

Predoperativno obsevanje medenice po kratkem režimu 5x5 Gy pri bolniku s karcinomom danke

Franc Anderluh

Izvleček

Pri bolnikih z lokalno in/ali regionalno napredovalim karcinomom danke je po trenutno veljavnih smernicah indicirano predoperativno zdravljenje. V prispevku je prikazan klinični primer starejšega bolnika s karcinomom danke v kliničnem stadiju T4 N0 M0, ki je bil zdravljen s predoperativnim obsevanjem medenice po kratkem režimu 5 x 5 Gy, čemur je po šestih tednih sledila abdominoperinealna ekscizija. Ob patološki kompletni remisiji bolnik pooperativne kemoterapije ni prejemal in je bil ob zadnji kontroli, slabo leto in pol po operaciji, brez znakov za ponovitev bolezni.

Uvod

Po podatkih registra raka za Slovenijo je bil v letu 2008 rak debelega črevesa in danke drugi najpogostejši rak pri ženskah in tretji pri moških. V zadnjih letih pogostnost raka danke pri obeh spolih narašča in letno za to boleznijo v Sloveniji na novo zbolijo približno 600 bolnikov (1). V sedemdesetih letih prejšnjega stoletja je bilo na osnovi raziskav o mestih ponovitve bolezni po kurativnih resekcijah adenokarcinoma danke ugotovljeno, da sta preživetje in lokoregionalna kontrola bolezni odvisna od stopnje preraščanja tumorja preko črevesne stene in obsega prizadetosti regionalnih bezgavk (2). Na osnovi teh in številnih kasnejših raziskav tako danes lahko na osnovi klasifikacije TNM določimo visoko rizične bolnike s stadijem bolezni T3-4 in/ali pozitivnimi regionalnimi bezgavkami (N+ bolezen), pri katerih samo kurativna resekcija ni dovolj in zato potrebujejo še dodatno zdravljenje z obsevanjem z ali brez sočasne kemoterapije (3).

Prikaz primera

Petinsedemdesetletni moški je bil maja 2011 zaradi hemohezij in splošne oslabelosti sprejet v regionalno bolnišnico za nadaljnje diagnostične preiskave. V družinski anamnezi je navajal en primer karcinoma prostate pri bratu. Dva meseca je bil v obravnavi pri osebnem zdravniku zaradi ugotovljenih povišanih vrednosti krvnega tlaka, sicer pa resneje bolan še ni bil. V zvezi s trenutnimi težavami je navajal, da slaba dva meseca opaža svežo kri na blatu, da je v nekaj tednih pred sprejemom v bolnišnico močno oslabil in postal inkontinenten za blato in da so se pred kratkim pojavile tudi bolečine v križu z izžarevanjem v levo nogo. Poleg tega naj bi v enem letu shujšal za približno 6 kg (cca 10 % telesne teže). Na rektoskopiji so opisovali večji vulnerabilen tumor, ki se je pričel tik za zobato linijo in segal do globine 10 cm. Histološko je šlo za zmerno diferenciran invazivni adenokarcinom. Na magnetni resonanci (MRI) male medenice je bila na sprednji steni spodnje tretjine rektuma vidna polipoidna formacija v velikosti 2 x 3 cm, ki je preraščala steno črevesja in vraščala v mediane dele obeh semenskih povesev. Prepričljivo povečanih bezgavk ni bilo videti. Na rentgenu prsnega koša

je bilo opisovano blago povečano srce in kalcinirana aorta, ostali izvid je bil v mejah normale. Na ultrazvoku trebuha je bila v levem jetrnem režnju opisovana 6 mm velika hiperehogeno okrogla formacija, ki je bila premajhna za natančnejšo opredelitev, zato je bolnik opravil še MRI jeter, kjer so na meji med 7. in 8. segmentom, tik pod diafragmo, opisovali 0,5 cm veliko cisto, v 2. in 3. segmentu pa hiperintenzivni leziji veliki 0,7 cm, ki sta imeli videz ciste ali manjšega hemangioma. Na ostalih organih v trebuhu patoloških sprememb ni bilo opisanih. V krvnih izvidih večjih odstopov od normale niso ugotavljali, tumorska markerja CEA (2,7 mg/l) in CA 19-9 (12 kU/l) sta bila v mejah normale.

Na osnovi opravljenih preiskav je bil klinični stadij bolezni ocenjen na T4 N0 M0. Bolnik je bil na prvi pregled v radioterapevtsko ambulanto pripeljan na ležečem vozičku. Klinično je bila prisotna kaheksija, stopnja zmogljivosti je bila po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) ocenjena na 3. Na multidisciplinarnem konziliju za zdravljenje tumorjev prebavil na Onkološkem inštitutu je bilo podano mnenje, da je glede na obseg bolezni in ob slabi splošni kondiciji indicirano predoperativno obsevanje male medenice po kratkem režimu 5 x 5 Gy, z odlogom do operacije. Bolnik je obsevanje opravil v sredini junija 2011 in bil nato konec julija, šest tednov po zaključenem obsevanju, operiran v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. Opravljena je bila abdominoperinealna resekcija. V pooperativnem poteku večjih zapletov ni bilo. V patohistološkem izvidu je bila na mestu tumorja opisovana ulceracija velikosti 2,5 x 2,0 cm, z granulacijskim tkivom, vnetnim eksudatom in obsežnimi sluznimi jezerci, brez rezidualnega vitalnega tumorskega tkiva (regresija tumorja po Dworaku gradus IV). Distalni in proksimalni resekcijski rob ter radiarna površina so segali v zdravo tkivo. Pregledanih je bilo 21 bezgavk, v nobeni ni bilo vidnih vitalnih tumorskih celic. Glede na patohistološki izvid je torej po predoperativnem obsevanju medenice 5 x 5 Gy, s šesttedenskim odlogom do operacije, prišlo do kompletne patohistološke remisije bolezni.

Na prvem pregledu v radioterapevtski ambulanti, sedem tednov po operaciji, je imel bolnik še vedno vstavljen urinski kateter, navajal je občasne bolečine v predelu perineja. Splošno stanje zmogljivosti je bilo po WHO ocenjeno na 2, klinično je bila še vedno prisotna dehiscenca rane v perineju. Glede na patohistološko kompletno remisijo (in radikalno resekcijo) ter klinično stanje smo se odločili, da pri bolniku pooperativna kemoterapija ni indicirana, pač pa so bile svetovane le redne kontrole, s čimer so se bolnik in svojci strinjali. Na zadnji kontroli septembra 2012 je bolnik navajal še občasne težave z napenjanjem in/ali obstipacijo ter težave s stomalno vrečko, zato naj bi v zadnjem času načrtno zaužil manj hrane in nekoliko shujšal, čeprav je sicer imel dober apetit. Zaradi

občasnega uhajanja vode in ugotovljene benigne hiperplazije prostate je opravil tudi pregled pri urologu. Splošno stanje zmogljivosti po WHO je bilo ocenjeno na 1, rana v perineju je bila poceljena, v ostalem somatskem statusu večjih posebnosti nismo ugotavljali. Izvida rentgena prsnega koša in ultrazvoka trebuha sta bila v mejah normale, kakor tudi vrednost tumorskega markerja CEA (1,7 mg/l).

Razprava

V obdobju pred totalno mezorektalno ekscizijo (TME) se je bolezen pri več kot polovici bolnikov s tumorji danke, ki so preraščali črevesno steno in vraščali v mezorektalno maščevje in/ali so imeli pozitivne regionalne bezgavke in so bili samo operirani, ponovila lokoregionalno (4). Zato so bile v svetu opravljene številne raziskave, ki so pri visoko rizičnih bolnikih preučevale vlogo pooperativne radiokemoterapije večinoma s preparati 5-fluorouracila (5-FU) in na osnovi katerih je v devetdesetih letih prejšnjega stoletja tako v ZDA kot tudi v Evropi tovrstno zdravljenje v tej skupini bolnikov postalo standardno (5). Na osnovi teoretičnih razmišljanj so se poleg teh vzporedno opravljale tudi raziskave, ki so preučevale vlogo dopolnilnega zdravljenja z radiokemoterapijo, vendar pred operacijo. Predoperativno zdravljenje ima namreč določene prednosti pred pooperativnim: tkiva, ki bodo zdravljena, so pred operacijo bolje oksigenirana kot po operaciji, tanko črevo je pred operacijo bolj mobilno in ga na ta način lažje umaknemo iz obsevalnih polj ter s tem zmanjšamo možnost pojava zgodnjih in/ali poznih stranskih učinkov, po predoperativnem zdravljenju pa tudi lahko pričakujemo zmanjšanje tumorja in s tem večjo možnost radikalne operacije in/ali ohranitev mišic zapiralk (3). V Evropi sta se preučevala dva režima predoperativnega zdravljenja: dolg režim obsevanja s sočasno kemoterapijo s 5-FU ali kapecitabinom do skupne doze 50,4 - 54,0 Gy v 28 do 30 frakcijah (6-8) in predoperativno obsevanje male medenice po kratkem, t. m. švedskem režimu do skupne doze 25 Gy v petih frakcijah in brez sočasne kemoterapije (9-11). Pri predoperativni radiokemoterapiji po dolgem režimu so bolniki praviloma operirani 6 do 8 tednov po zaključenem obsevanju, s čimer lahko vsaj pri nekaterih bolnikih dosežemo občutno zmanjšanje tumorja (ali celo patološko kompletno remisijo) ter s tem povečamo možnost ohranitve mišic zapiralk s posledično boljšo kakovostjo življenja po zaključenem zdravljenju (12). Kratak predoperativen režim obsevanja bolniki opravijo v enem tednu in so nato operirani v prvi polovici tedna, ki sledi obsevanju. Na ta način se izognemo nastanku zgodnjih in kasnih stranskih učinkov, saj se obsevani del črevesja odstrani še preden se ti učinki sploh lahko razvijejo. Ta režim zdravljenja je občutno krajši in s tem cenejši, za bolnike manj naporen, je pa res, da zaradi kratkega intervala med zaključkom obsevanja in operacijo ne more priti do zmanjšanja tumorja in je zato manj primeren za bolnike z velikimi, lokoregionalno napredovalimi, mejno resektabilnimi tumorji (9). Rezultati obeh načinov predoperativnega zdravljenja so, kar se tiče lokoregionalne kontrole in stranskih učinkov, primerljivi (13, 14), imajo pa bolniki pri daljšem režimu obsevanja ob sočasni kemoterapiji z odlogom do operacije razumljivo večjo možnost, da pride do zmanjšanja tumorja in se izvede ohranitvena operacija (3) tudi v primerih, kjer je bila na osnovi predoperativnih raziskav indicirana abdominoperinealna ekscizija s prednaravnim anusom. Zdi se, da tudi pri krajših hipofrakcioniranih režimih obsevanja lahko počakamo nekaj tednov do operacije in s tem omogočimo zmanjševanje tumorja ter zvečamo možnost

ohranitvene operacije (15), ne da bi tvegali bistveno večjo možnost zapletov med in po zdravljenju, vendar povsem jasnih odgovorov na to vprašanje še ni in raziskave še potekajo.

Podobno kot pri karcinomu širokega črevesja se tudi za bolnike s karcinomom danke po predoperativni radiokemoterapiji zaenkrat še vedno priporoča štirimesečno zdravljenje s pooperativno kemoterapijo s kapecitabinom ali 5-FU. Še vedno pa ni konsenza in povsem jasnih odgovorov na vprašanja, ali je pooperativna kemoterapija potrebna tudi pri bolnikih z zelo dobrim odgovorom na predoperativno radiokemoterapijo (npr. z doseženo kompletno patološko remisijo), ki so prognozično najbolj ugodna skupina in ali je potrebno pri bolnikih, ki na predoperativno zdravljenje slabo odgovorijo (ali med tem zdravljenjem bolezen celo napreduje) in je tveganje za ponovitev bolezni pri njih zato precej večje, potrebno k obstoječi kemoterapiji s kapecitabinom ali 5-FU dodati tudi druge citostatike (npr. oksaliplatin) (16-18).

Pooperativna radiokemoterapija se danes ne priporoča več, razen v primerih, ko gre za visoko rizične bolnike, pri katerih je bila (npr. zaradi grozečega ileusa) indicirana takojšnja operacija, in pri bolnikih, pri katerih je bilo na osnovi predoperativnih preiskav ocenjeno, da predoperativnega zdravljenja ne potrebujejo, na osnovi dokončnega patohistološkega izvida pa se je izkazalo, da je bolezen več in da obstaja večje tveganje za ponovitev bolezni lokoregionalno in/ali sistemski razsoj (16-18).

Po trenutno veljavnih priporočilih je za zdravljenje visoko rizičnih bolnikov s karcinomom danke (stadij T3 v spodnji in srednji tretjini danke in/ali z zajetostjo mezorektalne fascije, stadij T4 in/ali N+) tako v ZDA kot v Evropi indicirana predoperativna radiokemoterapija po dolgem režimu, ki ji sledi operacija po principu TME in nato še pooperativna kemoterapija s fluoropirimidini (16-18). V Sloveniji kratak režim predoperativnega obsevanja trenutno uporabljamo pri bolnikih, za katere ocenimo, da dolgega režima iz kakršnega koli vzroka (npr. slaba splošna kondicija, kontraindikacije za sočasno kemoterapijo, številne pridružene bolezni ...) ne bi mogli izpeljati do konca, in pri tistih s tumorji v zgornji tretjini danke, pri katerih ni potrebno predoperativno zmanjševanje tumorja. V kolikor so tumorji na osnovi predoperativnih preiskav ocenjeni na mejne- oz. neresektabilne, bolnik pa ni kandidat za dolg režim predoperativne radiokemoterapije, tudi pri nas že uporabljamo kratak režim predoperativnega obsevanja z odlogom do operacije od 6 do 8 tednov (prikazan klinični primer). Še do pred kratkim so v Sloveniji vsi bolniki po predoperativni radiokemoterapiji in operaciji, ne glede na odgovor na predoperativno zdravljenje, prejeli tudi pooperativno kemoterapijo. V zadnjem času pa se v primeru patološke kompletne remisije po predoperativnem zdravljenju o eventualni uvedbi pooperativne kemoterapije odločamo pri vsakem bolniku posebej, na osnovi prisotnosti morebitnih neugodnih patohistoloških napovednih dejavnikov v sklopu predoperativne diagnostike (npr. pozitivne bezgavke, prisotnost limfovaskularne invazije v bioptičnih vzorcih ...), bolnikove splošne kondicije, morebitnih pridruženih bolezni, ki bi lahko vplivale na poslabšanje splošnega stanja med pooperativno kemoterapijo in ne nazadnje bolnikovih želja.

Zaključek

Čeprav je danes predoperativna radiokemoterapija standardno zdravljenje bolnikov z lokalno in/ali regionalno napredovalim karcinomom danke, je lahko predoperativno obsevanje po kratkem režimu, ki je kratkotrajno in bolnika bistveno ne obremenjuje, ena od možnosti predoperativnega zdravljenja pri starejših in bolnikih v slabši splošni kondiciji. Kot je bilo pokazano v obravnavanem kliničnem primeru, lahko tudi po tovrstnem zdravljenju pride do bistvenega zmanjšanja tumorja oz. patološke kompletne remisije.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2011.
2. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following »curative surgery« for adenocarcinoma of the rectum: clinicopathologic correlation and implications for adjuvant treatment. *Cancer* 1974; 34: 1278-92.
3. Hoffe SE, Shridhar R, Biagioli MC. Radiation therapy for rectal cancer: Current status and future directions. *Cancer Control* 2010; 17: 25-34.
4. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52: 1317-29.
5. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
6. Crane CH, Skibber JM, Feig BW, Vauthey JN, Thames HD, Curley SA, et al. Response to preoperative chemoradiation increases the use of sphincter-preserving surgery in patients with locally advanced low rectal carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 517-24.
7. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, Guillem JC, Paty PP. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 51-7.
8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *NEJM* 2004; 351: 1731-40.
9. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *NEJM* 1997; 336: 980-7.
10. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *NEJM* 2001; 345: 638-46.
11. Sebag-Montefiore D, Stephens JR, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811-20.
12. Velenik V, Anderluh F, Oblak I, Strojjan P, Zakotnik B. Capecitabine as a radiosensitizing agent in neoadjuvant treatment of locally advanced resectable rectal cancer: Prospective phase II trial. *Croat Med J* 2006; 47: 693-700.
13. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomised trial of short course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3827-33.
14. Siegel R, Burock S, Wernecke KD, Kretschmar A, Dietel M, Loy V, et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC Cancer* 2009; 9: 50.
15. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2396.
16. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®), Rectal cancer, version 4.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf (15.1. 2013).
17. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol* 2010; 21 (suppl. 5): v82-v86.
18. Velenik V, Reberšek M, Edhemović I, Oblak I, Omejc M, Jelenc F, et al, editors. Predstavitev smernic za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. In: Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J, editors. 24. Onkološki vikend; Ljubljana: Kancerološko združenje SZD, Onkološki inštitut; 2011. p. 43-64.