

## Oligometastatski rak debelega črevesa in danke: prikaz primera Oligometastatic colorectal cancer: a case report

Luka Puzigača, dr.med.<sup>1,2</sup>, asist. mag. Ajra Šečerov-Ermenc, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

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

### Izvleček

Rak debelega črevesa in danke lahko napreduje v oligometastatsko bolezen. Napredki v zgodnjem odkrivanju in intenzivnem sistemskem zdravljenju omogočajo čedalje boljše odgovore na zdravljenje in dolgoročno sistemsko kontrolo bolezni. Pojavlja se vprašanje dolgoročnega vodenja oligometastatskih bolnikov. Kirurška resekcija zasevkov lahko pripomore k izboljššanem preživetju, omogoča kurativnost posega ali podaljša interval brez sistemskega zdravljenja, je pa pogosto omejena z anatomijo, invazivnostjo in morbiditeto takšnega pristopa. Stereotaktično obsevanje (SBRT) zasevkov omogoča zelo učinkovito in natančno zdravljenje zasevkov v nizkem številu obsevalnih odmerkov in s tem zelo dobro in dolgoročno lokalno kontrolo z minimalno invazivnostjo in morbidnostjo. Ta prikaz primera prikazuje zgodbo bolnika, zdravljenega na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

**Ključne besede:** oligometastatski rak debelega črevesa in danke, stereotaktično obsevanje (SBRT)

### Abstract

Colorectal cancer can progress to oligometastatic disease. Advances in early detection and intensive systemic treatment enable increasingly better responses to treatment and long-term systemic control of the disease. The question of long-term management of oligometastatic patients arises. Surgical resection of implants may contribute to improved survival, enable curative intervention or prolong the systemic treatment-free interval, but is often limited by the anatomy, invasiveness and morbidity of such an approach. Stereotactic radiation (SRS) of metastases enables very effective and precise treatment with a low number of radiation doses and thus very good and long-term local control with minimal invasiveness and morbidity. This case report shows the story of a patient treated at the Oncology Institute in Ljubljana.

**Key words:** oligometastatic colorectal cancer, stereotactic radiation (SRS)

### 1. Uvod

Stereotaktično obsevanje (SBRT) je natančna, visokodozna metoda lokalnega zdravljenja, kjer se s pomočjo linearnega pospeševalnika na tarčo aplicira visoka doza sevanja, v nizkem številu frakcij. Znanstveno-tehnološki napredek ter sprememba miselnosti in doktrin v onkologiji omogočata širjenje indikacij, kjer je radikalno zdravljenje še vedno mogoče in učinkovito, in vse več bolnikov, nekoč predvidenih le za najboljše podporno zdravljenje, sedaj lahko zdravimo z radikalnim namenom. Cilj tega prikaza primera je ilustracija uporabe SBRT pri oligometastatskih bolnikih.

### 2. Klinični primer

67-letni bolnik je prvič prišel v obravnavo na OI februarja 2018. Šlo je za bolnika brez družinske obremenjenosti z malignimi boleznimi, s sladkorno boleznijo tip 2, arterijsko hipertenzijo, bipolarno motnjo, znanim sistolnim šumom ter prekomerno prehranjenostjo. Ob dolgotrajni obstipaciji in občasnih hemohezijah je pri bolniku bila sprožena diagnostika, izvid kolonoskopije je pokazal 50x70 mm eksulceriran, infiltrativno rastoč tumor v rektumu, 9 cm od anokutane linije, torej v srednji tretjini. Slikovna diagnostika je tumor opredelila kot cT3 N2 MRF- EMVI- (MR), brez razsoja v trebuhu ali prsnem košu (CT). Sledila je predstavitev na gastro konziliju, ki je indiciral zdravljenje.

Bolnik je prejel 2 ciklusa sistemske kemoterapije s kapecitabinom. Zaradi blažjih stranskih učinkov ob prvem ciklusu, je odmerek pri drugem bil prilagojen navzdol. Načrtovano je bilo obsevanje z IMRT tehniko, v 22-tih frakcijah, do tumorske doze TD = 46,2 Gy. Obsevan volumen je vključeval primarni

tumor, mezorektum ter lokoregionalne bezgavčne lože. Načrtovano je bilo tudi konkomitantno zdravljenje s tedenskim kapecitabinom med obsevanjem s ciljem radiosenzibilizacije, a vendar smo že pred aplikacijo prvega konkomitantnega ciklusa beležili akutno poslabšanje stanja. Kreatinin se je višal, krvni sladkorji so bili zelo slabo urejeni, prav tako smo beležili nenaden porast jetrnih parametrov. Ugotavljali smo toksično jetrno reakcijo na kapecitabin, po hospitalnem zdravljenju je bolnik bil odpuščen ter nadaljeval obsevanje ambulantno. Ob takšni reakciji je konkomitantna kemoterapija bila ukinjena. Zadnjih 5 dni obsevanja je prejemal dnevno sistemsko zdravljenje s 5-fluorouracilom in levofolinatom, kar je dobro prenašal.

Deset tednov po zaključku obsevanja je bolnik bil operiran na OI, opravljena je bila obsežna adhezioliza in nizka sprednja resekcija s totalno mezorektalno ekscizijo ter razbremenilno transverzostomo. Dokončni patološki izvid je pokazal adenokarcinom rektuma, ypT3, z infiltracijo subseroze, limfovaskularno invazijo, brez perinevralne invazije. Stopnja resekcije po Dworaku je bila gradus 1. Vse pregledane bezgavke so bile negativne, 0/20, torej ypN0. Vzorec je bil odstranjen v zdravo, R0. Po posegu je bolnik postal septičen, potreboval je hospitalizacijo na oddelku za intenzivno terapijo. Ob antibiotiku se je stanje umirilo, po enem tednu je odpuščen na kirurški oddelek, od tam pa v nadaljno domačo oskrbo.

Multidisciplinarni konzilij je pri bolniku indiciral nadaljevanje zdravljenja s kapecitabinom. Prejel je nadaljne 4 cikle brez večjih težav. Sledilo je sledenje na pol leta s slikovno diagnostiko in rednim sledenjem tumorskih markerjev.

Septembra 2020 je tumorski marker CEA prvič porastel nad mejo normale, rast se je nadaljevala tudi do aprila 2021. Slikovna diagnostika s CT trebuha maja 2021 je pokazala novonastalo 55 mm veliko lezijo v 2. segmentu jeter, kar je bilo potrjeno še z MR jeter. Indicirana je bila leva hepaktektomija, ampak je pred tem bila ugotovljena huda aortna stenoza in pancitopenija ob mielodisplastičnem sindromu po radiokemoterapiji. Po treh mesecih razširjene multidisciplinarne diagnostike je za poseg vendarle bil zavrnjen s strani anesteziologov zaradi izjemno visokega tveganja za hude zaplete.

Konzilij je decembra 2021 svetoval stereotaktično obsevanje zasevka. Vključen je bil v OLIGOCARE študijo. Načrtovano je bilo stereotaktično obsevanje brez markacije z zlatimi zrni. Januarja 2022 je prejel tumorsko dozo TD = 50 Gy v petih frakcijah. Obsevanje je prestal v celoti brez težav. Aprila 2022 smo beležili ponoven porast markerja CEA, diagnostika je pokazala novo nastali zasevek v sakrumu v masi lateralis levo, na nivoju S2. Konzilij je ponovno svetoval stereotaktično obsevanje zasevka, kar je bilo izvedeno julija 2022 do tumorske doze TD = 35 Gy v petih frakcijah, brez zapletov. Pred obsevanjem smo konzultirali hematologe, ki niso imeli zadržkov do obsevanja S2 v luči evenutelnega mielodisplastičnega sindroma.

Slikovna diagnostika obeh sprememb kaže na pomemben regres obeh obsevanih zasevkov, zadnja kontrola tumorskih markerjev septembra 2022 je pokazala nizek CEA, znotraj mej normale. Ob mielodisplastičnem sindromu bolnik potrebuje pogoste transfuzije koncentriranih eritrocitov. S kontrolami pri nas nadaljuje naprej.

### 3. Razprava

Raziskava SABR COMET je prva randomizirana raziskava faze 2, ki je pokazala dobrobit uporabe SBRT pri oligometastatskih rakih debelega črevesa in danke v primerjavi s standardnim zdravljenjem, prav tako pri tudi določenih drugih histologijah, kot so rak dojke, pljuč ali prostate. Študija je pokazala pomembno izboljšanje celokupnega preživetja in časa do progressa bolezni brez večje toksičnosti, 21,3% bolnikov v SBRT roki je do sedaj že več kot pet let brez ponovitve bolezni.

Glavni izziv je premalo prospektivnih randomiziranih raziskav, ki bi podpirale takšen način zdravljenja. OLIGOCARE študija, v katero je vključen tudi naš bolnik, je ena izmed študij, ki bo lahko podala nove podatke in dokaze smiselnosti takšnega zdravljenja.

Finančen vpliv je tudi pomemben. Študija Nevensa in soavtorjev iz leta 2020 ugotavlja, da je cenovna učinkovitost SBRT sprejemljiva, prav tako opisuje in predvideva širšo uporabo SBRT za kontrolo

oligometastatske bolezni ter dramatično rast števila na ta način zdravljenih bolnikov, celo do 400% do leta 2025.

#### 4. Zaključek

Tekom celotnega zdravljenja smo pri bolniku opazili visoko breme kroničnih pridruženih bolezni, kar je omejevalo terapevtske pristope, prinašalo dodatne zaplete ter slabšalo okrevanje med etapami zdravljenja. V starajoči se populaciji zahodnega sveta lahko pričakujemo porast incidence takšnih komorbidnih primerov. Stereotaktično obsevanje zasevkov ter lokalnih progresov nam omogoča minimalno invazivno, visoko natančno lokalno zdravljenje z visoko stopnjo lokalne kontrole. Takšen pristop omogoča cenovno učinkovit, časovno hiter, v veliki večini ambulanten pristop k zdravljenju bolnikov z oligometastatsko boleznijo, pri samih bolnikih pa daljše preživetje in višjo kakovost življenja z manjšimi posledicami zdravljenja.

#### Literatura

- Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, Dingemans AC, Fournier B, Hurkmans C, Lecouvet FE, Meattini I, Méndez Romero A, Ricardi U, Russell NS, Schanne DH, Scorsetti M, Tombal B, Verellen D, Verfaillie C, Ost P. 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 Jan;21(1):e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1. PMID: 31908301.
- Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Senthil S, Swaminath A, Kopek N, Liu M, Schlijper R, Bauman GS, Laba J, Qu XM, Warner A, Senan S. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022 Nov 15;114(4):611-616. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.004. Epub 2022 May 26. PMID: 35643253.
- Nevens D, Kindts I, Defourny N, Boesmans L, Van Damme N, Engels H, Van de Voorde C, Lievens Y. The financial impact of SBRT for oligometastatic disease: A population-level analysis in Belgium. *Radiother Oncol.* 2020 Apr;145:215-222. doi: 10.1016/j.radonc.2020.01.024. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32065901.