

Paradigma: Ali je solidni oligometastatski rak ozdravljiva bolezen?

A paradigm: Is oligometastatic solid cancer a curable disease?

Tomaž Milanez, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 1525 Ljubljana

Izvleček. Pojav zasevkov je pri bolnikih z rakom običajno tesno in vzročno povezan z umrljivostjo. Nekateri bolniki z oligometastatskim rakom imajo ob lokalnem zdravljenju zasevkov možnost ozdravitve. Terminologija oligometastatske bolezni v klinični praksi lahko pomembno vpliva na odločitev o zdravljenju kakor tudi na končni izid zdravljenja. Oligometastatski rak je heterogena bolezen, za katero je značilen počasen razvoj. Majhno verjetnost skritih zasevkov, počasno rast tumorja in majhno breme tumorja povezujejo z boljšim izidom zdravljenja oligometastatske bolezni. Natančna opredelitev bolnikov z oligometastatsko boleznijo in optimalen načrt zdravljenja, ki bi omogočil podaljšanje življenja ali celo ozdravitev, ostajata v klinični praksi velik izziv.

Ključne besede: Oligometastatski rak, čvrsti raki, klinični izid, lokalno zdravljenje

Abstract. The occurrence of metastases in cancer patients is usually closely and causally related to mortality. Some patients with oligometastatic cancer who receive local treatment of metastases have the possibility to be cured. The terminology of oligometastatic disease can significantly influence the treatment decision as well as the final treatment outcome in clinical practice. Oligometastatic cancer is a heterogeneous disease characterized by slow development. A low probability of occult metastases, low tumour growth rate and low tumour burden are associated with a better treatment outcome. Accurate identification of patients with oligometastatic disease and an optimal treatment plan, associated with prolongation of life or even a cure, remain a major challenge in clinical practice.

Key words: Oligometastatic cancer, Solid cancer, outcome, Local treatment

Oligometastatsko bolezen pri solidnih tumorjih opredeljujemo kot maligno bolezen z majhnim številom oddaljenih zasevkov, katerih zdravljenje lahko pri nekaterih bolnikih privede do ozdravitve. Nedavno objavljene mednarodne smernice opredeljujejo, da je pri oligometastatski bolezni takšnih zasevkov lahko največ pet. Najugodnejšo prognozo naj bi imeli bolnice in bolniki s primarnim rakom dojke, rakom ledvičnih celic ali rakom prostate, ki imajo manj kot 3 zasevke in so mlajši od 62 let. Vedno več podatkov pa kaže, da ima mnogo bolnikov ob postavitvi diagnoze oligometastatskega raka tudi neprepoznane mikroskopske zasevke, kar pozneje privede do razvoja klinično jasne razsejane bolezni. Pri teh bolnikih se poraja vprašanje o smiselnosti lokalne odstranitve zasevkov v fazi, ko bolezen še velja za oligometastatsko, predvsem zaradi možnih zapletov takšnega posega. Zato je prepoznavanje prave oligometastatske bolezni zelo pomembno – v klinični praksi terminologija namreč pogosto vpliva na odločitve o zdravljenju.

Na podlagi znanih podatkov je mogoče sklepati, da je glavna značilnost prave oligometastatske bolezni njen počasni razvoj. Počasneje ko se bolezen razvija, večja je verjetnost, da bo lokalno zdravljenje oddaljenih zasevkov privedlo do ozdravitve. Avtorja Szturz in Vermorken za pravo oligometastatsko bolezen zato predlagata izraz argometastatska bolezen (argos v grščini pomeni 'počasen'). Za opredelitev prave oligometastatske bolezni sta omenjena avtorja pripravila klinična merila, ki sta jih razvrstila v tri kategorije: majhna verjetnost skritih zasevkov, počasna rast tumorja in majhna obremenitev s tumorjem.

Majhna verjetnost skritih zasevkov. Eden glavnih dejavnikov, ki napovedujejo skrite zasevke, je obdobje brez bolezni, opredeljeno s časom med koncem zdravljenja primarnega tumorja in odkritjem oligometastatske bolezni. Daljše ko je to obdobje, manjša je verjetnost skritih zasevkov. Manjšo verjetnost za skrite zasevke

imajo tudi bolniki, ki imajo manjše število odkritih zasevkov. Pogoj za to pa je seveda nadzor nad primarnim tumorjem. S širjenjem raka na regionalne bezgavke se poveča verjetnost za pojav oddaljenih zasevkov. Na verjetnost razvoja bolezni vplivajo tudi izvor primarnega tumorja in njegove histološke značilnosti. Zdi se, da na verjetnost ozdravitve po odstranitvi oddaljenih zasevkov vpliva tudi lokacija zasevkov.

Največjo zmožnost za odkrivanje zelo majhnih zasevkov ponujajo občutljive slikovne in laboratorijske preiskave, ki pa imajo majhno specifičnost. Trenutno je s slikovnimi preiskavami mogoče odkriti lezije, ki merijo najmanj 2 mm, a izvid ob tako majhnih lezijah običajno ni specifičen. Izvor lezije je običajno mogoče opredeliti (s slikanjem ali biopsijo), kadar ta meri vsaj 8 mm. Prisotnost sumljivih lezij premera od 2 do 8 mm torej pomeni velik diagnostični izziv, saj je v tem primeru zelo težko izključiti prisotnost skritih zasevkov. Pri opredelitvi sumljivi lezij v tej sivi coni so lahko v pomoč dodatne občutljivejšje slikovne preiskave, kot je PET/CT z novimi označevalci, in laboratorijske metode za zaznavanje tumorskih označevalcev, cirkulirajoče tumorske DNK ali cirkulirajočih tumorskih celic.

Počasna rast tumorja. Odločilno vlogo pri oceni rasti tumorja imajo slikovne preiskave, ponovljene v različnih časovnih obdobjih. Analize kažejo, da podvojitveni čas tumorja lahko znaša od enega tedna do več kot enega leta, običajno pa je reda velikosti nekaj mesecev. Začetna eksponentna rast tumorja se ponavadi sčasoma upočasni. K oceni kinetike bolezni bi lahko prispeval tudi podvojitveni čas cirkulirajoče tumorske DNK.

Majhna obremenitev s tumorjem. Obremenitev s tumorjem je opredeljena z volumnom in številom tumorskih lezij, številom zajetih organov in lokacijo lezij znotraj določenega organa. Tudi pri oceni obremenitve s tumorjem imajo glavno vlogo slikovne preiskave, dodatno pa lahko k tej oceni prispevajo tudi rezultati laboratorijskih preiskav.

Zaključek. Zdi se, da je pri bolnikih z rakom in majhnim številom oddaljenih zasevkov uspešnost lokalnega zdravljenja zasevkov odvisna predvsem od hitrosti rasti tumorja. Ob počasni rasti tumorja obstaja več možnosti za odkritje in zdravljenje dostopnih lezij, s čimer se poveča verjetnost ozdravitve.

S trenutno razpoložljivimi diagnostičnimi orodji je potrditev oligometastatske bolezni zaradi njene kompleksnosti pri nekaterih bolnikih nemogoča. Pri odločitvi o zdravljenju v takšnih primerih ostaja ključno zdravnikovo strokovno znanje. Obetamo pa si lahko, da bo v diagnostiki oligometastatske bolezni v prihodnosti ob tehnološkem razvoju vedno manj prostora za negotovost.

Literatura

1. Szturz P, Vermorken JB. Steering decision making by terminology: oligometastatic versus argometastatic. *Br J Cancer*. 2022;127:587–91.
2. Hong JC, Ayala-Peacock DN, Lee J, et al. Classification for long-term survival in oligometastatic patients treated with ablative radiotherapy: A multi-institutional pooled analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0195149.
3. Lussier YA, Khodarev NN, Regan K, et al. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis(es) patients is associated with specific microRNAs. *PLoS One*. 2012;7:e50141.
4. Nickel B, Barratt A, Copp T, Moynihan R, McCaffery K. Words do matter: a systematic review on how different terminology for the same condition influences management preferences. *BMJ Open*. 2017;7:e014129.
5. Kendal WS. Oligometastasis as a predictor for occult disease. *Math Biosci*. 2014;251:1–10.
6. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Lyengar P, Faivre-FinnC, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020; 148:157–66.