



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

assist. dr. Ana Lina Vodusek, dr. med.

Onkološki Inštitut Ljubljana

Najpogostejši vzrok smrti zaradi raka je nedrobnocelični rak pljuč in skoraj polovica bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč ima že ob postavitvi diagnoze metastatsko bolezen.¹ Prognoza bolnikov z metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč je slaba, srednje preživetje znaša 8 do 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 kvalitete življenja izboljšalo tudi njihovo preživetje. Različne študije opisujejo dolgotrajno preživetje pri bolnikih z adenokarcinomom s prisotnimi EGFR mutacijami, ki so zdravljeni s TKI inhibitorji, ter pri bolnikih s prisotnimi EML4-ALK mutacijami na terapiji z ALK inhibitorji.^{3,4}

Poleg zgoraj opisane podskupine metastatskih bolnikov z boljšim preživetjem sta že leta 1995 Hellman in Weichelbaum opisala podskupino bolnikov z omejenim številom metastaz, ki sta jo poimenovala oligometastatska bolezen.⁵ Glede na rezultate retrospektivnih študij imajo bolniki z oligometastatsko boleznijo z uporabo radikalnih pristopov zdravljenja zvečano možnost preživetja ob ohranjeni kvaliteti 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 z oligometastatsko 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. Glede na različne študije so nizko tumorsko breme (Stadij T1 in T2, ter N0 – 1) in hkrati možnost radikalne kirurške odstranitve oziroma radikalnega zdravljenja s kemoradioterapijo najpomembnejši prognostični dejavniki, ki vplivajo na preživetje. Poleg le – teh pa je pomembna tudi histologija tumorja, bolnikova starost ter dobra telesna zmogljivost bolnika.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 oziroma po diagnozi) ali pa metahrone, kar pomeni, da nastopijo več kot 1 mesec kasneje.⁹ Glede na literaturo imajo bolniki z metahronimi metastazami daljše srednje preživetje kot bolniki s sinhronimi metastazami (npr. 12 mesecev proti 31 mesecev pri metastazah v nadledvičnici).¹⁰

Najpogostejša mesta, kjer se pojavijo metastaze, so možgani, kosti, nadledvičnica, ekstrator-

akalne 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 oziroma 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 študije, 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 do 8 mesecev.¹² V primeru oligometastatske bolezni, omejene samo na možgane, je glede na podatke številnih študij možno dolgotrajnejše preživetje. Vendar je tudi v tej skupini srednje preživetje zelo različno, od 7 do 32 mesecev, odvisno od števila metastaz, lokacije, oziroma možnosti radikalnega zdravljenja le – teh 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 oziroma kombinacija katerekoli od teh možnosti. V randomiziranih študijah se je izkazalo, da je celokupno preživetje pri agresivnejšem zdravljenju posameznih metastaz (operacija oz. SRS skupaj z obsevanjem celotne glave) daljše v primerjavi s klasičnim paliativnim obsevanjem celotne glave.¹³ Metastaze v možganih se v 10 do 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 proti 18 mesecev).¹⁴

Pomemben prognostični dejavnik je možnost radikalnega zdravljenja primarne pljučne bolezni, ki je odvisna predvsem od T in N stadija, ter poleg starosti tudi od dobre splošne zmogljivosti bolnika. Billing s sod. je opisal 35% petletno preživetje pri bolnikih z No stadijem, 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 MRI glave z določitvijo števila, velikosti in mesta metastaz ter PET CT za določanje stadija bolezni. V primeru, da gre za lokalno omejeno bolezen na pljučih in ima bolnik dobro splošno zmogljivost, je najprej priporočeno radikalno zdravljenje možganskih metastaz ter nato operacija oziroma radikalno zdravljenje s kemoradioterapijo pljučnega tumorja. Flannery s sod. je opisal daljše preživetje pri bolnikih, ki so prejeli radikalno zdravljenje metastaz ter primarnega pljučnega tumorja v primerjavi s tistimi, ki so prejeli le paliativno zdravljenje (26 proti 13 mesecev).¹³

Glede na evropske (ESMO) smernice 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 študijah se postavlja vprašanje, če bi lahko obsevanje celotne glave po SRK izpustili, glede na znan nevrološko – kognitivni upad, ki jih povzroči.¹⁶ Shagal s sod. je v svoji meta-



analizi 3 randomiziranih študij ugotovil, da so imeli bolniki z 1 do 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 pojav novih metastaz v možganih kasneje. V primeru, da so bolniki zdravljeni samo z SRK posameznih metastaz, je seveda potrebno redno spremljanje bolnikov z MRI glave, da se pravočasno najdejo morebitne nove metastaze, ki se nato radikalno zdravijo.

ZAKLJUČEK

Glede na številne študije oligometastatska bolezen 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 še posebej pomemben individualen 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 kvaliteto življenja.

LITERATURA

1. Siegel R, Miller K et 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, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014;311:1998–2006.
4. Stanic K et Hitij NT. 170P: Survival of lung adenocarcinoma patients with uncommon EGFR mutations in routine clinical practice in Slovenia. *J Thorac Oncol* 2016; 11:131–2.
5. Hellman S et Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13:8–10.
6. Ashwort 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 et 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, David Palma. 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, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. 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, Strong VE, Kapoor R, Coit DG, Bepler G. *J Clin Oncol* 2008; 1;26:1142–7–9.
11. Parlak C, Mertsoylu H, Güler OC, Onal C, Topkan E. 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 15; 88:885–91.

12. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007; 12:884–898.
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. 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 19;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;3165–72.
17. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, Shaw P, Beyene J, Chang EL. 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.

