

Vloga stereotaktičnega obsevanja pri oligoprogresu raka dojk

doc. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

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

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Oligoproges raka dojk je razmeroma nov koncept, ki zajema različne klinične scenarije oligometastatskega raka dojk in ga lahko razdelimo v novonastalo, ponovljeno ali inducirano oligometastatsko bolezen. V klinični praksi se počasi uveljavlja strategija, ko se z lokalnim ablativnim zdravljenjem, kot je stereotaktično obsevanje telesa (SBRT), poskuša ciljati na vse oligoprogresivne lezije v telesu in s tem potencialno zmanjšati heterogenost tumorja ter uničiti klone tumorskih celic, ki so rezistentni na sistemsko zdravljenje. Vlogo obsevanja pri oligoprogresu raka dojk so do zdaj preiskovali v štirih prospektivnih raziskavah faze II, poleg tega je bilo do zdaj objavljenih nekaj manjših retrospektivnih analiz. Raziskave nakazujejo, da SBRT oligoprogresivnih lezij podaljša čas do menjave sistemske terapije in podaljša čas preživetja brez bolezni. Ni znano ali SBRT vpliva na celokupno preživetje. Za zdravljenje oligoprogresivnih lezij s SBRT se v klinični praksi še vedno odločimo individualno na podlagi dosedanjega sistemskega zdravljenja ter histopatoloških značilnosti raka dojk.

Uvod

Ob postavitvi diagnoze je večina rakov dojk zgodnjega stadija in 4–8 % primarno razsejanih. Pri 20–30 % bolnic¹, ki so bile izhodiščno zdravljene zaradi zgodnjega raka dojk, oddaljeno ponovitev bolezni odkrijemo med spremljanjem. Oligometastatski rak dojk je heterogena skupina bolezni z intrinzično biološko raznolikostjo in je podobno kot oligometastatska bolezen (OMB) drugih primarnih rakov definirana kot vmesno stanje (metastatska bolezen z majhnim bremenom) med omejenim in razširjenim rakom. Na podlagi klasifikacije Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (ESTRO) in Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC) poznamo več kategorij oligometastatske bolezni. Oligoproges raka dojk opisuje različne klinične scenarije in ga v odvisnosti od izhodiščnega stanja bolezni – bodisi gre za novonastalo bolezen bodisi za predhodno znano diagnozo oligometastatske ali polimetastatske bolezni – in sistemskega zdravljenja lahko razdelimo v novonastalo, ponovljeno ali inducirano OMB. Predpostavlja se, da je v ozadju nastanka oligoprogresivne bolezni genetska heterogenost oziroma posamezne mutacije, ki vplivajo na to, da se zasevki ne odzovejo na sistemsko zdravljenje. Trenutno potekajo raziskave, ki poskušajo ugotoviti mehanizme, zakaj le nekateri zasevki napredujejo oziroma se ne odzovejo na sistemsko zdravljenje, medtem ko drugi se.

Vloga obsevanja oligoprogesa pri raku dojk

V klinični praksi se počasi uveljavlja strategija, ko se z lokalnim ablativnim zdravljenjem, kot je stereotaktično obsevanje (SBRT), poskuša ciljati vse oligoprogresivne lezije v telesu in s tem potencialno zmanjšati heterogenost tumorja in uničiti klone tumorskih celic, ki so rezistentni na sistemsko zdravljenje. V obdobju individualiziranega prilagajanja zdravljenja raka dojk s tarčnimi zdravili je cilj zdravljenja z obsevanjem tudi podaljšanje trenutne linije sistemske terapije, ki jo prejema bolnica. S tem lahko vplivamo na toksičnost zdravljenja in kakovost življenja bolnice (zlasti če je v naslednji liniji zdravljenja mogoče uporabiti le zdravljenje s citostatiki). Teoretične prednosti so tudi podaljšanje časa do progressa bolezni, podaljšanje celokupnega preživetja in manjši celokupni stroški zdravljenja.

Raziskave na področju obsevanja in oligoprogesa raka dojk

Vloga obsevanja pri oligoprogresu raka dojk je bila do zdaj preiskovana v štirih prospektivnih raziskavah faze II, poleg tega je bilo do zdaj objavljenih nekaj manjših retrospektivnih raziskav.

V raziskavi **CURB** (NCT03808662) so vključili 44 bolnic z rakom dojk in 58 bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč s ponovljeno ali inducirano OMB, dostopno zdravljenju s SBRT, ki so prejeli vsaj eno linijo sistemske terapije za metastatsko bolezen. Število zasevkov ni bilo omejeno. Dodatek SBRT je podaljšal srednje preživetje brez progressa za celotno skupino, za bolnike z rakom pljuč, ne pa za bolnice z rakom dojk. Po srednjem času

¹ V besedilu je uporabljena ženska oblika samostalnika.

brez progressa za celotno skupino, za bolnike z rakom pljuč, ne pa za bolnice z rakom dojk. Po srednjem času sledenja 51 tednov, pri bolnicah z rakom dojk ni bilo razlik v času do progressa bolezni (18 tednov s SBRT proti 17 tednov v skupini bolnic, ki so bile zdravljene standardno). V raziskavo so sicer vključili le bolnice z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (večinoma bolnice s trojno negativnim ter luminal-B podtipom raka dojk). V primerjavi z bolniki z rakom pljuč so v tej raziskavi bolnice z rakom dojk imele bolj napredovalo bolezen in so bile pred vključitvijo v raziskavo zdravljene že z več linijami zdravljenja (3–4).

V randomizirani raziskavi faze II (**STOP**, NCT02756793) so vključili 90 bolnikov z metastatskim solidnim rakom, pri katerih se je med sistemskim zdravljenjem, ki so ga prejeli vsaj tri mesece, razvila oligoprogresivna bolezen (1–5 oligoprogresivnih zasevkov, največ 3 v enem organu). V raziskavo so bili vključeni bolniki z rakom pljuč (44 %), genitourinarnim rakom (23 %), rakom dojk (13 %) ter drugimi raki. Bolniki so bili randomizirani v razmerju ena proti dva v roko s standardno sistemsko terapijo (SoC) (n = 31) ali v roko s SoC v kombinaciji s SBRT vseh oligoprogresivnih lezij (n = 59). Srednji čas sledenja bolnikov je bil 31 mesecev. Primarni cilj raziskave je bil čas do progressa bolezni, ki je dosegel 8,4 meseca (SBRT in SoC) proti 4,3 meseca (SoC), vendar razlika ni bila statistično različna (p = 0,091). V podanalizi glede na primarno histologijo raka so opisali izboljšanje časa do progressa bolezni v roki s SBRT in SoC pri raku dojk (p = 0,0051), vendar je bila ta skupina bolnic majhna (n = 12).

AVATAR (ACTRN12620001212943) je multicentrična prospektivna raziskava faze II, v katero so vključili 32 bolnic s hormonsko odvisnim, HER2 negativnim rakom dojk, ki so prejele hormonsko terapijo v kombinaciji z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6 in so imele do pet oligoprogresivnih lezij, ki so jih zdravili s SBRT. Primarni cilj raziskave je bil čas do menjave sistemskega zdravljenja, ki je znašal 10,4 meseca. Skoraj polovica vključenih bolnic (n = 15; 46 %) bolnic je vsaj eno leto nadaljevalo isto linijo sistemske terapije.

V prospektivni raziskavi faze II **RADIANT** (NCT04122469) so vključili 70 bolnikov z genitourinarnimi (n = 32; 46 %) in gastrointestinalnimi raki (n = 15; 21 %) ter rakom dojk (n = 23; 33 %). Vsi bolniki so prejeli SBRT na vsa oligoprogresivna mesta razsejane bolezni. V celotni skupini bolnikov jih je približno 50 % vsaj eno leto po SBRT nadaljevalo enako linijo sistemskega zdravljenja in so bili brez progressa bolezni. Kumulativna enoletna incidenca menjave sistemske terapije je bila pri bolnicah z rakom dojk 40,5-odstotna. Srednji čas od SBRT do menjave sistemskega zdravljenja je bil pri bolnicah z rakom dojk 14,5 meseca. Pri bolnicah z rakom dojke je bila kumulativna incidenca akutne toksičnosti stopnje ≥ 2 je 8,7 %.

V večji retrospektivni raziskavi, v katero so vključili 59 bolnic z rakom dojk, pri katerih so obsevali oligoprogresivne lezije metastatskega raka pljuč, je bil srednji čas preživetja brez bolezni 13 mesecev. Preživetje brez bolezni je bilo slabše za bolnice, ki so prejele več kot dve liniji sistemske terapije. Biološka efektivna doza ($BED_{\alpha/\beta=4} < 100$ Gy) je bila v multivariatni analizi edina povezana z daljšim obdobjem preživetja brez bolezni.

Zaključek

Obravnava bolnic z oligometastatskim rakom je kompleksna in zahteva individualizirano ter multidisciplinarno obravnavo. Vloga SBRT pri zdravljenju oligoprogresivnih lezij ni popolnoma jasna, vendar raziskave nakazujejo, da obsevanje (SBRT) oligoprogresivnih lezij podaljša čas do menjave sistemske terapije pri približno 50 % bolnic za vsaj leto. Izsledki raziskav nakazujejo tudi, da SBRT vpliva na preživetje brez bolezni. Ni znano, ali morda podaljša celokupno preživetje.

Viri in literatura

1. Lacaze JL, Aziza R, Chira C et al. Diagnosis, biology and epidemiology of oligometastatic breast cancer. *Breast* 2021; 59:144-156. doi: 10.1016/j.breast.2021.06.010.
2. Piroth MD, Krug D, Feyer P et al. Oligometastasis in breast cancer-current status and treatment options from a radiation oncology perspective. *Strahlenther Onkol* 2022; 198(7):601-611. doi: 10.1007/s00066-022-01938-x.
3. Nicosia L, Figlia V, Ricottone N, Cuccia F, Mazzola R, Gaj-Levra N, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) and concomitant systemic therapy in oligoprogressive breast cancer patients. *Clin Exp Metastasis* 2022; 39(4):581-588. doi: 10.1007/s10585-022-10167-6.
4. Tsai CJ, Yang JT, Guttmann 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; 111:1325–6. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.09.014>.
5. David SP, et al. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) for Oligoprogressive ER-Positive Breast Cancer (AVATAR): A Phase II Prospective Multicenter Trial. *Int J Radiat Oncol* 2023; 117: e6.
 6. Alomran R, White M, Bruce M et al. Stereotactic radiotherapy for oligoprogressive ER-positive breast cancer (AVATAR). *BMC Cancer* 2021; 23;21(1):303. doi: 10.1186/s12885-021-08042-w.
 7. Glicksman RM, Raman S, Ye XY et al. The Role of Stereotactic Body Radiotherapy in Oligoprogressive Malignant Disease (RADIANT): Oncologic Outcomes From a Phase 2 Nonrandomized Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024; 11:S0360-3016(24)03328-5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.09.002.
 8. Marazzi F, Masiello V, Orlandi A et al. Outcomes of Radiotherapy in Oligoprogressive Breast Cancer. *J Pers Med*. 2024 Jul 29;14(8):805. doi: 10.3390/jpm14080805.