

## Zdravljenje razsejanega karcinoma rektuma z imunoterapijo – prikaz primera Treatment of disseminated rectal carcinoma with immunotherapy - a case report

Alja Drobnič, dr.med.<sup>1,2</sup>, Marko Boc dr.med.<sup>1,2</sup>, dr. Neva Volk, 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 debelega črevesa in danke je med najpogostejšimi raki. Ob postavitvi diagnoze ima 23 % bolnikov razsejano obliko bolezni, 5-letno čisto preživetje bolnikov z razsejano boleznijo je 9 %. Z imunoterapijo lahko pri tumorjih z mutacijami v MMR (*mismatch repair*) genih oziroma visoko mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-H) dosežemo dolgotrajen odgovor na zdravljenje. V nadaljevanju je predstavljen primer bolnika na zdravljenju s pembrolizumabom, pri katerem smo dosegli regres bolezni.

**Ključne besede:** razsejani adenokarcinom rektuma, pembrolizumab, hipotiroza

### Abstract

Colorectal cancer is among the most common cancers. At diagnosis, 23% of patients have disseminated form of the disease, the 5-year net survival of patients with disseminated disease is 9%. With immunotherapy in tumors with mutations in MMR (*mismatch repair*) genes or high microsatellites instability (MSI-H), we can achieve a long-term response to treatment. We present a case report of a patient treated with pembrolizumab, in whom we achieved disease regression.

**Key words:** disseminated rectal adenocarcinoma, pembrolizumab, hypothyroidism

### 1. Uvod

Rak debelega črevesa in danke je po podatkih Registra raka RS v Sloveniji 4. najpogostejši rak. V obdobju od leta 2012 do leta 2016 je imelo 23 % bolnikov ob postavitvi diagnoze že razsejano obliko bolezni; 5-letno čisto preživetje teh bolnikov pa je bilo 9%. Po podatkih iz literature so pri približno 5% razsejanih kolorektalnih karcinomov ugotavljali mutacije v MMR (*mismatch repair*) genih oziroma visoko mikrosatelitno nestabilnost (MSI-H) tumorjev. Z imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko pri MSI-H tumorjih dosežemo dolgotrajen odgovor na zdravljenje. Tovrstno zdravljenje je že umeščeno v zadnje slovenske smernice za zdravljenje razsejanega raka debelega črevesa in danke. Najpogostejši neželeni učinki ob zdravljenju z imunoterapijo so utrujenost, artralgijske bolečine, slabost, driska, pruritus in hipotirozoidizem.

### 2. Prikaz primera

61-letni bolnik je bil septembra leta 2013 pregledan v področni bolnišnici zaradi hujšanja, krvi na blatu in povišane telesne temperature. S kolonoskopijo so ugotavljali tumorsko formacijo rektuma na globini 8 cm, histološki izvid biopsije lezije je potrdil, da gre za dobro do zmerno diferenciran adenokarcinom. MR medenice je pokazal obsežno tumorsko formacijo srednje in zgornje tretjine rektuma, ki je zajemala celoten obod rektuma, široko infiltrirala mezorektalno fascijo po levi strani, vraščala v levi semenski mešiček in mišico levator ani ter infiltrirala preko presakralne fascije v presakralno maščevje, stadij T4N3. V okviru zamejitvenih preiskav je opravil CT trebušnih in prsnih organov ter MR jeter, kjer ni bilo videti znakov za z oddaljen razsoj bolezni. Tumorska markerja CEA in CA 19-9 sta bila v mejah normale.

Bolnik je zdravljenje začel novembra 2013 s predoperativno radiokemoterapijo po dolgem režimu s kapecitabinom. Po kontrolnem MR medenice februarja 2014, ki je pokazal regres tumorske formacije rektuma in manj izrazite tumorske spremembe presakralnega maščevja levo, je bil bolnik 5.3.2014 operiran, narejena je bila abdominoperinealna ekscizija po Milesu z vezikulo seminalis in kokcigealno kostjo. V histopatološkem izvidu resektata so opisali rezidualni adenokarcinom rektuma, ki vrašča v perirektalno

maščevje, s prisotno rezidualno vaskularno invazijo in brez perinevralne invazije ter status bezgavk 0/18, stadij ypT3N0. Po operaciji je okreval brez večjih težav in se nato redno sledil pri lečečem kirurgu do maja 2020, ko so s slikovnimi preiskavami v okviru rednega sledenja ugotavljali progres bolezni. Na MR jeter so bile vidne metastaze v vseh jetrnih segmentih razen v prvem, velike do 7,5 cm, na peritoneju in ob pilorusu želodca ter sumljive bezgavke v porti hepatis. CT trebušnih organov pa je poleg že opisanih sprememb pokazal še lokalni recidiv na mestu odstranjenega rektuma. Na CT prsnih organov ni bilo znakov za razsoj bolezni v prsni koš.

Po predstavitvi na gastro konziliju je bil bolnik za nadaljnje zdravljenje napoten v ambulanto internistične onkologinje, kjer je bil ob prvem pregledu močno oslabel, v zgornjem delu trebuha je čutil bolečine, ponovno je začel hujšati. V laboratorijskih izvidih sta izstopali anemija s hemoglobinom 59 g/L in akutno poslabšanje ledvične funkcije s kreatininom 142 umol/L, hematest blata je bil pozitiven. Povišala sta se tudi tumorska markerja, ki sta znašala CEA 17,3 ug/L in CA 19-9 844 kU/L. Na UZ trebuha je bila na novo vidna hidronefroza gradusa 3 obojestransko, zato so mu obojestransko vstavili perkutani nefrostomi. Dogovorili so se tudi za nujno obsevanje zasevkov ob dvanajstniku in fundusu želodca, ki so bili najverjetnejši vzrok za prikrito krvavitev iz prebavil in anemijo. Po navedenih posegih in korekciji anemije s transfuzijo 6 enot koncentriranih eritrocitov, se je bolnikovo klinično stanje izboljšalo, stabiliziral se je tudi hemogram, tako da je lahko pričel s sistemskim zdravljenjem. Genotipizacija somatskih mutacij iz tumorskega tkiva je pokazala, da gre za PAN-RAS nemutiran in BRAF nemutiran tumor, bolnik je prejel prvo aplikacijo sistemske terapije po shemi XELIRI + cetuksimab. Naknadno so sporočili popravek izvida genotipizacije somatskih mutacij iz tumorskega tkiva; tumor je bil prekvalificiran v KRAS mutiran, BRAF nemutiran, ERBB2 nemutiran, mikrosatelitno nestabilen (MSI-H) tumor, gospod je zdravljenje nadaljeval s kemoterapijo po shemi XELIRI. Po treh ciklih sistemske terapije je oktobra 2020 prišlo do nadaljnega napredovanja bolezni, tako klinično kot tudi po kontrolnih CT preiskavah. Na CT trebušnih organov so opisali progres metastaz po peritoneju, v trebušni steni spredaj in na novo depozit ob vijugi izpeljane kolostome. Po predhodni odobritvi s strani zavarovalnice smo zdravljenje v drugem redu nadaljevali z imunoterapijo s pembrolizumabom. Prvi kontrolni CT trebušnih organov marca 2022 je pokazal regres metastaz v jetrih, depozitov po peritoneju in lokalnega recidiva; blago povečanje metastaz periportalno in nov patološki infiltrat ob pielonu leve ledvice. Tumorska markerja sta upadla in sta sedaj v mejah normale. Bolnik nadaljuje zdravljenje s pembrolizumabom. Kontrolne CT preiskave so kažejo na regres oziroma stagnacijo bolezni. Ob zdravljenju s pembrolizumabom je pri bolniku prišlo do tiroiditisa s hipotirozo, povzročena z imunoterapijo. Od maja 2021 je na substitucijski terapiji z Euthyroxom, redno se spremlja pri tirologu.

### 3. Zaključek

Z zdravljenjem z imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko pri tumorjih z mutacijami v MMR genih oziroma visoko mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-H) dosežemo dolgotrajen odgovor na zdravljenje. Tovrstno zdravljenje je že umeščeno v zadnje slovenske smernice za zdravljenje bolnikov z razsejanim rakom debelega črevesa in danke. Opisan je primer bolnika, pri katerem smo z zdravljenjem s pembrolizumabom dosegli regres oziroma stagnacijo bolezni v II. redu sistemskega zdravljenja razsejane bolezni. Pri bolniku je ob tem prišlo do z imunoterapijo povzročena tiroiditisa s hipotirozo, kar je, po podatkih iz raziskav, eden izmed najpogostejših neželenih učinkov zdravljenja z imunoterapijo.

### Literatura

- Breclj E, Velenik V, Reberšek M, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. September 2020 [citirano dne 28.10.2022]. Dostopno na: [priporocila za obravnavo bolnikov z rakom debelega crevesa in danke 2020.pdf \(onko-i.si\)](#)
- Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022 May;23(5):659-670. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427471; PMCID: PMC9533375.

- Le DT, Kim TW, Van Cutsem E et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):11-19. doi: 10.1200/JCO.19.02107. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31725351; PMCID: PMC7031958.