

OLIGOMETASTATSKA BOLEZEN PRI BOLNIKI Z NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ – MIT ALI NOV STADIJ BOLEZNI Z BOLJŠIM PREŽIVETJEM?

asist. dr. Ana Lina Vodusek, dr. med.

Onkološki Inštitut Ljubljana

Najpogostejši vzrok smrti zaradi raka je nedrobnocelični rak pljuč in več kot polovica bolnikov s to boleznijo ima že ob postavitvi diagnoze metastatsko bolezen.¹ Prognoza bolnikov z metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč je slaba, srednje preživetje znaša 8–11 mesecev. Standardno zdravljenje je zdravljenje s sistemsko terapijo in/ali podpornim zdravljenjem.²

V zadnjih letih se je pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom z razvojem tarčnih zdravil poleg kakovosti življenja izboljšalo tudi njihovo preživetje. Različne raziskave opisujejo dolgotrajno preživetje pri bolnikih z adenokarcinomom s prisotnimi EGFR mutacijami, ki so zdravljeni s zaviralci TKI, ter pri bolnikih s prisotnimi EML4-ALK mutacijami na terapiji z zaviralci ALK.^{3,4}

Poleg opisane podskupine metastatskih bolnikov z boljšim preživetjem sta Hellman in Weichelbaum že leta 1995 opisala podskupino bolnikov z omejenim številom metastaz, ki sta jo poimenovala oligometastatska bolezen.⁵ Glede na rezultate retrospektivnih raziskav imajo bolniki z oligometastatsko boleznijo z uporabo radikalnih pristopov zdravljenja zvečano možnost preživetja ob ohranjeni kakovosti življenja.^{6–8}

Bolniki z oligometastatsko boleznijo predstavljajo zelo heterogeno podskupino, predvsem glede na stadij primarne pljučne bolezni ter glede na število, časovni nastanek in lokacijo metastaz.

Glede na literaturo je srednje preživetje bolnikov s to boleznijo zelo različno, od 9 do 61 mesecev. Prognoza je odvisna od različnih prognostičnih dejavnikov, v prvi vrsti od možnosti radikalnega zdravljenja primarnega pljučnega tumorja. Po izsledkih različnih raziskav so nizko tumorsko breme (Stadij T1 in T2 ter N0–1) in hkrati možnost radikalne kirurške odstranitve oz. radikalnega zdravljenja s kemoradioterapijo najpomembnejši prognostični dejavniki, ki vplivajo na preživetje. Poleg teh pa je pomembna tudi histologija tumorja, bolnikova starost ter dobra telesna zmogljivost.^{6–8}

Trenutna definicija oligometastatske bolezni je prisotnost 1 do 5 metastaz, ki so lahko sinhrono, kar pomeni, da so prisotne ob diagnozi primarne bolezni na pljučih (znotraj 1 meseca pred oz. po diagnozi), ali pa metahrone, kar pomeni, da nastopijo več kot 1 mesec kasneje.⁹ V literaturi zasledimo, da imajo bolniki z metahronimi metastazami daljše srednje



preživetje kot bolniki s sinhronimi metastazami (npr. 12 mesecev proti 31 mesecem pri metastazah v nadledvičnici).¹⁰

Najpogostejša mesta, kjer se pojavijo metastaze, so možgani, kosti, nadledvičnica, ekstratorakalne bezgavke in kontralateralno pljučno krilo. Tudi tukaj je prognoza v prvi vrsti odvisna od možnosti radikalnega zdravljenja posameznih metastaz. Dolgotrajnejše preživetje je opisano le pri bolnikih, kjer je možna radikalna kirurška odstranitev posameznih metastaz oz. obsevanje z radikalnimi dozami, predvsem s stereotaktičnim obsevanjem.⁶⁻⁸

Metastaze v možganih so poleg tega, da so najpogostejše mesto metastaz, tudi najbolj raziskano področje oligometastatske bolezni ter edino, kjer so opravljene randomizirane raziskave, ki potrjujejo dobrobit agresivnejšega zdravljenja v nasprotju s standardnim paliativnim zdravljenjem metastatskih bolnikov.^{8,11}

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč se pojavijo možganske metastaze v 30–50 %. Možganske metastaze, ki povzročajo simptome, lahko brez zdravljenja vodijo v smrt v enem mesecu. Po zdravljenju s kortikosteroidi je srednje preživetje dva meseca, v primeru paliativnega obsevanja celotne glave pa je mediano preživetje 6–8 mesecev.¹² V primeru oligometastatske bolezni, omejene samo na možgane, je po podatkih številnih raziskav možno dolgotrajnejše preživetje. Vendar je tudi v tej skupini srednje preživetje zelo različno, od 7 do 32 mesecev, odvisno od števila metastaz, lokacije oz. možnosti njihovega radikalnega zdravljenja ter predvsem možnosti radikalnega zdravljenja primarnega pljučnega tumorja.^{6,7}

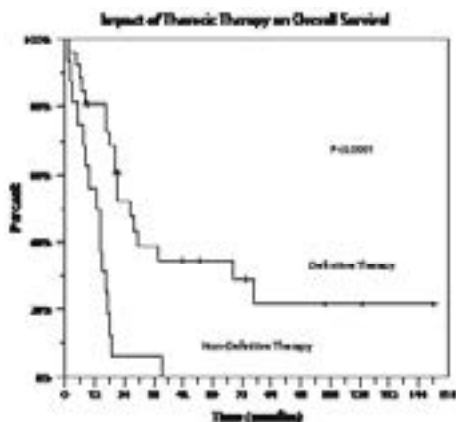
Glavni načini zdravljenja oligometastaz (1–5) v možganih so obsevanje celotne glave, operacija, stereotaktična kirurgija (SRK), kemoterapija oz. kombinacija katere koli od teh možnosti. V randomiziranih raziskavah se je izkazalo, da je celokupno preživetje pri agresivnejšem zdravljenju posameznih metastaz (operacija oz. SRK skupaj z obsevanjem celotne glave) daljše v primerjavi s klasičnim paliativnim obsevanjem celotne glave.¹³

Metastaze v možganih se v 10–20 % pojavijo sinhrono ob diagnozi primarnega pljučnega tumorja, sicer pa kasneje po končanem zdravljenju primarnega pljučnega tumorja, tj. metahrono. Bolniki z metahronimi metastazami imajo daljše srednje preživetje kot bolniki s sinhronimi metastazami (41 mesecev proti 18 mesecem).¹⁴

Pomemben prognostični dejavnik je možnost radikalnega zdravljenja primarne pljučne bolezni, ki je odvisna predvsem od stadija T in N ter poleg starosti tudi od dobre splošne zmogljivosti bolnika. Billing s sod. je opisal 35% petletno preživetje pri bolnikih s stadijem N0, v nasprotju s stadijem N1 in N2, kjer ni bilo bolnikov z dolgotrajnejšim preživetjem.¹⁵

Za natančno določanje stadija je zelo pomembna uporaba natančne diagnostike, ki vključuje MR glave z določitvijo števila, velikosti in mesta metastaz ter PET-CT za določanje stadija bolezni. Če gre za lokalno omejeno bolezen na pljučih in ima bolnik dobro splošno zmogljivost,

je najprej priporočeno radikalno zdravljenje možganskih metastaz ter nato operacija oz. radikalno zdravljenje s kemoradioterapijo pljučnega tumorja. Flannery s sod. je opisal daljše preživetje (Slika 1) pri bolnikih, ki so prejeli radikalno zdravljenje metastaz ter primarnega pljučnega tumorja, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli le paliativno zdravljenje (26 mesecev proti 13 mesecem).¹³



Slika 1. Vpliv zdravljenja primarnega pljučnega tumorja: primerjava celokupnega preživetja bolnikov, ki so prejeli radikalno zdravljenje z bolniki, ki so prejeli paliativno zdravljenje (krivulji Kaplan – Meier).¹³

Glede na evropske smernice (ESMO) je po zaključku radikalnega zdravljenja možganskih metastaz (operacija ali SRK) priporočeno še obsevanje celotne glave, ki sicer zmanjša možnost lokalne ponovitve metastaz v možganih, vendar pa ne vpliva na preživetje.⁹ V novejših raziskavah se postavlja vprašanje, ali bi lahko obsevanje celotne glave po SRK izpustili glede na znan nevrološko-kognitivni upad, ki ga povzroči.¹⁶ Shagal s sodelavci je v svoji metaanalizi 3 randomiziranih raziskav ugotovil, da so imeli bolniki z 1–4 možganskih metastaz, stari ≤ 50 let ter zdravljeni s SRK brez obsevanja celotne glave, boljše preživetje kot tisti, ki so poleg SRK prejeli tudi obsevanje celotne glave, brez vpliva na kasnejši pojav novih metastaz v možganih. Če so bolniki zdravljeni samo s SRK posameznih metastaz, je seveda treba redno spremljati bolnike z MR glave, da pravočasno najdemo morebitne nove metastaze, ki se nato radikalno zdravijo.

ZAKLJUČEK

Oligometastatska bolezen glede na številne raziskave ni le mit, pač pa nov stadij, ki je predlagan v novi TNM klasifikaciji nedrobnoceličnega raka pljuč kot M1b stadij s solitarno metastazo v enem organu. Bolniki z oligometastatsko boleznijo so pomembna podskupina metastatskih bolnikov, pri katerih je bistven individualni pristop z natančnimi diagnostičnimi metodami pri določanju stadija ter dobra ocena bolnikove splošne zmogljivosti za najboljšo izbiro zdravljenja, ki bo podaljšala celokupno preživetje ter ohranila kakovost življenja.



LITERATURA

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5–29.
2. Grossi F, Kubota K, Cappuzzo P, et al. Future scenarios for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: focus on taxane-containing regimens. *Oncologia* 2010; 15: 1102–12.
3. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014; 311: 1998–2006.
4. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, et al. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol* 2014; 48:173–83.
5. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8–10.
6. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014; 15: 346–55.
7. Patel AN, Simone CB, Jabbour SK. Risk factors and management of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Ther Adv Respir Dis* 2016; 10: 338–48.
8. Allison Ashworth, George Rodrigues, Gabriel Boldt, et al. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer* 2013; 82: 197–203.
9. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 3): 27–39.
10. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1142–7.
11. Parlak C, Mertsoylu H, Güler OC, et al. Definitive chemoradiation therapy following surgical resection or radiosurgery plus whole-brain radiation therapy in non-small cell lung cancer patients with synchronous solitary brain metastasis: a curative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 885–91.
12. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007; 12: 884–98.
13. Flannery TW, Suntharalingam M, Regine WF, et al. Long-term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell lung cancer treated with radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 19–23.
14. Niibe Y, Nishimura T, Inoue T, et al. Oligo-recurrence predicts favorable prognosis of brain-only oligometastases in patients with non-small cell lung cancer treated with stereotactic radiosurgery or stereotactic radiotherapy: a multi-institutional study of 61 subjects. *BMC Cancer* 2016; 16: 659.
15. Billing P, Miller D, Allen M, et al. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 548–53.
16. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3165–72.
17. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91: 710–7.