

Oligometastatski rak pljuč

Oligometastatic lung cancer

Staša Jelerčič, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Izveček. Oligometastatski rak pljuč je v zadnjih desetletjih prepoznan kot posebna klinična entiteta, trenutno definirana z omejenim številom oddaljenih zasevkov, pri kateri radikalno lokalno zdravljenje lahko izboljša prognozo bolnikov. Retrospektivne in manjše randomizirane raziskave so nakazale učinkovitost in varnost lokalnih ablativnih zdravljenj v kombinaciji z različnimi sistemskimi zdravljenji. Zaradi heterogenosti v številu, lokaciji in biologiji zasevkov ter različnimi možnostmi lokalnih zdravljenj za zdaj odločitev o strategiji multimodalnega pristopa sprejme multidisciplinarni tim za vsakega posameznega bolnika.

Ključne besede: Nedrobnocelični rak pljuč, oligometastatska bolezen, stereotaktično obsevanje

Abstract. In last decades, oligometastatic lung cancer has been recognized as a unique clinical entity with limited number of metastases, where aggressive local treatment can improve patients' prognosis. Smaller randomized and retrospective studies have demonstrated the efficacy and safety of local ablative approaches alongside systemic treatment. Due to heterogeneity of number, localisation, biologic features and different possibilities of ablative treatments of oligometastases, current multimodal treatment strategy is decided individually for every patient on multidisciplinary tumor board.

Keywords: Non-small cell lung cancer, Oligometastases, Stereotactic body radiation therapy

Nedrobnocelični rak pljuč (NRP) je vodilni vzrok smrti zaradi raka tako v svetu kot v Sloveniji, čemur botruje dejstvo, da ima več kot polovica bolnikov z novoodkritim rakom že razsejano bolezen. Že zadnja revizija klasifikacije raka pljuč TNM iz leta 2016, ki je v analizo vključila skoraj sto tisoč bolnikov v različnih stadijih, je ugotavljala, da imajo bolniki z razsejano boleznijo različno prognozo glede na število in lokacijo oddaljenih zasevkov. Osma klasifikacija TNM je tako definirala stadij z enim oddaljenim zasevkom v enem organu (M1b) kot posebno entiteto z boljšo prognozo v primerjavi s stadijem z več zasevki (M1c), kar pripisujejo najverjetneje napredku slikovnodiagnosticskih preiskav ter uporabi lokalnih ablativnih zdravljenj (LAZ).

Tako imenovani koncept oligometastatske maligne bolezni je bil v zadnjih letih vpeljan kot prehodno stanje med lokalizirano in sistemsko boleznijo, kjer radikalno LAZ lahko pomeni dolgotrajno zazdravitev ali zelo redko celo ozdravitev. Evropsko ter ameriško združenje radioterapevtov sta v skupnem dokumentu (priporočila ESTRO-ASTRO) definirala oligometastatsko bolezen takrat, ko je izhodno prisotnih 1–5 zasevkov, če jih lahko varno radikalno zdravimo. Podobno je mednarodno združenje raziskovalcev pljučnega raka (IASLC) opredelilo sinhroni oligometastatski rak pljuč (ORP) kot omejeno metastatsko bolezen, ko s slikovnimi preiskavami (PET/CT, MR ali CT glave) potrdimo največ 5 zasevkov v 3 različnih organih, ki jih lahko zdravimo z radikalnim namenom in sprejemljivimi neželenimi učinki. Histološki tip tumorja, genomske značilnosti ali metoda lokalnega zdravljenja, ki bi sicer prav tako lahko vplivali na potek bolezni, v definiciji (za zdaj) niso upoštevane.

Podatkov o pogostosti ORP ni veliko, a raziskave nakazujejo, da ima približno 25–50 % bolnikov z metastatsko boleznijo omejeno število zasevkov, tako imenovani sinhroni ORP. Metahrono obliko ORP, ko se omejeno število metastaz pojavi vsaj 6 mesecev po diagnozi raka pljuč, pa ocenjujejo pri 50–60 %. Najpogostejša mesta, kjer se pojavljajo zasevki, so možgani, kontralateralna pljuča, nadledvični žlezi, kosti in jetra.

Zaradi odsotnosti izsledkov randomiziranih raziskav faze III, ki bi nedvomno potrdile korist LAZ pri ORP, mednarodne smernice svetujejo vključitev bolnikov v potekajoče raziskave, če je to možno. V praksi pa se dodatek LAZ, navadno minimalno invazivno operativno zdravljenje, stereotaktično obsevanje (SBRT) ali manj pogosto radiofrekvenčna ablacija, že uporablja komplementarno s sistemskim načinom zdravljenja. V zadnjih dveh desetletjih je namreč kar nekaj manjših prospektivnih in tudi randomiziranih študij faze II potrdilo korist LAZ za čas do progressa kot tudi celokupno preživetje. Zaradi heterogenosti v številu, lokaciji in biologiji

metastaz ter različnih možnosti LAZ za zdaj odločitev o zdravljenju sprejme multidisciplinarni tim za vsakega posameznega bolnika.

Ključno nerazrešeno vprašanje pri obravnavi bolnikov s sinhronim ORP je, kako oziroma kdaj časovno umestiti LAZ glede na sistemsko zdravljenje, bodisi citotoksično kemoterapijo, tarčno zdravljenje bodisi imunoterapijo. Prva možnost je umestiti LAZ na začetek zdravljenja, pred uvedbo sistema zdravljenja ali sočasno z njim (ang. upfront). Prednost takega pristopa je potencialna preprečitev nastanka agresivnejših subklonov malignih celic v oligometastazah, ki bi nastali kljub sistemskemu zdravljenju. Randomizirana raziskava SINDAS je bila prva raziskava faze III, ki je vključevala le bolnike z oligometastatskim EGFR-mutiranim rakom pljuč, ki so bili v raziskovalni roki zdravljeni s takojšnjim obsevanjem primarnega tumorja in zasevkov in nato s tarčno terapijo s tirozin-kinaznim inhibitorjem (TKI) prve generacije (erlotinib, gefitinib), v standardni roki pa samo s TKI. Rezultati kažejo, da je kombinirano zdravljenje povezano z izboljšanim čas do progressa (mediano 20,2 proti 12,5 meseca) in celokupnim preživetjem (mediano 25,5 proti 17,4 meseca) brez povečanega tveganja neželenih učinkov. Vprašanje, ali je taka strategija ustrezna tudi pri učinkovitejših TKI naslednjih generacij (osimertinib) oziroma pri bolnikih z možganskimi zasevki (ki niso bili vključeni v študijo SINDAS), bodo delno odgovorile potekajoče raziskave faze II. Raziskava NORTHSTAR bo poskušala opredeliti vlogo LAZ pri oligometastatskih bolnikih, zdravljenih z osimertinibom, raziskava OUTRUN pa vlogo dodatka stereotaktične radiokirurgije (SRS) zasevkov v centralnem živčevju.

Druga možnost umestitve LAZ je po določenem časovnem intervalu sistema zdravljenja za ORP, tako imenovano konsolidacijsko LAZ. Prednost take strategije je predvsem v tem, da dovoljuje oceno odgovora na sistemsko zdravljenje in s tem izključi bolnike s tumorji, ki niso odzivni na sistemsko zdravljenje. Izpeljani sta bili dve randomizirani raziskavi faze II, ki sta bili sicer predčasno končani, zato so vključili manj kot 50 bolnikov z ORP. Gomez s sod. je vključil bolnike z ORP z največ 3 zasevki po indukcijskem sistemskem zdravljenju (kemoterapijo ali TKI), ki so bili v raziskovalni roki zdravljeni z LAZ (operacija in/ali obsevanje), sicer pa z vzdrževalno terapijo ali opazovanjem. Bolniki z dodatkom konsolidacijskega LAZ so imeli tako daljši čas do progressa (14,2 proti 4,4 meseca) kot tudi celokupno preživetje (41,2 proti 17 meseca) v primerjavi s kontrolno skupino. Podobno korist je pokazala tudi raziskava Iyengarja s sod., ki je sicer vključevala bolnike brez onkogenih tarč ter je za LAZ dovoljevala zgolj SBRT. Zaradi majhnega števila vključenih bolnikov, majhnega deleža tumorjev z onkogenimi tarčami in dejstva, da sta bili raziskavi zastavljeni pred uveljavitvijo imunoterapije v zdravljenju metastatskega raka pljuč, njunih rezultatov ni mogoče ekstrapolirati na današnji standard zdravljenja. Veliko si obetamo od rezultatov ameriške multicentrične raziskave NRG LU002 faze II/III, ki vključuje bolnike z ORP po uvodnem sistemskem zdravljenju glede na smernice (kemoterapija, tarčna terapija, imunoterapija oziroma kombinacije) in primerja dodatek različnih oblik LAZ k standardnim vzdrževalnim sistemskim zdravljenjem. Žal je edina predvidena raziskava faze III SARON zaradi težav z vključevanjem spremenjena v fazo II, randomizira pa ravno tako bolnike s standardnim sistemskim zdravljenjem in bolnike, ki poleg tega prejmejo še obsevanje vseh znanih metastatskih mest.

Odprto vprašanje ostaja tudi vloga imunoterapije pri zdravljenju bolnikov z ORP, saj večina izsledkov njene dobrobiti izhaja bodisi iz raziskav bolnikov v stadiju III bodisi bolnikov s polimetastatsko boleznijo. Po uveljavitvi imunoterapije kot vzdrževalnega zdravljenja po kemoradioterapiji bolnikov z NRP stadija III se podoben pristop ponuja tudi pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo. Nemška retrospektivna analiza bolnikov, zdravljenih v programu sočutne uporabe vzdrževalnega durvalumaba, je pokazala, da je imelo 5 % bolnikov oligometastatsko bolezen (IVA in IVB) ter da je pri radikalnem lokalnem zdravljenju njihovo preživetje podobno kot pri bolnikih z nemetastatsko boleznijo. Učinkovitost LAZ in imunoterapije je v raziskavi faze II prospektivno raziskaval Bauml s sod., ki je vključil bolnike s sinhronim ali metahronim ORP, zdravljene z LAZ ter nato vzdrževalnim pembrolizumabom. V primerjavi s historično kontrolo so imeli tako zdravljeni bolniki signifikantno daljši čas do progressa (srednji čas 19 mesecev) ter impresivno enoletno celokupno preživetje v 90 %.

Pomembna skupina bolnikov z NRP v vsakdanji klinični praksi so tisti z oligoprogresivno boleznijo. Pri bolnikih z oligoprogresom v centralnem živčnem sistemu (CŽS) imamo dovolj trdne dokaze glede koristi LAZ (operacija in/ali stereotaktična radiokirurgija – SRS) na preživetje, zato je uporaba omenjenih metod že dalj časa priporočena v mednarodnih smernicah. Pri bolnikih z oligoprogresom zunaj CŽS pa dodatek SBRT na mesta

oligoprograsa preučuje raziskava CURB, randomizirana raziskava faze II Tsai s sod., ki je poleg bolnikov z metastatskim NRP vključevala tudi bolnice z metastatskim rakom dojke. V vmesni analizi so avtorji že poročali, da dodatek SBRT ob oligoprograsu signifikantno podaljša čas do nadaljnjega progressa pri bolnikih z NRP, ne pa pri bolnicah z rakom dojke. Nakazuje se torej, da uporaba SBRT lahko prepreči razrast na sistemsko terapijo rezistentnih klonov v metastazah NRP ter posledično odloži menjavo sistemske terapije na kasnejše obdobje.

Že zdaj je jasno, da tudi izsledki omenjenih in drugih potekajočih raziskav, ki so v večini faze II, ne bodo dali vseh odgovorov na vprašanja glede obravnave bolnikov z ORP. Ravno zato je pomembno, da je čim več bolnikov vključenih v velike mednarodne prospektivne registre (na primer EORTC/EORTC-RP-1822 E2-RADlatE [Oli-goCare]), ki bodo lahko na večjem številu bolnikov poskušali opredeliti najboljše vzorce oskrbe in ugotoviti dejavnike, ki bi lahko vplivali na bolnikovo obravnavo in uspeh zdravljenja.

Literatura

1. Dingemans AMC, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non–Small Cell Lung Cancer—A Consensus Report. *J Thor Oncol* 2019; 12: 2109–2119.
2. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An Individual Patient Data Meta-Analysis of Outcomes and Prognostic Factors after Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer, Clin Lung Cancer* 2014; 15: 346–355.
3. Tjong MC, Louie AV, Iyengar P, et al. Local ablative therapies in oligometastatic NSCLC-upfront or outback?—a narrative review. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10(7):3446–3456.
4. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019; 37:1558–1565.
5. Bauml JM, Mick R, Ciunci C, et al. Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non–Small Cell Lung Cancer. A Phase 2 Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5:1283–1290.
6. Tsai CJ, Yang JT, Guttman DM, et al. Consolidative Use of Radiotherapy to Block (CURB) Oligoprogression | Interim Analysis of the First Randomized Study of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Oligoprogressive Metastatic Cancers of the Lung and Breast. *Int J Radiat Oncol* 2021;111:1325–1326.