

Oligometastatski rak dojk

Oligometastatic breast cancer

asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izvleček. Bolnice z majhnim bremenom bolezni (oligometastatsko boleznijo) imajo opazovano preživetje daljše kot bolnice s polimetastatsko boleznijo. Sistemska terapija je najpomembnejše zdravljenje metastatskega raka dojk, ki sicer predstavlja heterogeno skupino bolezni. Lokalna ablativna terapija zasevkov (oligometastaz) se tudi pri bolnicah z rakom dojk vedno bolj uveljavlja kot del multimodalnega zdravljenja oligometastatske bolezni, vendar so za zdaj znani samo posredni dokazi, da lokalno ablativno zdravljenje izboljša izide zdravljenja. Dobrobit lokalne ablativne terapije je pri bolnicah z oligometastatsko boleznijo odvisna predvsem od verjetnosti nadaljnega sistemskega napredovanja bolezni in učinkovitosti sistemske terapije.

Ključne besede: Rak dojk, oligometastatska bolezen, lokalno ablativno zdravljenje, stereotaktično obsevanje

Abstract. Compared to those with polymetastatic disease, patients with oligometastatic disease (OMD) have longer observed survival rates. The most important therapy for metastatic breast cancer, which otherwise represents a diverse group of diseases, is systemic therapy. However, as a part of the multimodal treatment of OMD, local ablative therapy of oligometastases is also gaining popularity among breast cancer patients, although there is only indirect evidence that it improves treatment outcomes. The survival advantage of local ablative therapy in patients with breast cancer and OMD is dependent on the likelihood of further systemic progression of the disease and the efficacy of systemic therapy.

Keywords: Breast cancer, Oligometastases, Metastasis-directed therapy, Stereotactic body radiation therapy

Ob postavitvi diagnoze je večina rakov dojk zgodnjega stadija in le 4–6 % je primarno razsejanih. Kljub lokalnemu in sistemskemu zdravljenju pa pri približno 20–30 % bolnic z rakom dojk med sledenjem odkrijemo oddaljeno ponovitev bolezni. Srednje preživetje bolnic z razsejanim rakom dojk je odvisno od histopatoloških značilnosti tumorja ter odziva razsejane bolezni na sistemsko zdravljenje in znaša okoli eno leto pri trojno negativnem raku ter 4–5 let pri hormonsko odvisnem in HER2-pozitivnem raku dojk. Pri določeni skupini bolnic z majhnim bremenom bolezni pa je opazovano preživetje veliko daljše, tudi več kot 10–15 let, kar nakazuje na biološko raznolikost oligometastatske bolezni v primerjavi s polimetastatsko boleznijo.

Oligometastatski rak dojk je heterogena skupina bolezni z intrinzično biološko raznolikostjo in je podobno kot oligometastatska bolezen 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) oligometastatsko bolezen razdelimo v novonastalo, ponovljeno ali inducirano oligometastatsko bolezen. V klinični praksi nekatere bolnice z rakom dojk in oligometastatsko boleznijo zdravimo s tako imenovanim radikalnim pristopom, ki vključuje kombinacijo sistemskega zdravljenja in lokalno zdravljenje vseh aktivnih oziroma makroskopsko vidnih zasevkov, kakor tudi primarnega tumorja.

Po priporočilih Evropskega združenja za internistično onkologijo (European Society for Medical Oncology – ESMO) je ob le posrednih dokazih dobrobiti lokalnega ablativnega zdravljenja (LAZ) priporočena obravnava bolnic z novonastalim, ponovljenim ali induciranim oligometastatskim rakom dojk v sklopu obravnave multidisciplinarnega tima. Multimodalni pristop vključuje vse vrste LAZ (na primer stereotaktično velikodozno obsevanje telesa – SBRT, radiofrekvenčno ablacijo, operativno odstranitev zasevkov) s ciljem uničenja ali odstranitve vseh vidnih zasevkov (metastatskih klonov) in pa sistemsko zdravljenje.

V obravnavi bolnic z rakom dojk in oligometastatsko boleznijo se poraja več vprašanj:

Slikovna in invazivna diagnostika oligometastatske boleznijo?

- Za zdaj še ni poznane klasifikacije na podlagi biomarkerjev, ki nam bi bila v pomoč v diagnostiki oligometastatskega raka dojk, zato diagnoza oligometastatske boleznijo temelji na slikovni diagnostiki. V klinični praksi se najpogosteje izvede računalniška tomografija (CT) vratu, prsnih in trebušnih organov ter scintigrafija skeleta, občasno v kombinaciji z magnetnoresonančnim (MR) slikanjem posameznih organov (na primer MR jeter, hrbtenice), redkeje pa nuklearnomedicinska preiskava – pozitronska emisijska tomografija (PET-CT) z radioaktivnim izotopom 18F-fluordeoksiglukozo (18F-FDG), sicer preferenčna slikovna diagnostika po priporočilih ESMO. Biopsija zasevkov z določitvijo histopatoloških značilnosti zasevka v diagnostiki oligometastatske boleznijo je smiselna in priporočena, vendar v klinični praksi ni vedno izvedljiva.

Cilji lokalnega ablativnega zdravljenja oligometastatske boleznijo?

- Dolgotrajna zazdravitev (redkeje tudi ozdravitev). Z LAZ namreč želimo predvsem uničiti oligometastaze in s tem klone rakavih celic, rezistentne na sistemsko terapijo. V raziskavi SABR-COMET, prvi randomizirani raziskava faze II, v katero so vključili 18 (18/99) bolnic z oligometastatskim rakom dojk, so poročali o izboljšanju petletnega celokupnega preživetja (17,7 % za standardno zdravljenje proti 42,3 % z dodanim SBRT zasevkov). Večina bolnic je imela do 2 zasevka. V raziskavi pa med skupinama bolnic niso ugotovili razlik v času do pojava novih zasevkov in nekatere bolnike so ponovno zdravili s SBRT. Po drugi strani pa rezultati raziskave faze II/III NRG-BR002, v katero so vključili 125 bolnic z oligometastatskim rakom dojk, niso pokazali razlik med standardnim zdravljenjem in dodatkom lokalnega zdravljenja zasevkov (bodisi SBRT bodisi operativna odstranitev zasevkov) ob prvi liniji sistemske terapije za metastatsko bolezen. Po srednjem času sledenja 35 mesecev ni bilo razlik v celokupnem preživetju (71,8 % za standardno zdravljenje proti 68,9 % z dodanim lokalnim zdravljenjem zasevkov) ter v času do progressa boleznijo (32,8 % za standardno zdravljenje proti 38,1 % z dodanim lokalnim zdravljenjem zasevkov). Raziskava je potrdila pomembno vlogo sistemskega zdravljenja bolnic z metastatskim rakom dojk, po drugi strani pa je čas sledenja (2–3 leta) morda še prekratek. Tudi manjša randomizirana raziskava CURB, v katero so vključili 44 bolnic z rakom dojk in 58 bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč s ponovljeno/inducirano oligometastatsko boleznijo, dostopno zdravljenju s SBRT, ki so prejeli vsaj eno linijo sistemske terapije za metastatsko bolezen, je bila negativna za bolnice z rakom dojk, ne pa za bolnike z rakom pljuč. Po srednjem času sledenja 51 tednov pri bolnicah z rakom dojk ni bilo razlik v času do progressa boleznijo (18 tednov s SBRT proti 17 tednov v skupini bolnic, ki so bile zdravljene standardno). V raziskavi so sicer vključili le bolnice z visokim tveganjem za ponovitev boleznijo (večinoma bolnice s trojno-negativnim ter luminal-B podtipom raka dojk), tako da še ni popolnoma jasno, kakšno vlogo ima tu biologija raka dojk in sistemsko zdravljenje.
- Podaljšanje časa do menjave sistemske terapije. Glede na podatke, zbrane iz manjših retrospektivnih kohort bolnic z oligometastatskim rakom dojk, se srednji čas do naslednje linije sistemskega zdravljenja podaljša za 8–10 mesecev. Zaradi morebitne toksičnosti nove linije sistemskega zdravljenja tako vplivamo na kakovost življenja, povezano z zdravjem.
- Dobra lokalna kontrola boleznijo in kontrola bolečine.

Katere bolnice so potencialne kandidatke za zdravljenje z LAZ?

- Dobro prognozo po zdravljenju s SBRT napovedujejo hormonsko pozitiven rak dojk, dober odgovor na sistemsko terapijo, solitarni zasevek v kosteh in daljši čas od primarnega zdravljenja raka dojk do pojava zasevkov.
- Bolnice s kostnimi zasevki imajo boljšo prognozo kot bolnice z visceralnimi ali možganskimi zasevki ne glede na prejeto zdravljenje. V raziskavi Milano s sodelavci je bilo 5- in 10-letno celokupno preživetje (po zdravljenju s SBRT) 83- in 75-odstotno za bolnice s kostnimi zasevki ter 31- in 17-odstotno za

bolnice z visceralnimi zasevki. Pri bolnicah s kostnimi zasevki je bila v primerjavi z drugimi metastatskimi lokalizacijami boljša tudi 10-letna lokalna kontrola (100 % proti 73 %). Iz podatkov retrospektivnih raziskav pa je običajna lokalna kontrola (vseh) zasevkov po zdravljenju s SBRT okoli 90-odstotna.

- V raziskavi Steenbruggen s sodelavci so imele bolnice z novonastalo metastatsko boleznijo in z 1–3 zasevki v primerjavi z bolnicami, ki so imele več kot tri zasevke, boljše 10-letno preživetje (14,9 % proti 3,4 %). Daljše preživetje so imele pre- in perimenopavzne bolnice, bolnice brez pljučnih zasevkov in bolnice, ki so bile zdravljene tudi z lokalno terapijo zasevkov.
- Bolnice s sinhronim ali metahronim novonastalim oligometastatskim rakom imajo podobna preživetja. Bolnice s ponovljenim oligometastatskim rakom imajo slabše preživetje v primerjavi z bolnicami z novonastalim oligometastatskim rakom.

Časovna umestitev lokalnega zdravljenja?

- Ni še popolnoma jasno, kako umestiti LAZ zasevkov glede na sistemsko zdravljenje. Če je bolnica že na sistemskem zdravljenju za metastatsko bolezen, je mogoče uporabiti bodisi LAZ oligometastaz in nadaljevati z enako sistemsko terapijo bodisi menjavo sistemske terapije. Če gre za oligometastatsko bolezen, ki nastane na novo, pa pride v poštev najprej LAZ oligometastaz ter nato uvedba sistemskega zdravljenja bodisi najprej sistemsko zdravljenje, da ocenimo odgovor zasevkov na sistemsko zdravljenje, ter šele kasneje po določenem intervalu dodatek LAZ. Predvsem slednji pristop bi pomagal najti bolnice, ki bi imele od LAZ največ koristi.
- Ob kombiniranju SBRT in sistemske terapije se veliko pozornosti posveča tudi morebitni toksičnosti sočasnega zdravljenja.

Literatura

1. Lacaze JL, Aziza R, Chira C, De Maio E, Izar F, Jouve E, et al. Diagnosis, biology and epidemiology of oligometastatic breast cancer. *Breast*. 2021; 59:144-156.
2. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(12):1475-1495.
3. Piroth MD, Krug D, Feyer P, Baumann R, Combs S, Duma MN, et al. Oligometastasis in breast cancer-current status and treatment options from a radiation oncology perspective. *Strahlenther Onkol* 2022; 198(7):601-611.
4. Nicosia L, Figlia V, Ricottone N, Cuccia F, Mazzola R, Giaj-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.
5. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Huggins CF, Aujla KS, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive longer than a decade. *Radiother Oncol* 2019; 131:45-51.
6. Tsai CJ, Yang JT, Guttmann DM, Shaverdian N, Shepherd AF, Eng J, 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.
7. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie A V., Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET Phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 2020;38:2830–8.
8. Steenbruggen TG, Schaapveld M, Horlings HM, Sanders J, Hogewoning SJ, Lips EH, et al. Characterization of Oligometastatic Disease in a Real-World Nationwide Cohort of 3447 Patients With de Novo Metastatic Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr* 2021;5:pkab010.