

Časná diseminace do skeletu u pacienta s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta po neoadjuvantní chemoradioterapii

Michal Eid¹, Jakub Foukal²

¹Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno

²Klinika radiologie a nukleární medicíny, FN Brno

Karcinom rekta vyžaduje multidisciplinární přístup, zejména v časném a lokálně pokročilém stadiu. Standardním postupem pro vstupní staging je MRI malé pánve a CT trupu. Incidence kostních metastáz je u pacientů s kolorektálním karcinomem velmi nízká. V následující kazuistice je popsán případ pacienta s lokálně pokročilým karcinomem rekta bez známek vzdálené diseminace dle vstupního stagingu. Po absolvování neoadjuvantní chemoradioterapie bylo provedeno PET/MRI trupu, které odhalilo mnohočetnou skeletální diseminaci. Biopsie potvrdila metastázu karcinomu rekta. Tento fakt zcela změnil léčebný přístup. Dle dostupných dat je PET/MRI oproti CT přesnější v záchytu skeletálních metastáz.

Klíčová slova: karcinom rekta, neoadjuvance, kostní metastázy, CT, PET/MRI.

Early bone metastatic dissemination in patient with locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy

Rectal cancer requires a multidisciplinary approach, especially in the early and locally advanced stages. The standard baseline staging is performed by pelvic MRI and CT scan of the chest, abdomen and pelvis. The incidence of bone metastases is very low in patients with colorectal cancer. The following case report presents a patient with locally advanced rectal cancer without evidence of distant metastases according to the baseline staging. After neoadjuvant chemoradiotherapy, PET/MRI of the trunk was performed and it revealed multiple skeletal lesions. Biopsy confirmed metastasis of the rectal cancer. This fact completely changed the treatment approach. According to available data, PET/MRI is more accurate than CT in detecting bone metastases.

Key words: rectal cancer, neoadjuvancy, bone metastases, CT, PET/MRI.

Úvod

Kolorektální karcinom (CRC) je celosvětově ročně diagnostikován u 1,85 milionu pacientů. Přibližně u 880 tisíc pacientů je každým rokem toto onemocnění příčinou úmrtí. V České republice je ročně absolutně diagnostikováno 8000 nových případů a 4000 pacientů každým rokem na toto onemocnění umírá. Karcinom rekta zahrnuje 20 % všech pacientů s diagnózou kolorektálního karcinomu. Česká populace patří v mezinárodním měřítku mezi nadprůměrně zatížené tímto onemocněním. Z databáze GLOBOCAN 2018 je zřejmé, že Česká republika aktuálně vy-

kazuje 23. nejvyšší incidenci ve světě a 15. místo v Evropě (1). Iniciálně je diagnostikováno 22 % pacientů v metastatickém stadiu, dalších téměř 50 % pacientů do tohoto stadia zprogreduje ze stadií časnějších (2). Dle metaanalýz je incidence kostních metastáz u pacientů s CRC velmi nízká. 1, 2, 5 a 10letá incidence kostních metastáz je 1 %, 1,4 %, 2,1 % a 2,7 %. Pokud bychom pacienty s CRC rozdělili dle klinického stadia v době diagnózy a soustředili se na lokálně pokročilé a metastatické onemocnění, tedy stadium III a IV, byla by 1, 2, 5 a 10letá incidence 0,4 %, 0,7 %, 1,5 % a 1,9 %, respektive 3,0 %, 4,1 %, 5,8 % a 6,6 %

(3). Z další analýzy vyplývá, že prvním příznakem metastatické diseminace do skeletu je v 77,2 % bolest, v 5,8 % je to pak neurologická symptomatologie. Jen ojediněle se kostní postižení primárně projevuje hyperkalcemií či patologickou frakturou. Medián doby od diagnózy primárního nádoru kolorekta po detekci kostní metastázy pak byl dle metaanalýz 25,1 měsíce. Pokud byla detekována patologická lymfadenopatie, medián se zkrátil na 18,7 měsíce. Přítomnost metastatické diseminace do skeletu je spojena s kratším přežíváním a medián celkového přežívání (mOS) je 9,4 měsíce (4). Léčba pacientů se

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Eid, Michal.Eid@seznam.cz

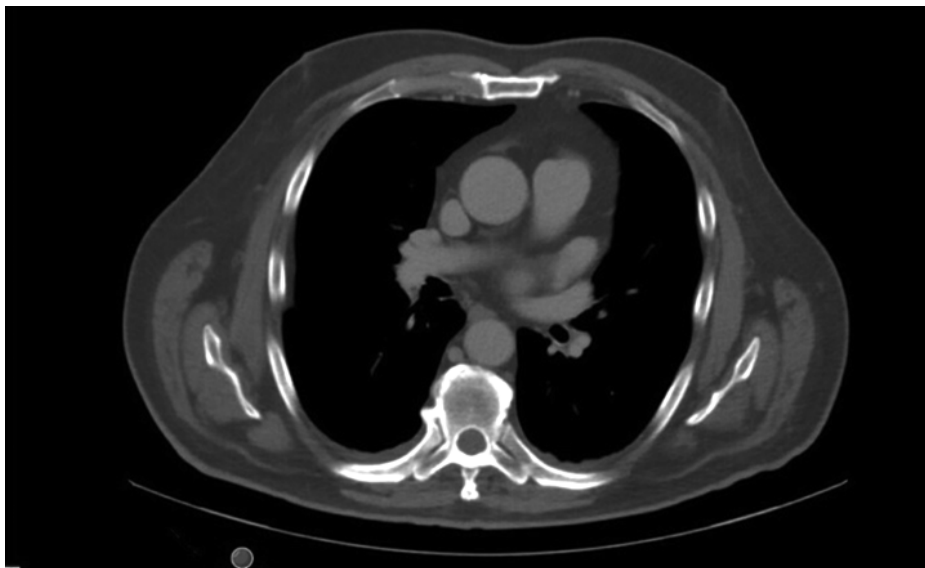
Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. E): 127–130

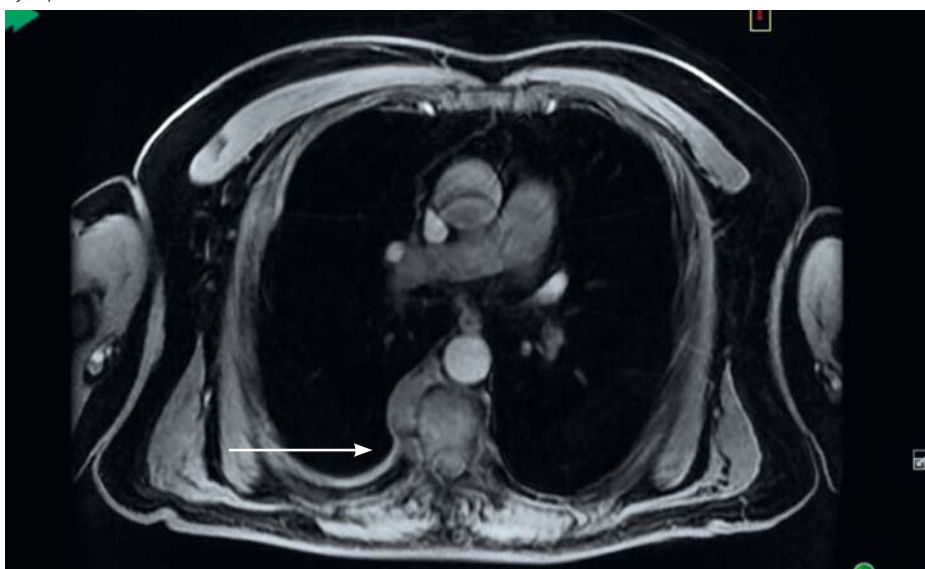
Článek přijat redakcí: 30. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 26. 7. 2020

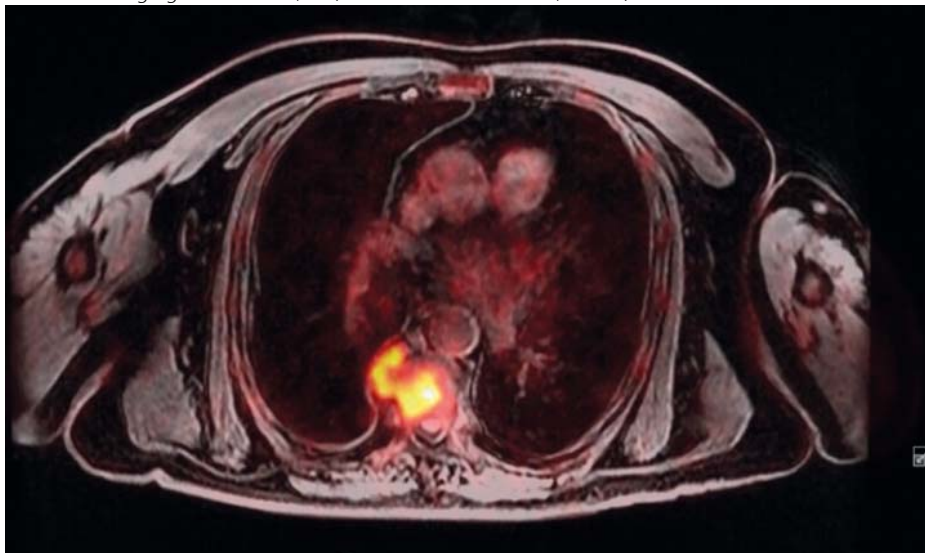
Obr. 1. Vstupní CT – oblast Th8 bez zjevné infiltrace (6/2019); fotodokumentace byla použita se souhlasem KRNM FN Brno



Obr. 2. Restagingové PET/MRI – oblast Th8 s infiltrací s extraoseální složkou (11/2019); fotodokumentace byla použita se souhlasem KRNM FN Brno



Obr. 3. Restagingové PET/MRI (fúze) – oblast Th8 s infiltrací (11/2019)



skeletální diseminací závisí na rozsahu postižení a zaměřuje se na úlevu od bolesti. Toho je docíleno farmakologicky neopioidními analgetiky a opiáty. Dále jsou používány bisfosfonáty, které mají mimo analgetický efekt i vliv na prevenci vzniku patologických zlomenin. Konečně lze použít i analgetickou radioterapii, se kterou je v této indikaci velmi dobrá zkušenost. V případě progresu ložisek do páteřního kanálu s útlakem míšních struktur připadá v úvahu i dekompresní operační řešení s případnou stabilizací.

Kazuistika

Popisujeme případ 65letého pacienta, který byl na onkologii referován z gastroenterologické ambulance pro nález tumoru rekta z endoskopického vyšetření provedeného z důvodu 2 měsíce trvajících průjmů s příměsí čerstvé krve. Pacient byl ve výborném klinickém stavu, plně aktivní, a kromě arteriální hypertenze se doposud s ničím neléčil. Denně si dopíával 2 dcl červeného vína a nekouřil. Matka pacienta zemřela na karcinom prsu.

Po úvodním vyšetření byl přijat na chirurgickou kliniku k dokončení stagingu za hospitalizace. Palpačně byla zřejmá cirkulární infiltrace hned za anokutánním přechodem s tuhou stenózou. Za hospitalizace podstoupil rektoskopii, CT trupu a MRI malé pánve. Z provedených vyšetření byl potvrzen lokálně pokročilý adenokarcinom rekta bez mucinózní složky a s cirkulární stenózou od anu do 11 cm (dle sigmoideoskopie). Grade nebyl stanoven pro malý rozsah tumoru v dodaných bioptických vzorcích. Staging byl uzavřen dle MRI a CT jako cT3dN2M0, MRF+ (infiltrace mezorektální fascie) a EMVI+ (extramurální vaskulární invaze). Nádorové markery CEA a CA 19–9 byly vstupně negativní. Biochemie včetně hladiny vápníku a ALP byla v normě. Metastatické postižení tedy nebylo zobrazovacími metodami ani dalším klinickým vyšetřením potvrzeno (obrázek 1). Vzhledem k cirkulární stenóze v rozsahu tumoru a pasážovacím potížím s příměsí krve ve stolici byla provedena laparoskopická sigmoideostomie.

S výsledky vyšetření byl pacient prezentován na onkologické indikační komisi pro nádory zažívacího traktu a vzhledem k charakteru postižení a klinickému stadiu III byla indikována neoadjuvantní chemoradioterapie s následným přešetřením před eventuálním kurativním operačním výkonem. V srpnu 2019 pacient zahájil radioterapii na rektum s konkomitantní chemoterapií kapecitabinem. Celkem bylo aplikováno

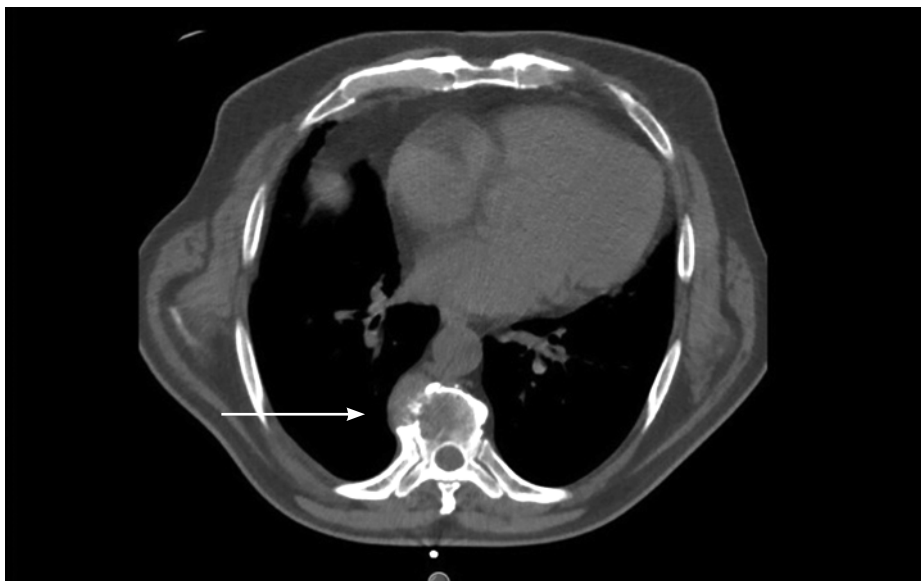
Obr. 4. Restagingové PET/MRI (PET MIP – maximum intensity projection) – mnohočetná kostní diseminace (11/2019)



50,4 Gy ve 28 dnech včetně boostu. Tolerance v průběhu neoadjuvance byla dobrá a komplikace nebyly pozorovány. Pro přešetření a zhodnocení efektu chemoradioterapie jsme zvolili PET/MRI trupu dle zvyklostí našeho pracoviště, a to v odstupu 7 týdnů od ukončení neoadjuvance.

Navzdory původně lokálně pokročilému tumoru bez známek vzdálených metastáz dle CT trupu jsme pomocí PET/MRI odhalili mnohočetné skeletální postižení s patologickou akumulací FDG (fluorodeoxyglukóza). Největší ložisko bylo lokalizováno v Th8 vpravo (SUV peak 8,3) s extraoseální propagací laterálně doprava, bez omezení páteřního kanálu (obrázek 2, 3). Dále byla v páteři přítomna další četná menší ložiska, stejně tak byly detekovány ložiska v žebrech, v proximální diafýze pravého humeru, v pánvi, v proximálních femurech, v mandibule, ve sternu a v pravé lopatce (obrázek 4). Vedle kostního postižení byla zachycena i patologická lymfadenopatie s akumulací FDG v pánevních uzlinách a při bifurkaci aorty. Samotný tumor rekta bylo možné jen těžko odlišit od zánětlivých změn s edémem po proběhlé radioterapii a zřetelná masa tumoru nebyla patrná. Korelát zvýšené aktivity byl přítomen spíše jen při lumen. Mezorektální fascie byla bez prokazatelné infiltrace tumorem. Dle PET/MRI byl restaging po proběhlé neoadjuvanci klasifikován jako ycTXN2M1. V době přešetření pacient anamnesticky poprvé zpoz-

Obr. 5. CT – oblast Th8 s viditelnou infiltrací (11/2019)



roval bolesti v oblasti pravého ramene a pravé lopatky VAS (vizuální analogová stupnice) 3, pro které byl vyšetřen u praktického lékaře. Po zahájení léčby s nimesulidem se dostavila úleva.

Případ byl opět diskutován v rámci multidisciplinární komise, kde byl shledán samotný tumor rekta jako resekabilní. S vědomím velmi nízké incidence skeletální diseminace u pacientů s kolorektálním karcinomem jsme se rozhodli ve velmi krátkém horizontu došetřit eventuální možnou nádorovou duplicitu, která je asociovaná se skeletálními postiženími. Pokud by se potvrdila a zároveň by u ní bylo očekávané dlouhodobé přežívání, tak jako je tomu například u karcinomu prostaty či mnohočetného myelomu, pak by resekce rekta byla opětovně zvážena. Následné výsledky laboratorních a klinických vyšetření duplicitu nepotvrdili a pacienta jsme indikovali k biopsii extraoseální složky v oblasti Th8 pod CT kontrolou (obrázek 5). Tento výkon pacient podstoupil bez větších komplikací a výsledná histologie potvrdila metastázu kolorektálního adenokarcinomu grade 3.

Přítomnost metastatických ložisek zcela změnila léčebný přístup. U pacienta byl zahájen režim FOLFOX v rámci 1. linie paliativní terapie. Debulkingový resekční výkon primárního symptomatického nádoru nebyl proveden. Po laparoskopické sigmoideostomii a následném ozáření oblasti rekta se počet stolic snížil na frekvenci 3x denně bez příměsi krve. Přednost dostalo zahájení systémové terapie. Z dalšího testování vyplynulo, že nádor je mutovaný v genu NRAS, a proto byl následně přidán i bevacizumab. Mutace v genu BRAF nebyla prokázána stejně tak ani mikrosatelitní instabilita, která by mohla predikovat možný

efekt imunoterapie. Současně byla zahájena i léčba kyselinou zolendronovou. U pacienta jsme pozorovali ústup kostních bolestí krátce po zahájení systémové terapie a analgetika již dále nevyužíval. S indikací analgetické radioterapie jsme se tedy rozhodli vyčkat do nových symptomů. Dle PET/MRI přešetření v 6/2020 byla potvrzena dobrá účinnost terapie a regrese postižení. Pacient nadále pokračuje v systémové terapii s dobrou tolerancí.

Diskuze

Léčba časného lokalizovaného karcinomu v oblasti colon spočívá v primární chirurgické resekci. Při přítomnosti rizikových faktorů jako je pT4, přítomnost exulcerace, perforace, mucinózní složky, nedostatečný počet vyšetřených uzlin a angio – či perineurální invaze, je pak pro stadium II individuálně zvažována adjuvantní zajišťovací chemoterapie (5). Pokud jsou detekovány postižené spádové uzliny, pak je pro klinické stadium III adjuvantní chemoterapie jednoznačně doporučována. Dle recentně publikovaných výsledků studie IDEA lze v případě pT3 a pN1 využít 3měsíční adjuvanci s kapecitabinem a oxaliplatinou (6). Karcinomy rekta zahrnují 20% všech kolorektálních malignit. Jejich léčba je od nádorů colon odlišná a značně komplexní. V případě lokálně pokročilého tumoru je indikována neoadjuvantní chemoradioterapie (7). Protože je nutný multidisciplinární přístup, projednání na onkologické komisi je žádoucí.

Pro T a N vstupní staging karcinomu rekta je doporučováno MRI malé pánve. Endoskopická ultrasonografie se uplatňuje v případě časných lézí. Pomocí MRI lze nejlépe popsat lokalizaci

primárního tumoru, detekovat přítomnost extramurální vaskulární invaze a identifikovat vztah tumoru k mezorektální fascii a svalovým strukturám. Takto lze odhadnout i pravděpodobnost dosažení R0 resekce (8). K posouzení N-stagingu a k vyloučení vzdálené diseminace (M-staging) se standardně využívá CT trupu (9).

Hybridní zobrazení pomocí ^{18}F -FDG PET/CT zvýšilo specifitu N-stagingu u pacientů s kolorektálním karcinomem (85 %). Dále má tato metoda velmi vysokou schopnost detekovat vzdálené metastázy, což dle dostupných dat vedlo k up – či down-stagingu až u 31 % pacientů (10). Oproti standardnímu CT trupu vedlo použití ^{18}F -FDG PET/CT ke změně léčebného plánu z kurativního na paliativní či naopak až u 30 % pacientů (11). Kumulace radiofarmaka a jeho uptake v ložiscích navíc koreluje s prognózou pacientů s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu (12). Navzdory určitým výhodám není ^{18}F -FDG PET/CT v dnešní době standardní součástí vyšetřovacího protokolu v této indikaci.

V poslední době přibývá dat o roli ^{18}F -FDG PET/MRI u pacientů s karcinomy rekta. Tato kombinace prokázala vysokou specifitu k vyloučení metastatické diseminace oproti standardnímu CT protokolu, 98 % vs. 72 %, $p < 0,001$. Srovnávací studie však byla prováděna na 55 pacientech (13). Na našem pracovišti je součástí ^{18}F -FDG PET/MRI i cílené vyšetření MRI rekta, které umožní provést aktuální staging bez nutnosti absolvovat 2 oddělená vyšetření, tedy CT trupu a MRI rekta. Pomocí ^{18}F -FDG PET/MRI je navíc možné

přesněji hodnotit jaterní ložiska (14, 15). Další data o roli ^{18}F -FDG PET/MRI v předoperačním stagingu přinese prospektivní klinická studie RECTOPET, jejíž finální výsledky budou známy po roce 2023 (16). V současné době nemáme jasné důkazy, které by jednoznačně preferovaly použití ^{18}F -FDG PET/MRI před standardním vyšetřením i z ekonomického pohledu. Mimo již zmíněnou výhodu jednorázového vyšetření tato modalita zvyšuje detekci časných lézí a jeho použití vede k přesnější a racionálnější indikaci systémové terapie včetně nákladné biologické léčby (17).

Vzhledem k dostupnosti ^{18}F -FDG PET/MRI na našem pracovišti je tato modalita v rámci iniciálního stagingu a restagingu pro diagnózu časného a lokálně pokročilého karcinomu rekta preferována. V případě prezentované kazuistiky nebylo vstupní ^{18}F -FDG PET/MRI provedeno z organizačních důvodů. Dle CT trupu a MRI malé pánve nebyla detekována skeletální diseminace. Senzitivita a specifita CT pro kostní metastázy je 74 %, respektive 56 %. Pro MRI je senzitivita a specifita pro kostní metastázy vyšší, a to 95 %, respektive 90 % (18). Dle prozatímních dat na menších souborech se však kombinace PET a MRI jeví ještě přesněji k zachytu časných kostních metastáz (19). Samarin et al. dokonce srovnával výtěžnost ^{18}F -FDG PET/MRI oproti ^{18}F -FDG PET/CT u pacientů s kostní diseminací. Vyšší detekce kostních metastáz byla pozorována při použití kombinace PET a MRI (20). Jak již bylo zmíněno, incidence kostních metastáz u pacientů s CRC je velmi nízká a robustní data

proto chybí. Pakliže se kostní postižení vyvine, dle retrospektivní analýzy je nejčastěji postihnuta páteř (62,16 %), oblast pánve (55,4 %) a žebra (12,16 %). Přítomnost kostních metastáz u pacientů s CRC se ukazuje jako negativní prognostický faktor (21).

Závěr

V prezentované kazuistice jsme pacienta s nově diagnostikovaným karcinomem rekta standardně došetřili pomocí rektoskopie, MRI malé pánve a CT trupu. Pacient byl diskutován v rámci multidisciplinárního týmu. Vzhledem k absenci vzdálených metastáz a klinickému stadiu III byl indikován standardní neoadjuvantní postup s chemoradioterapií. Následné přezkoušení ke zhodnocení efektu neoadjuvance bylo provedeno pomocí PET/MRI trupu. Primární tumor rekta byl v regresi a resekabilní. Bohužel však byla detekována mnohočetná kostní diseminace. Při znalosti velmi malé incidence kostních metastáz u pacientů s CRC byla provedena cílená biopsie pod CT kontrolou k vyloučení duplicit. Histologicky však byla potvrzena metastáza kolorektálního origa. Jelikož byla infiltrace v oblasti Th8 viditelná na CT v průběhu biopsie, lze se domnívat, že se klinicky detekovatelná diseminace vyvinula až v průběhu neoadjuvance a následného vyčkávání na restaging. PET/MRI není rozšířená a dostupnost vyšetření je v ČR stále nízká. Z dosavadních dat je zřejmé, že ke vstupnímu stagingu karcinomu rekta je nejpřesnější.

LITERATURA

- https://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-odborniky--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu-v-cr.
- Zacharakis M, Xynos DI, Lazaris A, et al. Predictors of Survival in Stage IV Metastatic Colorectal Cancer Anticancer Res February 2010; 30(2): 653–660.
- Hernandez RK, Wade SW, Reich A, et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. BMC Cancer. 2018; 18(1): 44.
- Portales F, Thézenas S, Samalin E, et al. Bone metastases in gastrointestinal cancer. Clin Exp Metastasis. 2015; 32(1): 7–145.
- Kannarkatt J, Joseph J, Kurniali PC et al. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer: A Clinical Dilemma. J Oncol Pract. 2017; 13(4): 233–241.
- Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. N Engl J Med. 2018; 378(13): 1177–1188.
- Li Y, Wang J, Ma X, et al. A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. Int J Biol Sci. 2016; 12(8): 1022–1031.
- Vag T, Slotta-Huspenina J, Rosenberg R, et al. Computerized analysis of enhancement kinetics for preoperative lymph node staging in rectal cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Clin Imaging. 2014; 38(6): 845–849.
- Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, et al. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. Radiographics. 2019; 39(2): 367–387.
- Kochhar R, Liang S, Manoharan P. The role of FDG PET/CT in patients with colorectal cancer metastases. Cancer Biomark. 2010; 7(4): 235–248.
- Petersen RK, Hess S, Alavi A, Høilund-Carlson PF. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 4(5): 471–482.
- Riedl CC, Akhurst T, Larson S, et al. ^{18}F -FDG PET scanning correlates with tissue markers of poor prognosis and predicts mortality for patients after liver resection for colorectal metastases. J Nucl Med. 2007; 48(5): 771–775.
- Yoon JH, Lee JM, Chang W, et al. Initial M Staging of Rectal Cancer: FDG PET/MRI with a Hepatocyte-specific Contrast Agent versus Contrast-enhanced CT. Radiology. 2020; 294(2): 310–319.
- Beiderwellen K, Gomez B, Buchbender C et al. Depiction and characterization of liver lesions in whole body [^{18}F]-FDG PET/MRI. Eur J Radiol. 2013; 82(11): e669–e675.
- Beiderwellen K, Geraldo L, Ruhlmann V, et al. Accuracy of [^{18}F]-FDG PET/MRI for the Detection of Liver Metastases. PLoS One. 2015; 10(9): e0137285.
- Rutegård MK, Båtsman M, Axelsson J et al. PET/MRI and PET/CT hybrid imaging of rectal cancer – description and initial observations from the RECTOPET (Rectal Cancer trial on PET/MRI/CT) study. Cancer Imaging. 2019; 19(1): 52.
- Miles KA, Voo SA, Groves AM. Additional Clinical Value for PET/MRI in Oncology: Moving Beyond Simple Diagnosis. J Nucl Med. 2018; 59(7): 1028–1032.
- Talbot JN, Paycha F, Balogova S. Diagnosis of bone metastasis: recent comparative studies of imaging modalities. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2011; 55: 374–410.
- Beiderwellen K, Huebner M, Heusch P, et al. Whole-body [^{18}F]-FDG PET/MRI vs. PET/CT in the assessment of bone lesions in oncological patients: initial results. Eur Radiol. 2014; 24(8): 2023–30.
- Samarin A, Hullner M, Queiroz MA, Stolzmann P, Burger IA, von Schulthess G, et al. ^{18}F -FDG-PET/MR increases diagnostic confidence in detection of bone metastases compared with ^{18}F -FDG-PET/CT. Nucl Med Commun. 2015; 36: 1165–1173.
- Li AA, Cao ZY, Liu JM, Huang SH, Liu ZL. The risk factors for bone metastases in patients with colorectal cancer. Medicine (Baltimore). 2018; 97(40): e12694.