

OLIGOMETASTATSKA BOLEZEN IN STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE

asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr. med.

Oligometastatska bolezen je stanje, pri katerem je prisotnih nekaj oddaljenih zasevkov v posameznih organih, ob tem pa je breme boleznij majhno. Pri izbranih oligometastatskih bolnikih lahko z lokalnim zdravljenjem dosežemo celo ozdravitev. Med lokalna zdravljenja štejemo kirurgijo in druge ablativne metode, v zadnjem času tudi stereotaktično obsevanje.

V 19. stoletju je bil kirurg Halsted začetnik teorije, da se rakaste celice širijo iz primarnega tumorja sprva v regionalne bezgavke in nato v oddaljene organe. Prav zaradi tega se je pri zdravljenju solidnih tumorjev uveljavila radikalna kirurgija z obsežnimi resekcijami, ki so bile pogosto mutilantne. V osemdesetih letih prejšnjega stoletja pa je Fisher osnoval novo teorijo o širjenju raka, tako imenovano sistemsko teorijo, kar pomeni, da so ob prisotnosti primarnega tumorja rakaste celice že drugje po telesu. Sistemsko in druge modalitete zdravljenja so dobile večji pomen pri zdravljenju raka, v ospredju ni bila le kirurgija. Leta 1995 pa sta Hellman in Weichselbaum definirala oligometastatsko bolezen, in sicer stanje, pri katerem se rakaste celice že razširijo izven primarnega tumorja, vendar je bolezen omejena na nekaj zasevkov in posamezne organe. Gre za bolnike z majhnim bremenom boleznij. V zadnjih letih narašča zanimanje za zdravljenje oligometastatske boleznij predvsem zaradi morebitnega izboljšanja preživetja in potencialne ozdravitve.

Prvi opisi ozdravitve bolnikov z oligometastatsko boleznijo segajo že v leto 1930. To so bili predvsem prikazi primerov bolnikov z rakom ledvic, ki so bili zdravljeni s kirurško resekcijo primarnega tumorja in zasevka v pljučih, pri katerih dolgoročno niso opazili ponovitve boleznij. Več kliničnih dokazov o potencialni ozdravitvi bolnikov z oligometastatsko boleznijo smo dobili pri bolnikih s kolorektalnim rakom, pri katerih je bila opravljena resekcija jetrnih zasevkov. Fong in sodelavci so že leta 1999 poročali o 37-odstotnem petletnem in 22-odstotnem desetletnem celokupnem preživetju pri bolnikih s kolorektalnim rakom po resekciji jetrnih zasevkov, kar pomeni, da so pri približno petini bolnikov dosegli ozdravitev. Boljšo prognozo so imeli bolniki z manjšim številom zasevkov, z zasevki, manjšimi od 5 cm, negativnimi resekcijskimi robovi, negativnimi bezgavkami po resekciji primarnega tumorja in z nižjim tumorskim markerjem. Vpliv lokalnega zdravljenja na preživetje metastatskih bolnikov ni opisan samo pri kolorektalnem raku, ampak tudi pri drugih tumorjih, na primer pri sarkomih, pri katerih je resekcija zasevkov v pljučih standardno zdravljenje.

Kim in sodelavci so poročali o 50-odstotnem petletnem celokupnem preživetju pri izbranih bolnikih s sarkomom, pri katerih je opravljena resekcija pljučnih zasevkov. Pastrino in sodelavci so opravili pregled 5.206 bolnikov, ki so bili operirani zaradi zasevkov v pljučih različnih primarnih tumorjev, in ugotovili, da je preživetje odvisno od števila zasevkov in intervala brez boleznij. Na podlagi tega lahko sklepamo, da je oligometastatska bolezen stanje, ki obstaja pri različnih tumorjih, neodvisno od histologije.

Do zdaj predstavljene raziskave so retrospektivne, prospektivna raziskava, pri kateri so opazovali vpliv lokalnega zdravljenja na preživetje pri metastatskih bolnikih, je bila objavljena leta 2017. Ruers in sodelavci so primerjali celokupno preživetje bolnikov z neresektabilnimi zasevki v jetrih kolorektalnega raka. Prejeli so sistemsko zdravljenje v kombinaciji z lokalno terapijo (radiofrekvenčno ablacijo ali operacijo) ali samo sistemsko zdravljenje. Bolniki, ki so bili zdravljeni kombinirano, so imeli statistično boljše osemletno preživetje v primerjavi z drugo skupino bolnikov (36 % v primerjavi z 9 %). Lahko sklepamo, da lokalno zdravljenje vpliva na preživetje bolnikov z oligometastatsko boleznijo.

Poleg kirurgije in drugih ablativnih metod v zadnjih letih postaja pomemben del zdravljenja tudi stereotaktično obsevanje (*SBRT – Stereotactic body radiotherapy*). Gre za visoko natančno, neinvazivno in slikovno vodeno obliko hipofrakcioniranega obsevanja, s katero tumorsko tkivo prejme 1–8 visokodoznih obsevalnih odmerkov, ob tem pa so zdrava tkiva čim manj obsevana. S SBRT dosežemo odlično lokalno kontrolo in malo toksičnih sopojavov. Bolniki z oligometastatsko boleznijo, ki so bili zdravljeni s SBRT, imajo primerljivo lokalno kontrolo

in preživetje v primerjavi z bolniki zdravljeni s kirurgijo ali drugimi ablativnimi metodami. Randomizirane raziskave, v kateri bi primerjali posamezne metode lokalnega zdravljenja, sicer še ni bilo opravljene.

Pomen obsevanja pri zdravljenju oligometastatske bolezni so potrdile že nekatere prospektivne raziskave. Gomez in sodelavci so opazovali vpliv obsevanja kot lokalnega zdravljenja pri oligometastatskem nedrobnoceličnem raku pljuč. Bolniki, ki so bili tudi obsevani, so imeli statistično boljše celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo sistemsko zdravljenje (41,2 meseca v primerjavi s 17,0 meseci).

Prelomna pa je bila raziskava Palme in sodelavcev iz leta 2019. Gre za prvo prospektivno randomizirano raziskavo, pri kateri so primerjali paliativno zdravljenje v primerjavi s SBRT pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo; slednji so imeli izboljšano celokupno preživetje in preživetje brez progressa bolezni. Avtorji so leta 2020 objavili še rezultate daljšega sledenja bolnikov: petletno celokupno preživetje je bilo 17,7-odstotno pri paliativno zdravljenih bolnikih in 42,3-odstotno pri bolnikih, zdravljenih s SBRT ($p = 0,006$).

Letos je skupina strokovnjakov s področja SBRT in oligometastatske bolezni pripravila soglasje glede definicije oligometastatske bolezni z vidika onkologa radioterapevta. Sklenili so, da je koncept oligometastatske bolezni neodvisen od tipa primarnega tumorja ali področja zasevkov. Ugotovili so, da trenutno ne poznamo uveljavljenega označevalca, ki bi nam pomagal razlikovati med oligometastatsko in polimetastatsko boleznijo. Pri odkrivanju metastaz ni soglasja glede najbolj primerne slikovne diagnostike pri posameznih področjih. Skupina strokovnjakov ni določila zgornje meje števila zasevkov, ki jih je še mogoče zdraviti s SBRT, temveč je odvisna od možnosti varnega obsevanja oligometastaz. Prav tako niso določili največje možne velikosti zasevka, ki je tudi odvisna zlasti od doseganja varne doze na zdrave organe.

Oligometastatsko bolezen ločujemo na sinhrono (zasevki prisotni ob odkritju primarnega tumorja) in metahrono (zasevki se pojavijo 3 do 6 mesecev po odkritju primarnega tumorja). Polimetastatski bolniki, ki so bili zdravljeni s sistemsko terapijo in pri katerih je prišlo do zmanjšanja tako števila kot velikosti metastaz, lahko postanejo bolniki z oligometastatsko boleznijo. Pri tej skupini bolnikov lokalno zdravljenje lahko vpliva predvsem na podaljšanje časa do progressa bolezni in na lokalno kontrolo.

SBRT pridobiva čedalje večjo vlogo pri zdravljenju oligometastatske bolezni, vendar je na dokončno potrditev treba počakati na izsledke prospektivnih randomiziranih raziskav, ki so trenutno v teku.

LITERATURA

1. Hellman S, Weichselbaum R. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8–10.
2. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109: 1–17.
3. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein Jr GR, Hernandez M, Lee JJ, 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: 1558–65.
4. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019; 393: 2051–8.
5. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol* 2020; 148: 157–166.
6. Palma DA, Olson R, Harrow S, 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(25):2830–2838.