for stereotactic body radiotherapy (SBRT) of oligometastatic colorectal cancer. *Radiother Oncol* 2022; 167:187–194.
2. Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022 26:S0360-3016(22)00412-6.
3. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020; 21(1):e18–e28.
4. Lehrer EJ, Singh R, Wang M, Chinchilli VM, Trifiletti DM, Ost P, et al. Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2021; 7(1):92–106.
5. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109: 1–17.