



OLIGOMETASTATSKI RAK
2022

Strokovno srečanje

OLIGOMETASTATSKI RAK

Elektronski zbornik znanstvenih prispevkov

Organizacijski odbor:

Helena Barbara Zobec Logar, Ivica Ratoša

Strokovni odbor:

Ivica Ratoša, Helena Barbara Zobec Logar, Blaž Grošelj, Miha Oražem, Tanja Ovčariček

Recezeni prispevkov:

Miha Oražem, Peter Korošec, Karmen Stanič, Blaž Grošelj, Tanja Ovčariček, Ajra Ermenc Šečerov, Gaber Plavc, Marko Kokalj, Ivica Ratoša, Helena Barbara Zobec Logar

Urednici:

Helena Barbara Zobec Logar, Ivica Ratoša

Lektoriranje:

Jezikovna ordinacija, Marko Janša, s. p.

Založnik:

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD
Onkološki Inštitut Ljubljana

Izdajatelj:

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

Oblikovanje:

Ivica Ratoša, Helena Barbara Zobec Logar

V Ljubljani, 25. 11. 2022

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 130841603

ISBN 978-961-7029-52-9 (Onkološki inštitut, PDF)

Elektronska publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta
<https://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov>



To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno-Deljenje pod enakimi pogoji 4.0 Mednarodna.

AVTORJI PRISPEVKOV

po abecednem redu

asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr. med. ^{1,2}

Ana Perpar, dr. med.¹

doc. dr. Blaž Grošelj, dr. med. ^{1,2}

asist. dr. Danijela Štrbac, dr. med. ^{1,2}

Dominik Časar, dr. med. ¹

asist. Gaber Plavc, dr. med. ^{1,2}

doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med. ^{1,2}

asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med. ^{1,2}

doc. dr. Karmen Stanič, dr. med. ^{1,2}

doc. dr. Luka Ležaić, dr. med. ^{2,5}

Manja Kobav, dr. med. ¹

asist. dr. Marina Mencinger, dr. med. ^{2,3}

Marko Kokalj, dr. med. ¹

asist. Miha Oražem, dr. med. ^{1,2}

Mitja Anžič, dr. med. ¹

dr. Nejc Snedec, dr. med. ⁴

Peter Korošec, dr. med. ¹

Staša Jelerčič, dr. med. ¹

Tanja Ovčariček, dr. med. ³

Tomaž Milanez, dr. med. ^{3,6}

¹ Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

⁴ Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

⁵ Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana

⁶ Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

PREDGOVOR

Dragi udeleženci in podporniki srečanja!

Že tretje leto zapored nadaljujemo s strokovno zanimivi izobraževanji s področja onkologije. Tokratno srečanje, tretje po vrsti, je namenjeno nadvse aktualni temi in nosi naslov oligometastatski rak. Izraz se je prvič pojavil v literaturi leta 1995 kot sinonim za metastatsko bolezen z nizkim bremenom.

Oligometastatski rak predstavlja v zdravljenju onkoloških bolnikov posebno entiteto. Čeprav gre v osnovi za metastatsko bolezen, pa novejši pristopi in novi načini zdravljenja omogočajo izboljšanje kontrole bolezni in preživetja. Čedalje agresivnejše zdravljenje s sistemsko terapijo, imunoterapijo, tarčnimi zdravili, obsevanjem, operativnim zdravljenjem in številnimi drugimi pristopi, to bolezen postavlja v povsem novo luč in verjetno ni daleč čas, ko bomo rekli, da je oligometastatski rak ozdravljiv.

Namen strokovnega srečanja, ki ga organiziramo v okviru Združenja za radioterapijo in onkologijo SZD, je celostna predstavitev oligometastatskega raka od definicije, diagnostike in zdravljenja posameznih oblik raka. Ob tej priložnosti je v reviji Onkologija izšel tudi pregledni članek na temo oligometastatskega raka. Vabljeni k branju in poslušanju!

Ivica Ratoša in Helena Barbara Zobec Logar, v imenu organizacijskega in strokovnega odbora

VSEBINA

Paradigma: Ali je solidni oligometastatski rak ozdravljiva bolezen? -----	5
Definicija oligometastatske bolezni -----	7
Prognostične vrednosti klasifikacije oligometastatske bolezni -----	12
Vloga radiološke diagnostike v obravnavi oligometastatske bolezni – stagnacija, progres, delni/popolni odgovor --	14
Nuklearnomedicinske preiskave pri oligometastatskem raku prostate-----	16
Dileme v zdravljenju oligoprograsa: zdraviti drevo ali okvarjen list?-----	18
Oligometastatski rak pljuč -----	23
Oligometastatski rak dojg -----	26
Oligometastatski rak prostate -----	29
Oligometastatski rak ledvic -----	33
Kolorektalni rak-----	36
Oligometastatski rak glave in vratu -----	38
Oligometastatski mehkotkivni sarkomi – sodobno radioterapevtsko zdravljenje -----	40
Oligometastatski maligni melanom -----	42
Oligometastatska bolezen pri ginekoloških rakih -----	46
Klinični primer zdravljenja bolnika z oligometastatskim rakom pljuč -----	48
Oligometastatski rak dojg: predstavitev primera -----	50
Oligometastatski rak prostate – prikaz primerov bolnikov -----	52
Oligometastatski rak ledvice – prikaz primera -----	55

Paradigma: Ali je solidni oligometastatski rak ozdravljiva bolezen?

A paradigm: Is oligometastatic solid cancer a curable disease?

Tomaž Milanez, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 1525 Ljubljana

Izvleček. Pojav zasevkov je pri bolnikih z rakom običajno tesno in vzročno povezan z umrljivostjo. Nekateri bolniki z oligometastatskim rakom imajo ob lokalnem zdravljenju zasevkov možnost ozdravitve. Terminologija oligometastatske bolezni v klinični praksi lahko pomembno vpliva na odločitev o zdravljenju kakor tudi na končni izid zdravljenja. Oligometastatski rak je heterogena bolezen, za katero je značilen počasen razvoj. Majhno verjetnost skritih zasevkov, počasno rast tumorja in majhno breme tumorja povezujejo z boljšim izidom zdravljenja oligometastatske bolezni. Natančna opredelitev bolnikov z oligometastatsko boleznijo in optimalen načrt zdravljenja, ki bi omogočil podaljšanje življenja ali celo ozdravitev, ostajata v klinični praksi velik izziv.

Ključne besede: Oligometastatski rak, čvrsti raki, klinični izid, lokalno zdravljenje

Abstract. The occurrence of metastases in cancer patients is usually closely and causally related to mortality. Some patients with oligometastatic cancer who receive local treatment of metastases have the possibility to be cured. The terminology of oligometastatic disease can significantly influence the treatment decision as well as the final treatment outcome in clinical practice. Oligometastatic cancer is a heterogeneous disease characterized by slow development. A low probability of occult metastases, low tumour growth rate and low tumour burden are associated with a better treatment outcome. Accurate identification of patients with oligometastatic disease and an optimal treatment plan, associated with prolongation of life or even a cure, remain a major challenge in clinical practice.

Key words: Oligometastatic cancer, Solid cancer, outcome, Local treatment

Oligometastatsko bolezen pri solidnih tumorjih opredeljujemo kot maligno bolezen z majhnim številom oddaljenih zasevkov, katerih zdravljenje lahko pri nekaterih bolnikih privede do ozdravitve. Nedavno objavljene mednarodne smernice opredeljujejo, da je pri oligometastatski bolezni takšnih zasevkov lahko največ pet. Najugodnejšo prognozo naj bi imeli bolnice in bolniki s primarnim rakom dojke, rakom ledvičnih celic ali rakom prostate, ki imajo manj kot 3 zasevke in so mlajši od 62 let. Vedno več podatkov pa kaže, da ima mnogo bolnikov ob postavitvi diagnoze oligometastatskega raka tudi neprepoznane mikroskopske zasevke, kar pozneje privede do razvoja klinično jasne razsejane bolezni. Pri teh bolnikih se poraja vprašanje o smiselnosti lokalne odstranitve zasevkov v fazi, ko bolezen še velja za oligometastatsko, predvsem zaradi možnih zapletov takšnega posega. Zato je prepoznavanje prave oligometastatske bolezni zelo pomembno – v klinični praksi terminologija namreč pogosto vpliva na odločitve o zdravljenju.

Na podlagi znanih podatkov je mogoče sklepati, da je glavna značilnost prave oligometastatske bolezni njen počasni razvoj. Počasneje ko se bolezen razvija, večja je verjetnost, da bo lokalno zdravljenje oddaljenih zasevkov privedlo do ozdravitve. Avtorja Szturz in Vermorken za pravo oligometastatsko bolezen zato predlagata izraz argometastatska bolezen (argos v grščini pomeni 'počasen'). Za opredelitev prave oligometastatske bolezni sta omenjena avtorja pripravila klinična merila, ki sta jih razvrstila v tri kategorije: majhna verjetnost skritih zasevkov, počasna rast tumorja in majhna obremenitev s tumorjem.

Majhna verjetnost skritih zasevkov. Eden glavnih dejavnikov, ki napovedujejo skrite zasevke, je obdobje brez bolezni, opredeljeno s časom med koncem zdravljenja primarnega tumorja in odkritjem oligometastatske bolezni. Daljše ko je to obdobje, manjša je verjetnost skritih zasevkov. Manjšo verjetnost za skrite zasevke

imajo tudi bolniki, ki imajo manjše število odkritih zasevkov. Pogoj za to pa je seveda nadzor nad primarnim tumorjem. S širjenjem raka na regionalne bezgavke se poveča verjetnost za pojav oddaljenih zasevkov. Na verjetnost razvoja bolezni vplivajo tudi izvor primarnega tumorja in njegove histološke značilnosti. Zdi se, da na verjetnost ozdravitve po odstranitvi oddaljenih zasevkov vpliva tudi lokacija zasevkov.

Največjo zmožnost za odkrivanje zelo majhnih zasevkov ponujajo občutljive slikovne in laboratorijske preiskave, ki pa imajo majhno specifičnost. Trenutno je s slikovnimi preiskavami mogoče odkriti lezije, ki merijo najmanj 2 mm, a izvid ob tako majhnih lezijah običajno ni specifičen. Izvor lezije je običajno mogoče opredeliti (s slikanjem ali biopsijo), kadar ta meri vsaj 8 mm. Prisotnost sumljivih lezij premera od 2 do 8 mm torej pomeni velik diagnostični izziv, saj je v tem primeru zelo težko izključiti prisotnost skritih zasevkov. Pri opredelitvi sumljivi lezij v tej sivi coni so lahko v pomoč dodatne občutljivejšje slikovne preiskave, kot je PET/CT z novimi označevalci, in laboratorijske metode za zaznavanje tumorskih označevalcev, cirkulirajoče tumorske DNK ali cirkulirajočih tumorskih celic.

Počasna rast tumorja. Odločilno vlogo pri oceni rasti tumorja imajo slikovne preiskave, ponovljene v različnih časovnih obdobjih. Analize kažejo, da podvojitveni čas tumorja lahko znaša od enega tedna do več kot enega leta, običajno pa je reda velikosti nekaj mesecev. Začetna eksponentna rast tumorja se ponavadi sčasoma upočasni. K oceni kinetike bolezni bi lahko prispeval tudi podvojitveni čas cirkulirajoče tumorske DNK.

Majhna obremenitev s tumorjem. Obremenitev s tumorjem je opredeljena z volumnom in številom tumorskih lezij, številom zajetih organov in lokacijo lezij znotraj določenega organa. Tudi pri oceni obremenitve s tumorjem imajo glavno vlogo slikovne preiskave, dodatno pa lahko k tej oceni prispevajo tudi rezultati laboratorijskih preiskav.

Zaključek. Zdi se, da je pri bolnikih z rakom in majhnim številom oddaljenih zasevkov uspešnost lokalnega zdravljenja zasevkov odvisna predvsem od hitrosti rasti tumorja. Ob počasni rasti tumorja obstaja več možnosti za odkritje in zdravljenje dostopnih lezij, s čimer se poveča verjetnost ozdravitve.

S trenutno razpoložljivimi diagnostičnimi orodji je potrditev oligometastatske bolezni zaradi njene kompleksnosti pri nekaterih bolnikih nemogoča. Pri odločitvi o zdravljenju v takšnih primerih ostaja ključno zdravnikovo strokovno znanje. Obetamo pa si lahko, da bo v diagnostiki oligometastatske bolezni v prihodnosti ob tehnološkem razvoju vedno manj prostora za negotovost.

Literatura

1. Szturz P, Vermorken JB. Steering decision making by terminology: oligometastatic versus argometastatic. *Br J Cancer*. 2022;127:587–91.
2. Hong JC, Ayala-Peacock DN, Lee J, et al. Classification for long-term survival in oligometastatic patients treated with ablative radiotherapy: A multi-institutional pooled analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0195149.
3. Lussier YA, Khodarev NN, Regan K, et al. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis(es) patients is associated with specific microRNAs. *PLoS One*. 2012;7:e50141.
4. Nickel B, Barratt A, Copp T, Moynihan R, McCaffery K. Words do matter: a systematic review on how different terminology for the same condition influences management preferences. *BMJ Open*. 2017;7:e014129.
5. Kendal WS. Oligometastasis as a predictor for occult disease. *Math Biosci*. 2014;251:1–10.
6. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Lyengar P, Faivre-FinnC, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020; 148:157–66.

Definicija oligometastatske bolezni

Definition of oligometastatic disease

doc. dr. Karmen Stanič, dr. med.

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

Izvleček. Oligometastatska bolezen, stanje med lokalno napredovalo boleznijo in metastatsko boleznijo, predstavlja skupino bolezni, ki se med seboj razlikujejo glede na zgodovino zdravljenja, prisotnost ali odsotnost aktivnega zdravljenja in stanje, ugotovljeno na slikovni diagnostiki. Enotno poimenovanje OMB podskupin omogoča primerjavo različnih stanj pri vsakdanjem kliničnem delu, še pomembnejša pa je klasifikacija za primerjavo v kliničnih študijah.

Ključne besede: Klasifikacija, oligometastatska bolezen, definicija, inducirana oligometastatska bolezen

Abstract. Oligometastatic disease (OMD) represents a state between locally advanced disease and metastatic disease, a group of diseases that are used interchangeably based on treatment history, the presence or absence of active treatment and the condition identified on imaging. The uniform naming of OMD subgroups enables the comparison of different conditions in everyday clinical work, and even more important, the classification for comparison in clinical studies.

Keywords: Classification, Oligometastatic disease, Definition, Induced oligometastatic disease

Oligometastatska bolezen (OMB) pomeni vmesno stanje med lokalno napredovalo boleznijo in metastatsko boleznijo. OMB je heterogena skupina stanj, biomarkerja za identifikacijo tega stanja nimamo, zato diagnoza temelji le na slikovni diagnostiki. Predpona oligo (iz grščine) pomeni 'malo, nekaj'. Koliko metastaz ima lahko bolnik za uvrstitev v kategorijo oligometastatske bolezni? Po definiciji, ki jo je leta 2019 postavila Dingemans s sodelavci na področju pljučnega raka in so jo kasneje povzeli številni raziskovalci, je to do 5 metastaz v 3 organih. Vendar je ostro mejo med OMB in polimetastatsko boleznijo težko postaviti.

Cilji in strategije zdravljenja se pri OMB razlikujejo. Pri nekaterih podvrstah OMB v nasprotju z razširjeno metastatsko boleznijo lahko bolnika s kombinacijo sistemskega in lokalnega zdravljenja zdravimo celo z namenom ozdravitve. Vse ali nekaj metastaz mora biti torej dostopnih in primernih tudi za katerokoli vrsto lokalnega zdravljenja, običajno je to obsevanje in/ali operacija, redkeje radiofrekvenčna ablacija. Pri drugih podvrstah OMB pa lahko z lokalnim zdravljenjem podaljšamo čas do uvedbe ali zamenjave sistemskega zdravljenja in s tem vplivamo na bolnikovo kakovost življenja. Leta 2020 so Guckenberger in sodelavci v imenu Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (ESTRO) in Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC) objavili klasifikacijo oligometastatske bolezni. Razlikovanje posameznih vrst OMB in njihovo enotno poimenovanje je pomembno zlasti v kliničnih študijah, saj nam omogoča, da rezultate različnih raziskav primerjamo med seboj.

Pojem oligometastatska bolezen so predlagali kot splošni krovni izraz, za določitev podvrst oligometastatske bolezni pa predlagajo petstopenjski vprašalnik. Pri tem vprašalniku upoštevamo zgodovino poli-/oligometastatske bolezni, ali je oligometastatska bolezen diagnosticirana med intervalom brez zdravljenja ali med aktivnim sistemskim zdravljenjem ter ali oligometastatska lezija napreduje na trenutni slikovni diagnostiki.

1. Ali je imel bolnik polimetastatsko bolezen pred sedanjo diagnozo oligometastatske bolezni?

- Ne → prava oligometastatska bolezen (brez predhodne polimetastatske bolezni).
- Da → inducirana oligometastatska bolezen (s predhodno polimetastatsko boleznijo).

Pravo OMB dalje opredelimo z vprašanjem:

2. Ali je imel bolnik v preteklosti že oligometastatsko bolezen – pred sedanjo diagnozo oligometastatske bolezni?

- Da → ponovljena OMB.
- Ne → novonastala (de-novo) OMB.

Pri bolnikih z novonastalo OMB, si postavimo še vprašanje:

3. Ali je bila diagnoza OMB prvič postavljena več kot 6 mesecev po primarni diagnozi raka?

- Da → metahrona OMB.
- Ne → sinhrona OMB.

Pri ponovljeni in metahroni OMB je pomembno tudi naslednje vprašanje:

4. Ali je bolnik na aktivnem sistemskem zdravljenju v času postavljene OMB?

Pri metahroni OMB imamo tako:

- Da → metahroni oligoprogres.
- Ne → metahrona oligoponovitev (oligorecurrens).

Pri ponovljeni OMB pa:

- Ne → ponovljena oligoponovitev (oligorecurrens)
- Da → ponovljena OMB.

Z istim vprašanje ločimo tudi podstopnje inducirane OMB. Če bolnik ni na aktivnem zdravljenju, gre za inducirano oligoponovitev. Če pa se sistemsko zdravi, pa gre za inducirano OMB.

5. Še zadnje vprašanje: Ali katera koli oligometastatska lezija ob trenutni slikovni diagnostiki napreduje?

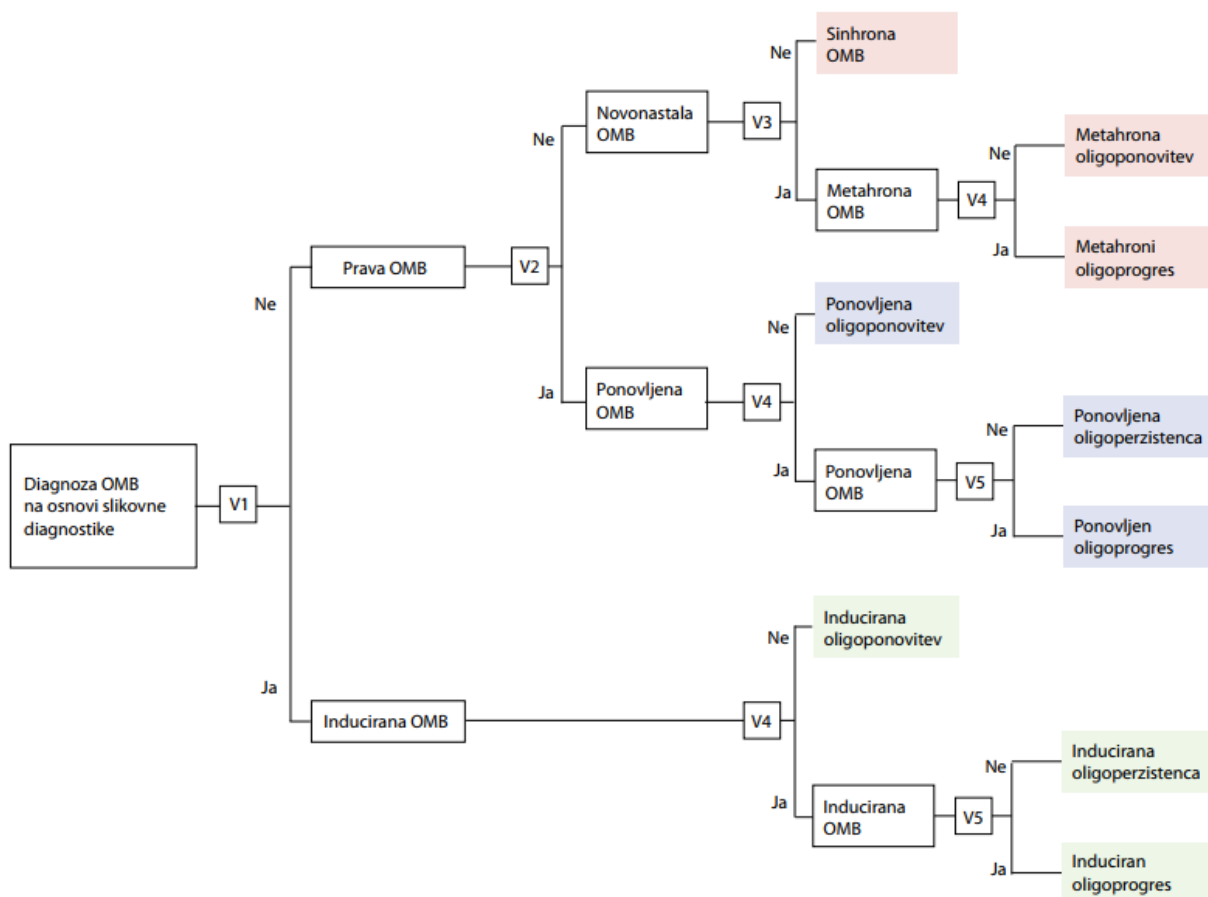
Pri pravi ponovljeni OMB:

- Ne → ponovljena oligoperzistentna OMB.
- Da → ponovljena oligoprogresivna OMB.

Pri inducirani OMB:

- Ne → inducirana oligoperzistentna OMB.
- Da → inducirana oligoprogresivna OMB.

Shematično so podvrste OMB predstavljene v diagramu na sliki 1, ki je povzet iz članka Guckenbergerja s sodelavci (1).



Slika 1. Diagram. Povzeto po članku Guckenberger in sodelavci (referenca 1). Kratica OMB: oligometastatska bolezen. Vprašanja:

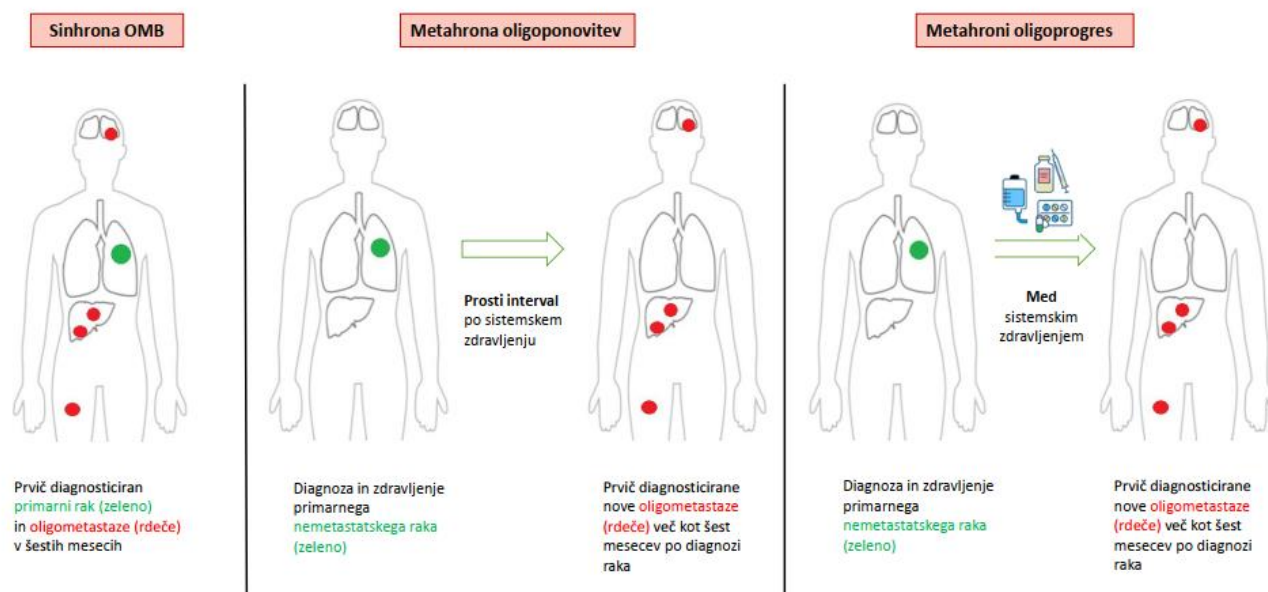
- V1.** Ali je imel bolnik polimetastatsko bolezen pred sedanjo diagnozo oligometastatske bolezni?
V2. Ali je imel bolnik v preteklosti že oligometastatsko bolezen – pred sedanjo diagnozo oligometastatske bolezni?
V3. Ali je bila diagnoza OMB prvič postavljena več kot 6 mesecev po primarni diagnozi raka?
V4. Ali je bolnik na aktivnem sistemskem zdravljenju v času postavljene OMB?
V5. Ali katerakoli oligometastatska lezija ob trenutni slikovni diagnostiki napreduje?

Drugi način razdelitve OMB najprej deli bolezen na 3 velike skupine (novonastalo, ponovitev OMB ali inducirana OMB) in vsako od teh še na 3 podskupine:

1) Novonastala OMB:

- Sinhrona OMB. Diagnosticirana ob postavitvi oziroma do 6 mesecev po postavitvi primarne diagnoze raka.
- Metahrona oligoponovitev. Prvič postavljena diagnoza OMB več kot 6 mesecev po primarni diagnozi in zdravljenju pri nemetastatski bolezni in po prostem intervalu od sistemskega zdravljenja.
- Metahroni oligoprogres. Prvič postavljena diagnoza OMB več kot 6 mesecev po primarni diagnozi in zdravljenju pri nemetastatski bolezni in med sistemskim zdravljenjem.

Novonastala OMB



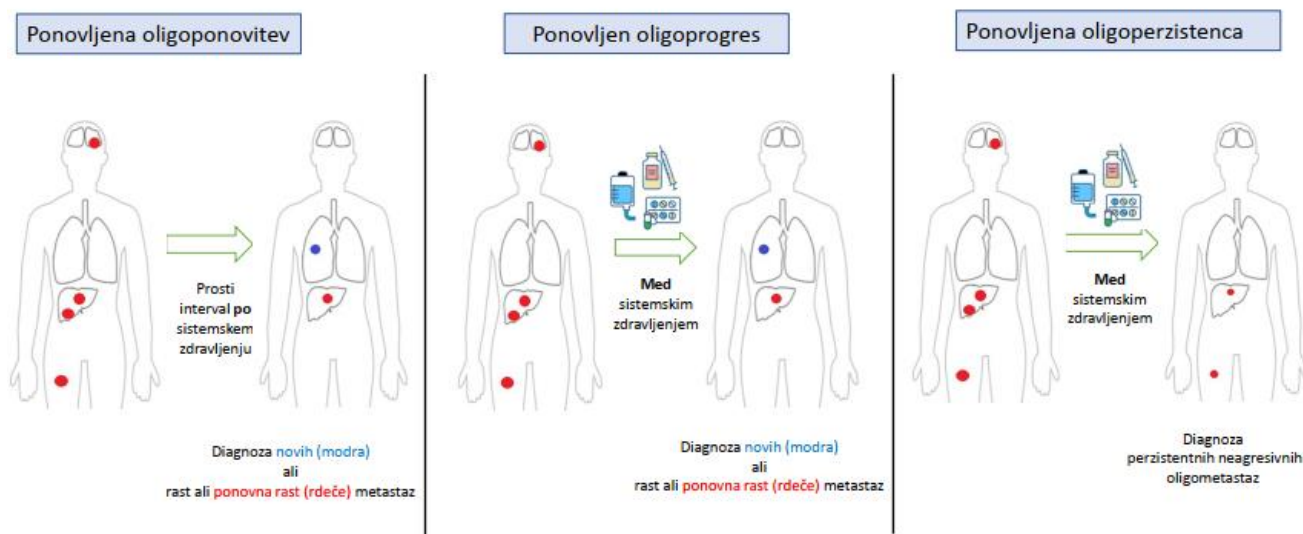
Slika 2. Novonastala oligometastatska bolezen

2) Ponovitev OMB:

- Oligoponovitev (oligorecurrence). Diagnoza novih ali rast predhodnih oligometastaz po prostem intervalu od sistemskega zdravljenja. Pred tem je bolnik že prejel lokalno ali sistemsko zdravljenje ali oboje.
- Oligoprogres. Diagnoza novih ali rast predhodnih oligometastaz med aktivnim sistemskim zdravljenjem, pred tem pa je bolnik že prejel lokalno ali sistemsko zdravljenje ali oboje.
- Oligoperzistentna OMB. Diagnoza neagresivnih oligometastaz, ki perzistirajo med aktivnim sistemskim zdravljenjem, pred tem pa je bolnik že prejel lokalno ali sistemsko zdravljenje ali oboje.

Ponovljena OMB

Izhodišče: Diagnoza **oligometastatske** bolezni, ki sledi sistemskemu ali lokalnemu zdravljenju ali obema



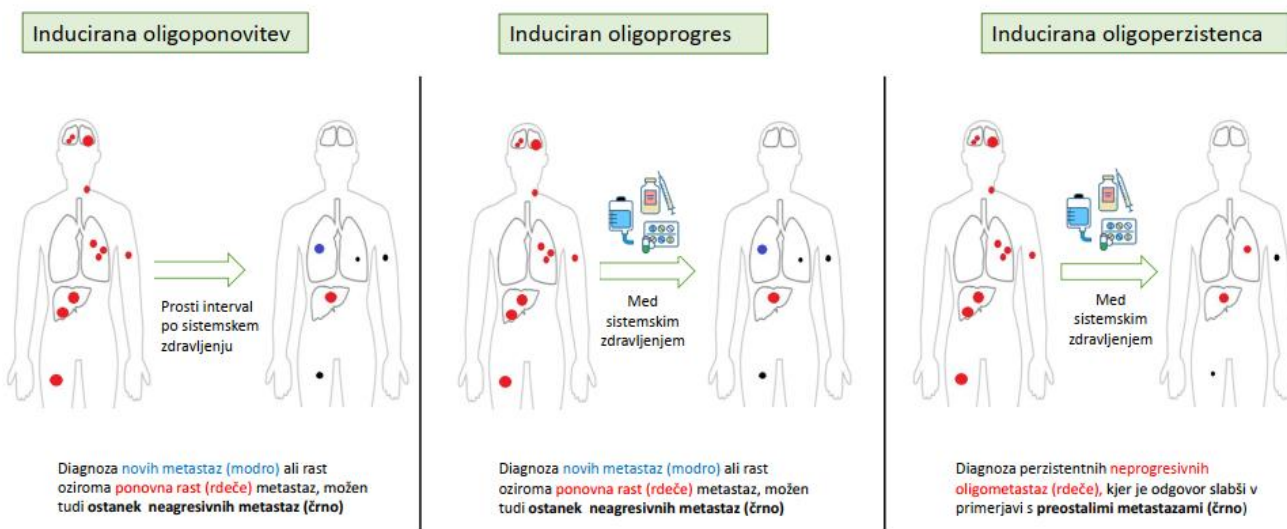
Slika 3. Ponovitev oligometastatske bolezni

3) Inducirana OMB:

- Inducirana oligoponovitev. Pojav novih metastaz, rast ali ponovna rast predhodnih oligometastaz, lahko tudi ostanki neprogresivnih metastaz pri bolnikih, ki so pred tem imeli polimetastatsko bolezen, ki je bila zdravljena s sistemsko terapijo z lokalno terapijo ali brez nje in je do pojava oligometastaz prišlo po prostem intervalu od sistemskega zdravljenja.
- Induciran oligoprogres. Pojav novih metastaz, rast ali ponovna rast predhodnih oligometastaz, lahko tudi ostanki neprogresivnih metastaz pri bolnikih, ki so pred tem imeli polimetastatsko bolezen, ki je bila zdravljena s sistemsko terapijo z lokalno terapijo ali brez nje in je do pojava oligometastaz prišlo med aktivnim sistemskim zdravljenjem.
- Inducirana oligoperzistentna OMB. Diagnoza vztrajajočih (perzistentnih) neprogresivnih oligometastaz, pri katerih je odgovor na sistemsko zdravljenje slabši od preostale bolezni pri bolnikih, ki so pred tem imeli polimetastatsko bolezen, ki je bila zdravljena s sistemsko terapijo z lokalno terapijo ali brez nje in je do pojava oligometastaz prišlo med aktivnim sistemskim zdravljenjem.

Inducirana OMB

Izhodišče: Diagnoza **polimetastatske** bolezni, ki je sledila sistemskemu zdravljenju z lokalnim zdravljenjem ali brez njega



Slika 4. Inducirana oligometastatska bolezen

Literatura

- Guckenberger M, Lievens Y, Bourn A, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020; 21: e18–28.
- Levy A, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. EORTC Lung Cancer Group survey on the definition of NSCLC synchronous oligometastatic disease. *European Journal of Cancer* 2019; 122: 109e114.

Prognostične vrednosti klasifikacije oligometastatske bolezni

The prognostic value of the classification of oligometastatic disease

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

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

Izveček. Klasifikacija ESTRO in EORTC nam pomaga razvrstiti bolnike z oligometastatsko boleznijo (OMB) v različne skupine, ki se med seboj lahko razlikujejo tudi po prognozi bolezni. To pa lahko vpliva tudi na odločitev o zdravljenju. Prvi izsledki raziskav so pokazali slabše celokupno preživetje pri bolnikih z inducirano OMB v primerjavi z novonastalo ali ponovljeno OMB. Čas do progressa bolezni je daljši pri bolnikih z novonastalo OMB v primerjavi s ponovljeno ali inducirano OMB. Za zdaj niso zanesljivo potrjene razlike v preživetju pri bolnikih s sinhrono in metahrono OMB.

Ključne besede: Oligometastatska bolezen, klasifikacija ESTRO-EORTC, prognoza

Abstract. Patients with oligometastatic disease (OMD) can be categorized according to the ESTRO EORTC classification system. Groups of the classification could differ in prognosis which could influence the treatment of OMD. Induced OMD patients had shorter overall survival (OS) than de-novo or repeat OMD patients. Progression free survival (PFS) was longer in de-novo OMD patients than in those with repeat and induced OMD. To date it is unclear if there is any difference in OS between synchronous and metachronous OMD.

Key words: Oligometastatic disease, ESTRO EORTC classification, prognosis.

Prvi izsledki raziskav do zdaj nakazujejo boljše preživetje tiste skupine bolnikov z OMB, ki so bili deležni lokalnega ablativnega zdravljenja. Za zdaj ne poznamo specifičnih biomarkerjev, ki bi nam pomagali opredeliti bolnike z OMB, tako da diagnoza temelji na slikovni diagnostiki. Majhno število zasevkov na slikovni diagnostiki pa lahko predstavlja različne klinične scenarije z različno prognozo bolezni, kot tudi različnim predvidenim zdravljenjem. Glede na vse večje zanimanje in zdravljenje OMB so leta 2020 strokovnjaki skupine ESTRO in EORTC objavili soglasje o njeni klasifikaciji. Omenjena klasifikacija bi nam lahko tako pomagala opredeliti bolnike glede na prognozo ter posledično vplivala na izbiro najprimernejšega zdravljenja.

Glede na kratek časovni interval od objave klasifikacije ni pričakovati večjih izsledkov prospektivnih raziskav, ki bi analizirale klinični pomen klasifikacije, sicer pa v literaturi zasledimo že nekaj retrospektivnih analiz.

Prva manjša retrospektivna raziskava je bila objavljena že leta 2020. Chen in sodelavci so raziskovali prognostični pomen klasifikacije ESTRO-EORTC OMB pri bolnikih z rakom pljuč, ki so bili zdravljeni z radikalnim obsevanjem. Ugotovili so, da so bolniki z inducirano OMB imeli najslabše celokupno preživetje.

Marca 2022 pa je bila objavljena večja retrospektivna raziskava Willmanna in sodelavcev, ki so prav tako analizirali prognostični pomen klasifikacije OMB, vendar pri večji skupini bolnikov in z različnimi histologijami. Vključenih je bilo 385 bolnikov z 1–5 ekstrakranialnimi metastazami, vsi so bili zdravljeni na univerzitetni bolnišnici v Zürichu s stereotaktičnim obsevanjem (SBRT). Vsi bolniki so bili razvrščeni po skupinah klasifikacije ESTRO-EORTC, kar potrjuje uspešno klinično uporabo omenjene klasifikacije. Razporeditev bolnikov po skupinah v raziskavi se sicer verjetno razlikuje od splošne populacije. Izbrana je bila namreč le kohorta tistih bolnikov, ki so bili zdravljeni s SBRT, kar bi lahko posledično pomenilo pristransko izbiro vzorca.

Sicer pa so v raziskavi bolniki z inducirano OMB imeli statistično značilno slabše mediano celokupno preživetje (28,1 meseca) v primerjavi z novonastalo OMB (46,3 meseca) oziroma ponovljeno OMB (50,3 meseca). Čas do progressa bolezni je bil daljši pri bolnikih z novonastalo OMB v primerjavi z bolniki s ponovljeno ali inducirano OMB.

Zanimiva je bila ugotovitev, da je celokupno preživetje ponovljene OMB zelo podobno kot pri novonastali OMB, čeprav so pri ponovljeni OMB opazili krajši čas do ponovitve bolezni. Najverjetneje gre za skupino bolnikov z relativno hitro ponovitvijo bolezni z majhnim številom zasevkov, ki pa jih lahko zdravimo z lokalnimi ablativnimi metodami in tako dosežemo dolgotrajno preživetje.

Zanimivo je tudi, da so pri bolnikih s karcinomom prostate opazili največ novonastale OMB, pri kolorektalnem raku največ ponovljene OMB in pri melanomu največ inducirane OMB. Razlog za takšno razporeditev med tumorji ni popolnoma znan, najverjetneje pa so pomembni biologija tumorjev, razlike v lokalnem in sistemskem zdravljenju ter njegova učinkovitost.

Ugotavljali so tudi nekoliko boljše celokupno preživetje pri metahroni OMB v primerjavi s sinhrono OMB, vendar razlika ni bila statistično značilna. Izsledki druge raziskave Pooma in sodelavcev so pokazali statistično značilno boljše preživetje bolnikov z metahrono OMB v primerjavi s sinhrono, kar pa je veljalo le za bolnike, pri katerih so se pojavili zasevki več kot 24 mesecev po primarni bolezni. Po drugi strani pa raziskava Fleckensteina in sodelavcev pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč ni pokazala razlik v preživetju med metahrono in sinhrono OMB. Tako da so izsledki raziskav glede razlik v preživetju med metahrono in sinhrono OMB za zdaj še nekonkluzivni.

Nicholls s sodelavci je prav tako letos objavil izsledke retrospektivne analize, pri kateri so raziskovali prognostični pomen klasifikacije OMB pri bolnikih s kostnimi zasevki raka prostate. Rezultati so presenetljivi, saj ugotavljajo, da je pri metahroni OMB kostnih zasevkov raka prostate večja verjetnost progressa metastaz kot pri sinhroni bolezni, kar je v nasprotju z do zdaj omenjenimi raziskavami.

Če povzamemo, izsledki dosedanjih raziskav so pokazali, da bolnike lahko uspešno razvrstimo po skupinah klasifikacije OMB. Skupina z inducirano OMB ima slabšo celokupno preživetje kot bolniki z novonastalo oziroma ponovljeno OMB. Čas do progressa bolezni je daljši pri bolnikih z novonastalo OMB v primerjavi z bolniki s ponovljeno ali inducirano OMB. Vsekakor pa bo za razumevanje heterogene skupine OMB treba počakati na izsledke prospektivnih raziskav faze III.

Literatura

1. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1):e18-e28.
2. Willmann J, Vlaskou Badra E, Adilovic S, Ahmadsei M, Christ SM, van Timmeren JE, et al. Evaluation of the prognostic value of the ESTRO/EORTC classification of oligometastatic disease in patients treated with stereotactic body radiotherapy: A retrospective single center study. *Radiother Oncol.* 2022; 168: 256-264.
3. Chen HJ, Tu CY, Hsia TC, Fang HY, Chen CH, Chen SC, et al. Prognostic Significance of Oligometastatic Disease Classification by the ESTRO/EORTC of Cancer for Patients With Lung Cancer Treated With Definitive Radical Radiotherapy. *Anticancer Res.* 2020; 40(10): 5895-5899.
4. Nicholls L, Chapman E, Khoo V, Suh YE, Tunariu N, Wang Y, et al. Metastasis-directed Therapy in Prostate Cancer: Prognostic Significance of the ESTRO/EORTC Classification in Oligometastatic Bone Disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2022; 34(1): 63-69.
5. Poon I, Erlor D, Dagan R, Redmond KJ, Foote M, Badellino S, et al. Evaluation of Definitive Stereotactic Body Radiotherapy and Outcomes in Adults With Extracranial Oligometastasis. *JAMA Netw Open* 2020; 3(11):e2026312..

Vloga radiološke diagnostike v obravnavi oligometastatske bolezni – stagnacija, progres, delni/popolni odgovor

The role of imaging in oligometastatic disease – stable disease, progressive disease, partial/complete response

dr. Nejc Snedec, dr. med.

Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Izvleček. Slikovna diagnostika je ključna za odkritje morebitne razsejane bolezni pri obravnavi bolnika z maligno boleznijo. Zajema ustaljene radiološke in nuklearnomedicinske diagnostične metode: CT, MR, PET/CT, scintigrafijo, ultrazvok, rentgen in biopsije. Po končani diagnostiki je obseg bolezni znan in lahko opredelimo njen stadij. Natančneje lahko opredelimo tudi stanje razsejane bolezni – polimetastatska ali oligometastatska. Med nadaljnjim zdravljenjem lahko s slikovnodiaagnostičnimi metodami objektivno ocenimo učinek zdravljenja.

Ključne besede: Slikovna diagnostika, zasevki, učinek zdravljenja, oligometastatska bolezen

Abstract. In patients with malignant disease imaging is crucial to evaluate the extent of disease. Radiological and nuclear imaging techniques are used and the stage of disease is known when the diagnostics is complete. The extent of metastatic disease can be further defined as polymetastatic or oligometastatic. Imaging methods serve to objectively assess the response to treatment.

Key words: Diagnostic imaging, Neoplasm seeding, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Oligometastatic disease

Pri obravnavi bolnika z maligno boleznijo je slikovna diagnostika ključna za odkritje morebitne razsejane bolezni. Če je bolezen že razsejana (polimetastatska) in še posebno, če zajema več organskih sistemov, je postavitve diagnoze razmeroma preprosta. Če je zasevek en ali jih je malo, pa je postavitve diagnoze oligometastatske bolezni težja. Pogosto je za potrditev potrebna dodatna slikovna ali invazivna diagnostika (biopsija), včasih je potrebno sledenje.

Radiološka diagnostika oligometastatske bolezni zajema vse ustaljene radiološke diagnostične metode (CT, MR, ultrazvok, rentgen, biopsije), se pogosto kombinira z nuklearnomedicinskimi preiskavami in se v osnovi ne razlikuje od diagnostike polimetastatske bolezni. Tako se tudi za spremljanje oligometastatske bolezni oziroma oceno odgovora na zdravljenje v rednih časovnih intervalih uporabljajo enaki označevalci stanja bolezni: stagnacija, progres, delni in popolni odgovor.

Za večino malignih bolezni (predvsem karcinomov) so uveljavljene smernice za oceno odgovora na zdravljenje, objavljene so tudi smernice za oceno odgovora na zdravljenje pri zdravljenju z imunomodulatornimi zdravili (iRECIST). Najbolj široko uporabljane so smernice Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), ki se uporabljajo za oceno odgovora na zdravljenje pri solidnih tumorjih. Nastale so predvsem zaradi potrebe po standardizaciji metod in primerljivosti analiz različnih študij. Trenutno je v veljavi revizija teh smernic z oznako 1.1, ki je bila izdana leta 2008 in poenostavlja predhodno veljavne smernice. Revidirane smernice so dokaj preproste, zato se pogosto uporabljajo tudi pri vsakdanjem delu oziroma za oceno odziva na zdravljenje onkoloških bolnikov, ki niso nujno vključeni v študije.

Revidirane smernice RECIST definirajo:

- progres (progressive disease – PD): najmanj 20-odstotno povečanje seštevka premerov tarčnih lezij v primerjavi s preiskavo z najmanjšim seštevkom, ob tem mora biti absolutno povečanje najmanj 5 mm ali pojav nove lezije

- stagnacija (stabilna bolezen, ang. stable disease – SD): nezadostno zmanjšanje ali nezadostno povečanje za opredelitev PD ali PR
- delni odgovor (partial response – PR): najmanj 30-odstotno zmanjšanje seštevka premerov tarčnih lezij v primerjavi z začetno preiskavo
- popolni odgovor (complete response – CR): izginotje vseh tarčnih lezij, ob tem morajo vse bezgavke po kratki osi meriti manj kot 10 mm

Radiološka diagnostika je enaka oziroma se ne razlikuje pri oligometastatski bolezni z nadzorovanim ali nenadzorovanim primarnim tumorjem – primarno oligometastatsko boleznijo ali oligometastatskim (metahronim) progresom.

Literatura

1. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020; 21(1):e18–e28.
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2):228–47.
3. 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.
4. Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40(2):107–11.
5. Vietti Violi N, Hajri R, Haefliger L, Nicod-Lalonde M, Villard N, Dromain C. Imaging of Oligometastatic Disease. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(6):1427.

Nuklearnomedicinske preiskave pri oligometastatskem raku prostate

Nuclear medicine imaging in oligometastatic prostate cancer

doc. dr. Luka Ležaić, dr. med.

Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izvleček. Nuklearnomedicinske oziroma molekularne slikovne diagnostične metode imajo zaradi velike diagnostične vrednosti osrednjo vlogo pri opredelitvi oligometastatske bolezni pri večini rakov. Natančno lociranje metastatskih lezij omogoča zdravljenje, usmerjeno v metastaze, s posledičnim vplivom na preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje. Poleg opredelitve oligometastatskega statusa bodo prihodnje indikacije molekularne slikovne diagnostike tudi napoved in ocena odgovora na zdravljenje, usmerjeno v metastaze.

Ključne besede: Oligometastaze, PET/CT, PSMA, FDG, FCH, holin

Abstract: Nuclear medicine/molecular imaging methods play a central role in the definition of oligometastatic disease in most cancers due to their high diagnostic value. Exact localization of metastatic lesions allows implementation of metastasis-targeted therapy resulting in improvement of progression-free and overall survival. Future indications of molecular imaging methods will include prognostication as well as evaluation of response to metastasis-targeted therapy.

Keywords: Oligometastases, PET/CT, PSMA, FDG, FCH, Choline

Uvod. V zadnjih treh desetletjih se je razumevanje metastatske maligne bolezni pomembno spremenilo, od splošno neozdravljivega, sistemskega zdravljenega stanja s slabo prognozo do spektra s pomembno entiteto oligometastatske bolezni (kljub pomanjkanju enotne opredelitve), pri kateri lahko z ustreznim usmerjenim zdravljenjem (MUZ – zdravljenje, usmerjeno v metastaze) pomembno vplivamo na dolgoročno preživetje. Slikovna diagnostika, vključno z nuklearnomedicinskimi oziroma molekularnimi slikovnimi metodami ima pri opredelitvi oligometastatske bolezni osrednjo vlogo.

Učinkovitost usmerjenega zdravljenja oligometastatske bolezni. Verjetni mehanizem MUZ je ablacija subpopulacij malignih celic s potencialom k nadaljnjemu zasevanju in zaustavitve mikrometastaz v smeri makroskopskega širjenja. Dokaze učinkovitosti MUZ iz opazovalnih in nerandomiziranih raziskav v zadnjem času dopolnjujejo rezultati randomiziranih raziskav (nedrobnocelični rak pljuč, Iyengar in sodelavci, JAMA Oncol 2018, Gomez in sodelavci, J Clin Oncol 2019; kolorektalni rak, Ruers in sodelavci, J Natl Cancer Inst 2017; hormonsko občutljiv rak prostate, Ost in sodelavci, J Clin Oncol 2018, Philips in sodelavci, JAMA Oncol 2020). Pri teh poročajo o podaljšanju časa do napredovanja bolezni, uvedbi dodatnega zdravljenja in izboljšanjem preživetju bolnikov.

Modalnosti MUZ kot lokalne konsolidacije metastatske bolezni so metastazektomija in/ali limfadenektomija, ablacija (kemična, termična) ter usmerjeno obsevalno zdravljenje (stereotaktično ablativno obsevalno zdravljenje – SABR). Čeprav so vse naštetе modalnosti načeloma izvedljive, se zaradi neinvazivnosti, majhne obremenitve/poškodbe priležnih tkiv ter odličnega prenašanja prav SABR uveljavlja kot modalnost izbire, ki pa bo pogosto uporabna skupaj s sistemskim zdravljenjem. Pri izbiri bolnikov, ki z modalnostmi MUZ (samostojno ali v kombinaciji) pridobijo, pa ima molekularna slikovna diagnostika pomembno vlogo.

Vloga slikovne diagnostike pri obravnavi oligometastatske bolezni. Pri najpogostejših rakih izhodiščna zamejitev in zamejitev pri ponovitvi ali napredovanju bolezni temelji na računalniški tomografiji (CT) in magnetnoresonančnem slikanju (MR). Zaradi značilno velike občutljivosti so molekularne slikovne diagnostične metode (sicer z nekaterimi razlikami v priporočilih relevantnih združenj – ESMO, NCCN), zaradi dostopnosti in široke uporabnosti predvsem pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo s fluorom-18 označeno deoksiglukoza (PET/CT s [18F]FDG), vključene kot nepogrešljiva dodatna ali dopolnilna modalnost (rak pljuč, dojke, kolorektalni rak). Pri raku prostate pa nove molekularne slikovne diagnostične metode (PET/CT s fluorom-18 označenim holinom, [18F]FCH in s specifičnim membranskim antigenom za prostato – PSMA) celo nadomeščajo konvencionalne slikovne diagnostične modalnosti. Predvsem PSMA PET/CT je zaradi zelo velike diagnostične točnosti preiskava izbire pri izhodiščni in ponovni zamejitvi raka prostate, posledično tudi pri opredelitvi oligometastatske bolezni. Kljub jasni prednosti pred konvencionalnimi radiološkimi metodami in tudi pred PET/CT s [18F]FCH (predvsem pri majhnih vrednostih PSA; Fossati in sodelavci, *J Urol* 2020) preiskava pomembnega deleža mikrometastatske bolezni ne prikaže, kar pa glede na ugoden izid bolnikov, ki so na podlagi molekularne slikovne diagnostike prejeli ustrezno MUZ, ne pomeni omejujočega dejavnika (Philips in sodelavci, raziskava ORIOLE, *JAMA Oncol* 2020; Ost in sodelavci, raziskava STOMP, *J Clin Oncol* 2018). Dopolnitev obstoječih priporočil uporabe slikovne diagnostike z usmerjeno obravnavo oligometastatske bolezni sta oblikovali delovni skupini ESTRO in EORTC v sklopu skupne iniciative Oligocare kot oporo kliničnemu delu in načrtovanju bodočih raziskav (de Souza in sodelavci, *Eur J Cancer*, 2018).

Ob uveljavljeni vlogi pri opredelitvi oligometastatske bolezni v ospredje stopajo nove indikacije molekularne slikovne diagnostike. Poleg števila metastaz na učinkovitost MUZ potencialno vplivajo tudi drugi dejavniki (lokacija metastaz, biološke značilnosti metastatske bolezni – lahko se odrazijo v nivojih, dinamiki in razmerju tumorskih označevalcev, zmogljivosti/statusu bolnika, pridruženem zdravljenju in podobnem), v kombinaciji s katerimi ima lahko molekularna slikovna diagnostika pomembno napovedno vrednost (Gravis in sodelavci, *Clin Genitourin Cancer* 2021). Končno pa so molekularne slikovne diagnostične metode lahko uporabne tudi pri oceni odgovora na MUZ, kjer pogosto s težavo ločimo med vitalnim ostankom bolezni in posledicami zdravljenja, pri čemer pa je treba upoštevati biološke značilnosti tako tumorskega kot priležnega zdravega tkiva in vpliv MUZ nanje; indikacija je v fazi razvoja (Baumann in sodelavci, *Strahlenther Onkol* 2018, Sadetski in sodelavci, *Rep Pract Oncol Radiother* 2021).

Zaključek. Zaradi velike diagnostične vrednosti imajo molekularne slikovne diagnostične metode pri opredelitvi oligometastatske bolezni vse pomembnejšo, pri nekaterih entitetah (predvsem rak prostate) tudi vodilno vlogo in bodo nepogrešljiv del načrtovanih raziskav MUZ. V prihodnosti bo vse bolj pomembna tudi njihova napovedna vrednost pri izbiri zdravljenja in možnost ocene odgovora na zdravljenje.

Literatura

1. Vietti Viola N, Hajri R, Haefliger L, Nicod-Lalonde M, Villard N, Dromain C. Imaging of Oligometastatic Disease. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1427.
2. Sutura P, Phillips RM, Deek M, Ozyigit G, Onal C, Tran PT. The Promise of Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer: Going Beneath the Surface with Molecular Imaging. *J Nucl Med*. 2022;63(3):339–341.
3. Mena E, Lindenberg L, Choyke P. The Impact of PSMA PET/CT Imaging in Prostate Cancer Radiation Treatment. *Semin Nucl Med*. 2022;52(2):255–262.
4. Farolfi A, Hadaschik B, Hamdy FC, Herrmann K, Hofman MS, Murphy DG, Ost P, Padhani AR, Fanti S. Positron Emission Tomography and Whole-body Magnetic Resonance Imaging for Metastasis-directed Therapy in Hormone-sensitive Oligometastatic Prostate Cancer After Primary Radical Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(5):714–730.
5. Lecouvet FE, Oprea-Lager DE, Liu Y, Ost P, Bidaut L, Collette L, Deroose CM, Goffin K, Herrmann K, Hoekstra OS, Kramer G, Lievens Y, Lopci E, Pasquier D, Petersen LJ, Talbot JN, Zacho H, Tombal B, deSouza NM. Use of modern imaging methods to facilitate trials of metastasis-directed therapy for oligometastatic disease in prostate cancer: a consensus recommendation from the EORTC Imaging Group. *Lancet Oncol*. 2018;19(10): e534–e545.

Dileme v zdravljenju oligoprograsa: zdraviti drevo ali okvarjen list?

Dilemmas in treatment of oligoprogression: treat the whole tree or broken leaf selectively?

Tanja Ovčariček, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Izvleček. Oligometastatska bolezen je posebna entiteta metastatske bolezni, definirana kot intermediarno stanje med omejeno in razširjeno maligno boleznijo. Oligoprogres je definiran kot omejen progres bolezni po prvotno uspešnem sistemske zdravljenju polimetastatske bolezni, ki je najverjetneje posledica razrasta klona na obstoječe sistemsko zdravljenje rezistentnih rakavih celic. V primerjavi z OMB gre za bolnike z bolj napredovalo boleznijo, zato ekstrapolacija podatkov iz OMB za obravnavo oligoprograsa ni primerna. Kriteriji RECIST oligoprograsa ne definirajo, tudi sicer natančna definicija oligoprograsa še ni jasna. Zaradi tega pogostost pojavljanja oligoprograsa ni znana. Nedrobnocelični rak pljuč je glede oligoprograsa najbolj preučevana maligna bolezen, vendar pride do oligoprograsa pogosto tudi pri ledvičnem in raku prostate. Zaradi pomanjkanja podatkov iz prospektivnih kliničnih raziskav še vedno ostajajo odprte klinične dileme glede optimalne obravnave in zdravljenja bolnikov z oligoprogresom. Glavno vprašanje, ki se poraja, je, ali lahko zdravljenje oligoprograsa z lokalnimi ablativnimi metodami odloži potrebo po menjavi sistemskega zdravljenja in vpliva na preživetje.

Ključne besede: Oligometastatska bolezen, oligoprogres, lokalno ablativno zdravljenje, sistemsko zdravljenje

Abstract. Oligometastatic disease (OMD) is a distinct disease state within metastatic cancer, considered as intermediate state between locally confined and widespread disease. By definition, the state of oligoprogression occurs after initially successful systemic therapy of polymetastatic disease where disease progression occurs in a limited number of sites with sub-clones of drug resistant cancer cells. By virtue of that fact, OPD is distinct clinical entity from OMD. Patient with OPD have more advanced disease status and data on treatment of OPD cannot be extrapolated from OMD patient data. OPD is not formally incorporated into RECIST system and criteria of oligoprogression have not yet been solidified. Due to that fact the frequency of OPD is unknown. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the best-studied examples of malignant diseases capable of demonstrating an oligoprogression, but renal cell carcinoma and prostate cancer also commonly show oligoprogression. Due to a lack of prospective studies clinical controversies regarding optimal management of OPD remain and the approach to OPD patients varies. The main question is whether local ablative treatment to oligoprogressive sites can delay the need to switch systemic therapy or influence survival outcomes.

Keywords: Oligometastatic disease, Oligoprogression, Local ablative therapy, Systemic therapy

Uvod. Leta 1995 sta Hellman in Weichselbaum definirala oligometastatsko bolezen (OMB) kot intermediarno stanje med omejeno in razširjeno maligno boleznijo. Gre sicer za metastatsko bolezen, vendar je bolezen omejena le na nekaj metastaz (oligo). V zadnjih letih narašča zanimanje za optimizacijo zdravljenja OMB predvsem zaradi ohrabrujočih rezultatov dodatka lokalnega k obstoječemu sistemu zdravljenju. S takšnim načinom zdravljenja se je prvič izkazala možnost doseganja dolgotrajnih zazdravitev ali celo ozdravitev teh bolnikov.

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 OMB. V tej skupini ločujemo bolnike z oligoprogresom in oligoperzistenco. Oligoprogres je definiran kot omejen progres bolezni med prvotno učinkovitim sistemskim zdravljenjem. Biološko je oligoprogres drugačno stanje od OMB, ki je najverjetneje posledica razrasta klona na

obstoječe sistemsko zdravljenje rezistentnih rakavih celic. V primerjavi z OMB gre torej za bolnike z bolj napredovalo boleznijo, zato ekstrapolacija podatkov iz OMB za obravnavo oligoprograsa ni primerna. Fenotipsko je oligoprogres heterogen, lahko gre za progres v predhodno obstoječi metastazi ali pojav novih metastaz v istem ali v drugem organu. Pričakujemo ga pri tistih bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno sistemsko zdravljenje, na primer hormonsko terapijo (rak dojke in prostate), tarčno zdravljenje (rak pljuč, ledvični rak) ali imunoterapijo (ledvični rak, melanom, rak pljuč).

Oligoponovitev (angl. oligorecurrence) je definirana kot omejen progres po primarno učinkovitem lokalnem in/ali sistemskem zdravljenju, napredovanje nastopi po določenem času brez zdravljenja. Oligoperzistenca (angl. oligopersistance) je bolj radiološka opredelitev perzistiranja metastaz po primarnem sistemskem zdravljenju. V manjšem številu metastaz je torej dosežena stagnacija ali delen odgovor, medtem ko je v preostalih večinoma dosežena kompletna remisija ali vsaj dolgotrajna delna remisija.

Definicija oligoprograsa. Za ocenjevanje učinka sistema zdravljenja se uporabljajo standardizirani kriteriji RECIST, ki pa oligoprograsa ne definirajo. V obstoječi literaturi je oligoprogres različno definiran, večinoma kot progres v 3–5 metastazah. Kako pogost je pojav, je zaradi razlike v definicijah težko določiti. Zastavlja se tudi vprašanje primernosti radioloških preiskav, zagotovo sta preiskavi PET-CT in MR primernejši metodi za odkrivanje oligoprograsa, vendar je njihova dostopnost bistveno slabša v primerjavi s konvencionalnimi radiološkimi metodami (CT, scintigrafija).

Pri več kot polovici bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (angl. non-small-cell-lung-cancer – NSCLC) z alteracijami EGFR/ALK pride med zdravljenjem s tarčnimi zdravili ali imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZKT) do progressa v obliki oligoprograsa. Manjši delež bolnikov z oligoprogresom, približno četrtina, je opisan pri bolnicah s hormonsko odvisnim rakom dojke, nekaj več pri raku prostate in raku ledvice.

Podatki kliničnih raziskav zdravljenja NSCLC in melanoma z ZKT kažejo, da pride do napredovanja bolezni v obliki oligoprograsa pri kar 50–70 % bolnikov.

Dileme pri zdravljenju oligoprograsa. Zgodovinsko je sistemsko zdravljenje osnova zdravljenja metastatskega raka. V zadnjih dveh desetletjih je prišlo do skokovitega napredka, danes imamo na voljo poleg citostatičnega še tarčno zdravljenje in zdravljenje z imunoterapijo. Metastatsko bolezen tako zdravimo s sekvenciranjem več linij sistema zdravljenja. Vse to je pomembno prispevalo k preživetju bolnikov z metastatsko boleznijo.

Radioterapija se je v zdravljenju metastatske bolezni do nedavnega uporabljala večinoma za namene paliacije. Z opredelitvijo OMB pa je lokalno zdravljenje v tem kontekstu dobilo večji pomen, zlasti visokodozno obsevanje. Z radikalnim ablativnim lokalnim zdravljenjem lahko uničimo nastajajoče kloni na obstoječe sistemsko zdravljenje rezistentnih rakavih celic.

Z opredelitvijo OMB se spreminjajo tudi cilji zdravljenja metastatske bolezni, zlasti s poročili o možnosti dolgotrajnih zazdravitev ali morda celo ozdravitev bolnikov z manjšim obsegom metastatske bolezni.

Pri bolnikih z oligoprogresom se ponujajo tri možnosti zdravljenja: bodisi zamenjava sistema zdravljenja ali lokalno ablativno zdravljenje metastatskih lokalizacij v progresu ob nadaljevanju z obstoječim sistemskim zdravljenjem ali z zamenjavo sistema zdravljenja. V klinični praksi se tako zastavlja dilema, ali zdraviti drevo v celoti ali samo oboleli list.

Zdravljenje oligoprograsa v kliničnih raziskavah. Prospektivne klinične raziskave, ki bi podale odgovor na vprašanje najbolj optimalnega zdravljenja oligoprograsa, bi morale odgovoriti na naslednji vprašanji: ali lahko lokalno zdravljenje zmanjša potrebo po menjavi sistema zdravljenja oziroma podaljša čas do njegove menjave in ali lokalno zdravljenje oligoprograsa vpliva na preživetje teh bolnikov?

Zato je seveda razumljivo, da so prospektivne klinične raziskave kot cilje zastavile preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), celokupno preživetje (OS), čas do začetka nove linije sistema zdravljenja (angl. next line systemic therapy free interval – NEST-FS). Vprašanje menjave sistema zdravljenja ni pomembno samo za preživetje, ko lahko z zamikom naslednje linije zdravljenja dosežemo daljše celokupno preživetje. Pomembno je tudi z vidika kakovosti življenja. Včasih je menjava sistema terapije povezana z bolj toksičnim zdravljenjem.

Prve informacije o dobri učinkovitosti lokalnega zdravljenja oligoprogresa so podale retrospektivne raziskave, največ na področju NSCLC, ledvičnega raka in raka prostate, predvsem pa so te raziskave potrdile relativno varnost takšnega zdravljenja.

Prva prospektivna randomizirana raziskava faze II (CURB) je preučevala učinkovitost stereotaktičnega obsevanja (SBRT) v zdravljenju oligoprogresa (≤ 5 metastatskih lezij) pri bolnikih z metastatskim NSCLC in metastatskim rakom dojke. Izbor sistemskega zdravljenja in njegove menjave ob oligoprogresu je bil prepuščen zdravnikovi presoji. Bolniki so bili randomizirani v roko s standardnim zdravljenjem (sistemsko) ali roko s standardnim zdravljenjem (sistemsko) in SBRT metastatskih lezij v oligoprogresu. Bolniki, zdravljeni s SBRT, so imeli statistično pomembno daljše preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi s tistimi brez SBRT (mPFS 5,1 proti 2,3 meseca), vendar večinoma zaradi bolnikov z NSCLC (mPFS 10,1 proti 2,3 meseca). Pri raku dojk ta razlika ni bila statistično pomembna (4,1 proti 3,9 meseca). Odgovorov na vprašanje, zakaj je bila tako očitna razlika v preživetju med bolniki z NSCLC in rakom dojk, raziskava ni podala.

Druga prospektivna randomizirana klinična raziskava (HALT) še poteka in vključuje bolnike z NSCLC. Gre za raziskavo faze II z možnostjo prehoda v fazo III, ki bolnike z NSCLC z mutacijami EGFR ali prerazporeditvami ALK randomizira v roko, ki bo ob oligoprogresu (≤ 3 metastatske lezije) na tirozin kinazne inhibitorje (TKI) prejela SBRT in nadaljevala enako sistemsko zdravljenje, in roko, kjer bodo bolniki nadaljevali enako sistemsko zdravljenje brez SBRT. Primarni cilj raziskave je čas do progressa oziroma potrebe po menjavi sistemskega zdravljenja ali SBRT.

Preostale prospektivne nerandomizirane raziskave zdravljenja bolnikov z oligoprogresom so vključevale manjše število bolnikov. Večinoma so oligoprogres definirale kot progres v 3–5 lezijah. Najpogosteje uporabljena lokalna ablativna tehnika je bila SBRT. Večinoma v primeru oligoprogresa sistemska terapija ni bila zamenjana (tabela 1). V primerjavi s historičnimi podatki je dodatek lokalnega ablativnega zdravljenja ugodno vplival na preživetje brez napredovanja bolezni, pri raku ledvice in prostate pa je bilo takšno zdravljenje povezano z relativno dolgim časom do potrebe po zamenjavi sistemskega zdravljenja. Tudi celokupno preživetje v teh raziskavah je bilo primerljivo ali celo boljše v primerjavi s historičnimi skupinami. To je še posebno zanimivo pri ledvičnem raku, ki je dolga leta veljal za relativno radiorezistentno bolezen, pa vendar izsledki teh raziskav nakazujejo na daljše preživetje in podaljšan čas do potrebe po menjavi sistemskega zdravljenja v primeru oligoprogresa za več kot leto dni z uporabo visokodoznega obsevanja (tabela 2).

Cilji, ki so bili zastavljeni v teh raziskavah (PFS, NEST-FS), so klinično sicer zelo pomembni, prav tako zaradi hitrosti dogodkov lažje dosegljivi, vendar ni nujno, da odražajo boljše celokupno preživetje. Dokončne odgovore bodo dali rezultati randomiziranih kliničnih raziskav.

V teku so tudi prospektivne klinične raziskave zdravljenja oligoprogresa ob zdravljenju z imunoterapijo z ZKT. Poznan je tako imenovani abskopalni učinek visokih doz obsevanja, ki sproži sistemski protitumorski odgovor, ki se lahko ob zdravljenju z ZKT še ojača. Rezultati teh raziskav bodo tako morda še bolj spodbudni.

Vpliv izsledkov kliničnih raziskav na obravnavo bolnikov z oligoprogresom v vsakodnevni klinični praksi. Tudi v klinični praksi je v zadnjih letih opaziti premik v paradigmi zdravljenja bolnikov z oligoprogresom. Vse pogosteje se odločamo za dodatek zlasti visokodoznega obsevanja k sistemskemu zdravljenju. Na podlagi izsledkov kliničnih raziskav sistemskega zdravljenja v primeru oligoprogresa in ob visokodoznem obsevanju vseh metastatskih lokalizacij ne bomo zamenjali, je pa odločitev o zamenjavi treba individualizirati z upoštevanjem bolnikovih značilnosti in preferenc, hitrosti rasti in agresivnosti raka ter možnosti nadaljnjega sistemskega zdravljenja in njegove toksičnosti.

Tabela 1. Prospektivne klinične raziskave zdravljenja bolnikov z oligoprogresom

	Št. bolnikov	Tip raka	Definicija oligoprogr esa	Tip raziskave	Vrsta lokalne terapije	Primarna vrsta sistemske terapije	Sistemska terapija ob progresu
Iyengar et al	24	NSCLC	≤ 5	faza II	SBRT	KT na bazi platine	erlotinib
Weiss et al ***	25	EGFRm NSCLC	≤ 5	faza II	SBRT	erlotinib	erlotinib
Kim et al	24	mEGFR NSCLC	≤ 5	faza II	RT OP RFA	osimertinib	osimertinib
Chicas-Sett et al.	50	NSCLC melanom	≤ 5	prospektivna opazovalna	SBRT	pemrolizuma b/ nivolumab	pemrolizuma b/ nivolumab
Tsai et al. CURB	58 44	NSCLC dojka	≤ 5	randomizirana f II**	SBRT	po presoji zdravnika	po presoji zdravnika
Pezull et al.	38	mCRPC z oligoprogr esom v bezgavke	≤ 5	faza 1 – post hoc	SBRT	ADT	ADT
Berghen et al	20	mCRPC	≤ 3	faza II	SBRTOP	ADT	ADT
Cheung et al	37	ledvični rak	≤ 5	faza II	SBRT	TKI	TKI
Hannan et al.	20	ledvični rak	≤ 3	faza II	SBRT	sistemsko zdravljenje3./4. linija	enako

Opombe: KT– kemoterapija; RT – obsevanje; OP – operacija; ADT – terapija z androgeno deprivacijo; mCRPC– metastatski rak prostate, neobčutljiv na kastracijo.

Tabela 2. Prospektivne klinične raziskave zdravljenja bolnikov z oligoprogresom (nadaljevanje)

	Primarni cilj	mPFS (msec)	mOS (msec)	NEST-FS	AE(≥ 4)
lyengar et al	PFS	14,7	20,4	8	2/24 (8,3 %)
Weiss et al.	PFS	6	29	NR	0
Kim et al.	PFS PFS2	mPFS: 11.2/15.8* mPFS2: 2.3	NR	NR	0
Chicas-Sett et al.	PFS OS	14,2	37,4	NR	0
Tsai et al CURB	PFS	5,1 proti 2,3 (sign) NSCLC 10,1 proti 2,1(sign) dojka 4,1 proti 3,9	NR	NR	0
Pezulla et al	NA	2-letno PFS: 47 %	2-letno OS: 90 %	2-letno: 68 %	0
Berghen et al.	NFS	mNFS: 12	NR	mNFS: 12 5	0
Cheung et al.	PFS, NFS, OS	mPFS: 9,3	1-letno OS: 92 %	mNFS: 12,6 1-letno NFS: 53 %	0
Hannan et al.	podaljšanje NFS > 6 msec	mPFs: 8,7 msec	mOS: ni doseženo	NFS > 6 msec: 70 %	1 (gastrointestinalna)

Opombe: NR– ni poročano; PFS2– progres po progresu; NEST-FS – čas do uvedbe nove linije sistemskega zdravljenja; * mPFS v kohorti, ki je prejela osimertinib kot 1.linijo/mPFS na osimertinibu kot 2. linija zdravljenja, ** randomizacija: SABRT + standardno zdravljenje proti standardnemu zdravljenju, *** predčasno zaključena zaradi slabega vključevanja in sprememb v standardu sistemskega zdravljenja med raziskavo.

Literatura

1. Kim H, Venkatesulu BP, McMillan Mt, et al. Local therapy for oligoprogressive disease: A systematic review of prospective trials. Radiation. Int J Rad Bio Phys.ems 2022; 0:1–8.
2. Patel PH, Palma D, McDonald F et al. The dandelion dilemma revisited for oligoprogression: treat the whole lawn or weed selectively? Clin Oncol 2019; 31:824–833.
3. Heitmann J, Guckenberger M. Perspectives on oligometastasis: challenges and opportunities: J Thorac Dis 2018; 10:113–117.
4. Guckenberger M, Lievens Y, Bauma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: A european society for radiotherapy and oncology and european organisation for research and treatment of cancer consensus recommendation. Lancet Oncol 2020; 21:e18–28.
5. Tsai CJ, Yang IT, Guttmann DM, et al. Consolidative use of radiotherapy to block (CURB) oligoprogression : Interim analysis of first randomised study of stereotactic radiotherapy in patient with oligoprogressive metastatic cancer of the lung and breast. Int J Radiol Oncol Biol Phys 2021; 111:1325–1326.

Oligometastatski rak pljuč

Oligometastatic lung cancer

Staša Jelerčič, dr. med.

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

Izvleček. Oligometastatski rak pljuč je v zadnjih desetletjih prepoznan kot posebna klinična entiteta, trenutno definirana z omejenim številom oddaljenih zasevkov, pri kateri radikalno lokalno zdravljenje lahko izboljša prognozo bolnikov. Retrospektivne in manjše randomizirane raziskave so nakazale učinkovitost in varnost lokalnih ablativnih zdravljenj v kombinaciji z različnimi sistemskimi zdravljenji. Zaradi heterogenosti v številu, lokaciji in biologiji zasevkov ter različnimi možnostmi lokalnih zdravljenj za zdaj odločitev o strategiji multimodalnega pristopa sprejme multidisciplinarni tim za vsakega posameznega bolnika.

Ključne besede: Nedrobnocelični rak pljuč, oligometastatska bolezen, stereotaktično obsevanje

Abstract. In last decades, oligometastatic lung cancer has been recognized as a unique clinical entity with limited number of metastases, where aggressive local treatment can improve patients' prognosis. Smaller randomized and retrospective studies have demonstrated the efficacy and safety of local ablative approaches alongside systemic treatment. Due to heterogeneity of number, localisation, biologic features and different possibilities of ablative treatments of oligometastases, current multimodal treatment strategy is decided individually for every patient on multidisciplinary tumor board.

Keywords: Non-small cell lung cancer, Oligometastases, Stereotactic body radiation therapy

Nedrobnocelični rak pljuč (NRP) je vodilni vzrok smrti zaradi raka tako v svetu kot v Sloveniji, čemur botruje dejstvo, da ima več kot polovica bolnikov z novoodkritim rakom že razsejano bolezen. Že zadnja revizija klasifikacije raka pljuč TNM iz leta 2016, ki je v analizo vključila skoraj sto tisoč bolnikov v različnih stadijih, je ugotavljala, da imajo bolniki z razsejano boleznijo različno prognozo glede na število in lokacijo oddaljenih zasevkov. Osma klasifikacija TNM je tako definirala stadij z enim oddaljenim zasevkom v enem organu (M1b) kot posebno entiteto z boljšo prognozo v primerjavi s stadijem z več zasevki (M1c), kar pripisujejo najverjetneje napredku slikovnodiaagnostičnih preiskav ter uporabi lokalnih ablativnih zdravljenj (LAZ).

Tako imenovani koncept oligometastatske maligne bolezni je bil v zadnjih letih vpeljan kot prehodno stanje med lokalizirano in sistemsko boleznijo, kjer radikalno LAZ lahko pomeni dolgotrajno zazdravitev ali zelo redko celo ozdravitev. Evropsko ter ameriško združenje radioterapevtov sta v skupnem dokumentu (priporočila ESTRO-ASTRO) definirala oligometastatsko bolezen takrat, ko je izhodno prisotnih 1–5 zasevkov, če jih lahko varno radikalno zdravimo. Podobno je mednarodno združenje raziskovalcev pljučnega raka (IASLC) opredelilo sinhroni oligometastatski rak pljuč (ORP) kot omejeno metastatsko bolezen, ko s slikovnimi preiskavami (PET/CT, MR ali CT glave) potrdimo največ 5 zasevkov v 3 različnih organih, ki jih lahko zdravimo z radikalnim namenom in sprejemljivimi neželenimi učinki. Histološki tip tumorja, genomske značilnosti ali metoda lokalnega zdravljenja, ki bi sicer prav tako lahko vplivali na potek bolezni, v definiciji (za zdaj) niso upoštevane.

Podatkov o pogostosti ORP ni veliko, a raziskave nakazujejo, da ima približno 25–50 % bolnikov z metastatsko boleznijo omejeno število zasevkov, tako imenovani sinhroni ORP. Metahrono obliko ORP, ko se omejeno število metastaz pojavi vsaj 6 mesecev po diagnozi raka pljuč, pa ocenjujejo pri 50–60 %. Najpogostejša mesta, kjer se pojavljajo zasevki, so možgani, kontralateralna pljuča, nadledvični žlezi, kosti in jetra.

Zaradi odsotnosti izsledkov randomiziranih raziskav faze III, ki bi nedvomno potrdile korist LAZ pri ORP, mednarodne smernice svetujejo vključitev bolnikov v potekajoče raziskave, če je to možno. V praksi pa se dodatek LAZ, navadno minimalno invazivno operativno zdravljenje, stereotaktično obsevanje (SBRT) ali manj pogosto radiofrekvenčna ablacija, že uporablja komplementarno s sistemskim načinom zdravljenja. V zadnjih dveh desetletjih je namreč kar nekaj manjših prospektivnih in tudi randomiziranih študij faze II potrdilo korist LAZ za čas do progressa kot tudi celokupno preživetje. Zaradi heterogenosti v številu, lokaciji in biologiji

metastaz ter različnih možnosti LAZ za zdaj odločitev o zdravljenju sprejme multidisciplinarni tim za vsakega posameznega bolnika.

Ključno nerazrešeno vprašanje pri obravnavi bolnikov s sinhronim ORP je, kako oziroma kdaj časovno umestiti LAZ glede na sistemsko zdravljenje, bodisi citotoksično kemoterapijo, tarčno zdravljenje bodisi imunoterapijo. Prva možnost je umestiti LAZ na začetek zdravljenja, pred uvedbo sistema zdravljenja ali sočasno z njim (ang. upfront). Prednost takega pristopa je potencialna preprečitev nastanka agresivnejših subklonov malignih celic v oligometastazah, ki bi nastali kljub sistemskemu zdravljenju. Randomizirana raziskava SINDAS je bila prva raziskava faze III, ki je vključevala le bolnike z oligometastatskim EGFR-mutiranim rakom pljuč, ki so bili v raziskovalni roki zdravljeni s takojšnjim obsevanjem primarnega tumorja in zasevkov in nato s tarčno terapijo s tirozin-kinaznim inhibitorjem (TKI) prve generacije (erlotinib, gefitinib), v standardni roki pa samo s TKI. Rezultati kažejo, da je kombinirano zdravljenje povezano z izboljšanim čas do progressa (mediano 20,2 proti 12,5 meseca) in celokupnim preživetjem (mediano 25,5 proti 17,4 meseca) brez povečanega tveganja neželenih učinkov. Vprašanje, ali je taka strategija ustrezna tudi pri učinkovitejših TKI naslednjih generacij (osimertinib) oziroma pri bolnikih z možganskimi zasevki (ki niso bili vključeni v študijo SINDAS), bodo delno odgovorile potekajoče raziskave faze II. Raziskava NORTHSTAR bo poskušala opredeliti vlogo LAZ pri oligometastatskih bolnikih, zdravljenih z osimertinibom, raziskava OUTRUN pa vlogo dodatka stereotaktične radiokirurgije (SRS) zasevkov v centralnem živčevju.

Druga možnost umestitve LAZ je po določenem časovnem intervalu sistema zdravljenja za ORP, tako imenovano konsolidacijsko LAZ. Prednost take strategije je predvsem v tem, da dovoljuje oceno odgovora na sistemsko zdravljenje in s tem izključi bolnike s tumorji, ki niso odzivni na sistemsko zdravljenje. Izpeljani sta bili dve randomizirani raziskavi faze II, ki sta bili sicer predčasno končani, zato so vključili manj kot 50 bolnikov z ORP. Gomez s sod. je vključil bolnike z ORP z največ 3 zasevki po indukcijskem sistemskem zdravljenju (kemoterapijo ali TKI), ki so bili v raziskovalni roki zdravljeni z LAZ (operacija in/ali obsevanje), sicer pa z vzdrževalno terapijo ali opazovanjem. Bolniki z dodatkom konsolidacijskega LAZ so imeli tako daljši čas do progressa (14,2 proti 4,4 meseca) kot tudi celokupno preživetje (41,2 proti 17 meseca) v primerjavi s kontrolno skupino. Podobno korist je pokazala tudi raziskava Iyengarja s sod., ki je sicer vključevala bolnike brez onkogenih tarč ter je za LAZ dovoljevala zgolj SBRT. Zaradi majhnega števila vključenih bolnikov, majhnega deleža tumorjev z onkogenimi tarčami in dejstva, da sta bili raziskavi zastavljeni pred uveljavitvijo imunoterapije v zdravljenju metastatskega raka pljuč, njunih rezultatov ni mogoče ekstrapolirati na današnji standard zdravljenja. Veliko si obetamo od rezultatov ameriške multicentrične raziskave NRG LU002 faze II/III, ki vključuje bolnike z ORP po uvodnem sistemskem zdravljenju glede na smernice (kemoterapija, tarčna terapija, imunoterapija oziroma kombinacije) in primerja dodatek različnih oblik LAZ k standardnim vzdrževalnim sistemskim zdravljenjem. Žal je edina predvidena raziskava faze III SARON zaradi težav z vključevanjem spremenjena v fazo II, randomizira pa ravno tako bolnike s standardnim sistemskim zdravljenjem in bolnike, ki poleg tega prejmejo še obsevanje vseh znanih metastatskih mest.

Odprto vprašanje ostaja tudi vloga imunoterapije pri zdravljenju bolnikov z ORP, saj večina izsledkov njene dobrobiti izhaja bodisi iz raziskav bolnikov v stadiju III bodisi bolnikov s polimetastatsko boleznijo. Po uveljavitvi imunoterapije kot vzdrževalnega zdravljenja po kemoradioterapiji bolnikov z NRP stadija III se podoben pristop ponuja tudi pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo. Nemška retrospektivna analiza bolnikov, zdravljenih v programu sočutne uporabe vzdrževalnega durvalumaba, je pokazala, da je imelo 5 % bolnikov oligometastatsko bolezen (IVA in IVB) ter da je pri radikalnem lokalnem zdravljenju njihovo preživetje podobno kot pri bolnikih z nemetastatsko boleznijo. Učinkovitost LAZ in imunoterapije je v raziskavi faze II prospektivno raziskaval Bauml s sod., ki je vključil bolnike s sinhronim ali metahronim ORP, zdravljene z LAZ ter nato vzdrževalnim pembrolizumabom. V primerjavi s historično kontrolo so imeli tako zdravljeni bolniki signifikantno daljši čas do progressa (srednji čas 19 mesecev) ter impresivno enoletno celokupno preživetje v 90 %.

Pomembna skupina bolnikov z NRP v vsakdanji klinični praksi so tisti z oligoprogresivno boleznijo. Pri bolnikih z oligoprogresom v centralnem živčnem sistemu (CŽS) imamo dovolj trdne dokaze glede koristi LAZ (operacija in/ali stereotaktična radiokirurgija – SRS) na preživetje, zato je uporaba omenjenih metod že dalj časa priporočena v mednarodnih smernicah. Pri bolnikih z oligoprogresom zunaj CŽS pa dodatek SBRT na mesta

oligoprograsa preučuje raziskava CURB, randomizirana raziskava faze II Tsai s sod., ki je poleg bolnikov z metastatskim NRP vključevala tudi bolnice z metastatskim rakom dojke. V vmesni analizi so avtorji že poročali, da dodatek SBRT ob oligoprograsu signifikantno podaljša čas do nadaljnjega progressa pri bolnikih z NRP, ne pa pri bolnicah z rakom dojke. Nakazuje se torej, da uporaba SBRT lahko prepreči razrast na sistemsko terapijo rezistentnih klonov v metastazah NRP ter posledično odloži menjavo sistemske terapije na kasnejše obdobje.

Že zdaj je jasno, da tudi izsledki omenjenih in drugih potekajočih raziskav, ki so v večini faze II, ne bodo dali vseh odgovorov na vprašanja glede obravnave bolnikov z ORP. Ravno zato je pomembno, da je čim več bolnikov vključenih v velike mednarodne prospektivne registre (na primer EORTC/EORTC-RP-1822 E2-RADlatE [Oli-goCare]), ki bodo lahko na večjem številu bolnikov poskušali opredeliti najboljše vzorce oskrbe in ugotoviti dejavnike, ki bi lahko vplivali na bolnikovo obravnavo in uspeh zdravljenja.

Literatura

1. Dingemans AMC, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non–Small Cell Lung Cancer—A Consensus Report. *J Thor Oncol* 2019; 12: 2109–2119.
2. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An Individual Patient Data Meta-Analysis of Outcomes and Prognostic Factors after Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer, Clin Lung Cancer* 2014; 15: 346–355.
3. Tjong MC, Louie AV, Iyengar P, et al. Local ablative therapies in oligometastatic NSCLC-upfront or outback?—a narrative review. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10(7):3446–3456.
4. Gomez DR, Tang C, Zhang J, 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; 37:1558–1565.
5. Bauml JM, Mick R, Ciunci C, et al. Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non–Small Cell Lung Cancer. A Phase 2 Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5:1283–1290.
6. Tsai CJ, Yang JT, Guttman 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;111:1325–1326.

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.

Oligometastatski rak prostate

Oligometastatic prostate cancer

doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

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

Izvleček. Oligometastatski rak prostate je heterogena bolezen. Lokalno obsevanje prostate pri izbranih bolnikih s sinhronim oligometastatskim rakom podaljša celokupno preživetje. Uporaba ablativnega obsevanja za zdravljenje metastaz pri hormonsko občutljivem raku prostate podaljša čas do progressa. Uporaba ablativnega obsevanja ob oligoprogresu proti kastraciji odpornega raka prostate je ob pomanjkanju dokazov individualna.

Ključne besede: Oligometastatski rak prostate, sinhrona, metahrona oligoponovitev, metastatski hormonsko občutljiv rak prostate, ablativna radioterapija, zdravljenje, usmerjeno v metastaze

Abstract. Oligometastatic prostate cancer is a heterogenous disease. Radiotherapy of the prostate in synchronous oligometastatic cancer improves overall survival in selected patients. Ablative radiotherapy for metastases in hormone sensitive oligometastatic prostate cancer is associated with prolonged time to progression. Due to the insufficient evidence, the use of ablative radiotherapy in castration resistant oligoprogressive prostate cancer is individualised.

Keywords: Oligometastatic prostate cancer, Synchronous, Metachronous oligorecurrence, Metastatic hormone sensitive prostate cancer, Ablative radiotherapy, Metastases-directed therapy

Za oligometastatsko bolezen (OMB) nimamo enotne definicije. Večina se strinja, da je oligometastatski rak prostate bolezen z majhnim bremenom, z največ petimi zasevki, ki jih je mogoče zdraviti z radikalno ablativno terapijo (definicija European Society for Radiotherapy & Oncology-Advisory Committee for Radiation Oncology Practice – ESTRO-ASTRO iz leta 2020). Nekateri sem uvrščajo tudi bolnike z jetrnimi zasevki. Preiskave igrajo ključno vlogo pri postavitvi diagnoze. Poleg standardnih preiskav, CT prsnega koša in trebuha, MR, scintigrafije skeleta in PET-CT, v ospredje prihaja PSMA PET-CT. V primerjavi s klasičnimi preiskavami je to občutljivejša metoda za potrditev metastaz v bezgavkah in kosteh. Občutljivost in specifičnost ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT za metastaze v bezgavkah je 75- in 99-odstotna. Ob ponovitvi bolezni je tudi pri nizkih vrednostih PSA > 0,2 ng/ml in 0,2–0,5 ng/ml, občutljivost 33- in 45-odstotna.

V preteklosti je bila steber zdravljenja hormonsko občutljivega (oligo)metastatskega raka prostate (mHORP) hormonska terapija, ki je temeljila na odtegnitvi androgenov (angl. *androgen deprivation therapy* – ADT). Zdaj pa zdravljenje poleg ADT vključuje še intenzivno sistemsko zdravljenje in zdravljenje metastaz (angl. *metastases-directed therapy* – MDT) z ablativno radioterapijo ali kirurgijo.

Daleč največ raziskav s področja oligometastatskega raka prostate je s področja novonastale OMB, metahrone oligoponovitve po že izpeljanem lokalnem zdravljenju z operacijo ali obsevanjem. S področja sinhrono OMB ni nobene randomizirane raziskave, na voljo pa so posamezne retrospektivne raziskave. Zelo redke so raziskave s področja oligoprogressa proti kastraciji odpornega raka prostate (mKORP). Najvišjo stopnjo dokaza (IA) imamo za obsevanje prostate pri novonastali OMB. V raziskavi STAMPEDE so dokazali izboljšanje celokupnega preživetja in preživetja brez ponovitve bolezni v skupini z majhnim bremenom bolezni po definiciji CHARTED (glej opombe k tabeli 1). Za zdravljenje metastaz z ablativno radioterapijo so dokazi nižje stopnje, rezultatov randomiziranih raziskav faze III ni ali te še potekajo. Nekatero najpomembnejše raziskave pri oligometastatskem raku prostate in njihove značilnosti so prikazane v tabeli 1.

Tabela 1. Najpomembnejše raziskave pri oligometastatskem raku prostate

	N (število bolnikov)	Faza raziskave	Diagnostične preiskave	Število metastaz	Raziskovalne roke	Cilj raziskave	Stranski učinki
STOMP <i>metahrona oligoponovitev</i>	62	II	Choline-PET	≤ 3 ekstra- kranialne metastaze	<ul style="list-style-type: none"> opazovanje kirurgija 30 Gy/3 fr. 	<ul style="list-style-type: none"> srednje preživetje brez ADT: 13 m proti 21 m 5l preživetje brez ADT: 8 % proti 34 % 	brez ≥ G2 (po 3 l)
ORIOLE <i>metahrona oligoponovitev</i>	54	II	¹⁸ F-DCFPyL-PET	1–3 kosti, mehka tkiva, (≤ 5 cm ³ in < 250 cm ³)	<ul style="list-style-type: none"> opazovanje 19,5-48 Gy/3-5 fr. 	<ul style="list-style-type: none"> progres po 6m: 61 % proti 19% 	5 % G2 po 6 m
SABR-COMET <i>»pan-cancer study«</i>	99	II	CT, MR, PET	različni raki 1–5 (tudi visceralne)	<ul style="list-style-type: none"> 8 Gy/1 fr. do 30 Gy/10 fr. 16-20 Gy/1 fr., 54 Gy/3 fr., 60 Gy/12 fr. 	<ul style="list-style-type: none"> 5l celokupno preživetje 17,7 % proti 42,3 % srednje preživetje 28 m proti 50 m 	G2–5 brez razlik
STOPCAP	2126	metaanaliza mHORP (PEACE-1, HORRAD, STAMPEDE)		< 5 in ≥ 5 metastaz		<ul style="list-style-type: none"> brez razlik v celokupnem preživetju, preživetju brez progressa po 3 l 10 % boljše preživetje brez progressa in za 7 % boljše preživetje pri < 5 kostnih metastaz 	
HORRAD <i>RT prostate (sinhrona OMB)</i>	432		scintigrafija	kostne metastaze (67 % ≥ 5)	<ul style="list-style-type: none"> ADT³ ADT + RT prostate 70 Gy/35 fr. in 57,76 Gy/19 fr. 	<ul style="list-style-type: none"> brez razlik v preživetju 	
STAMPEDE <i>RT prostate (sinhrona OMB)</i>	2061	III	Scintigrafija, CT, MR	CHAARTED definicija: bolezen z velikim /majhnim bremenom ¹	<ul style="list-style-type: none"> roka H SOC (ADT ± doce) RT prostate 55 Gy/22 fr. in 36 Gy/6 fr. 	<ul style="list-style-type: none"> boljše celokupno preživetje in preživetje brez ponovitve pri majhnem bremenu bolezni (stopnja dokaza IA) 	G3–4 v RT roki 4–5 %
PEACE V-STORM* <i>(metahrona oligoponovitev v medeničnih bezgavkah)</i>	145	II mHORP	PET (PSMA, holin, 18F-fluciclovlin)	≤ 5 metastaz v bezgavkah medenice, pod bifurkacijo aorte	<ul style="list-style-type: none"> sLND ali SBRT bezgavke 30 Gy/ fr. + 6 m ADT sLND ali SIB na bezgavko (65 Gy/25 fr.) + RT medeničnih bezgavk (45 Gy/25 fr.) + 6 m ADT 	<ul style="list-style-type: none"> prim. cilj: preživetje brez metastaz sek. cilj: preživetje brez progressa, celokupno preživetje, akutni in pozni stranski učinki 	
PLATON* <i>(sinhrona OMB, metahrona oligoponovitev)</i>	410	III mHORP	CT, MR, scintigrafija, PET	≤ 5 (≤ 3 neskeletne metastaze)	<ul style="list-style-type: none"> SOC: lokalno in sistemsko zdravljenje SOC + ablativna kirurgija ali radioterapija metastaz 	<ul style="list-style-type: none"> prim. cilj: preživetje brez progressa sek. cilj: radiološki progres, celokupno preživetje, stranski učinki, kvaliteta življenja (EORTC QLQ-C30) 	
VA STARPORT* <i>(metahrona oligoponovitev)</i>	464	II/III mHORP	PET (PSMA; holin, 18F-fluciclovlin)	1-5	<ul style="list-style-type: none"> SOC: standardno sistemsko zdravljenje SOC + PET usmerjena ablativna kirurgija ali radioterapija 	<ul style="list-style-type: none"> prim. cilj: preživetje brez nastanka HORP sek. cilj: preživetje brez progressa, celokupno preživetje, akutni in pozni stranski učinki, kvaliteta življenja (EORTC QLQ-C30) 	

* Raziskave še potekajo, rezultati še niso znani.

Opombe: OMB – oligometastatska bolezen; ¹CHAARTED – definicija bolezni z velikim bremenom: visceralne metastaze in/ali ≥ 4 kostne, od tega vsaj ena izven vretenc ali kosti medenice; mHORP – metastatski, hormonsko občutljiv rak prostate; ADT – zdravljenje z odtegnitvijo androgenov (angl. *Androgen Deprivation Therapy*); SOC – standardno zdravljenje (angl. *Standard Of Care*); sLND – reševalna odstranitev bezgavk (angl. *salvage Lymph Node Dissection*), m – meseci, l – leta.

Zaradi poenotenja zdravljenja OMB prostate ob pomanjkanju dokazov in naraščajoči uporabi MDT so nedavno izšla priporočila ukrepanja ESTRO-ACROP. Pri oblikovanju priporočil je sodelovalo 25 strokovnjakov, ki so odgovarjali na 41 trditev po delphski metodi. Več kot 80-odstotno soglasje so dosegli pri 11 trditvah, ki so jih obravnavali v treh krogih. Te trditve so sledeče (v oklepaju je naveden odstotek soglasja v posameznem krogu, dokler ni bilo doseženo soglasje 80 % ali več):

- starost bolnika ni pomembna za MDT (88 %)
- število metastaz (do 5) je pomemben kriterij pri odločitvi za MDT (68 %, 80 %, 80 %)
- MDT se priporoča pri novonastali OMB, sinhroni OMB in metahroni oligoponovitvi (68 %, 88 %)
- MDT se priporoča za metastaze v bezgavkah, kosteh, za visceralne zasevke pa samo pri izbranih bolnikih (56 %, 76 %, 88 %)
- odločitev za MDT sloni na PSMA PET-CT (64 %, 80 %, 88 %)

Večina (72 %) se je strinjala (brez doseženega soglasja), da kopičenje v kosteh brez radiološkega substrata ni dovoljšen pogoj za MDT
- v primeru lezij s sumom na metastaze se biopsija priporoča v izjemnih primerih (84 %)
- priporočena preiskava pri mHORP sinhroni OMB brez lokalnega zdravljenja je PSMA PET-CT (60 %, 84 %)
- pri mKORP oligoprogresu brez visceralnih metastaz se priporoča MDT brez zamenjave sistemskega zdravljenja (56 %, 76 %, 84 %)
- tarčni volumen pri obsevanju vretenc je tumorska lezija (GTV) in vretence (CTV) (60 %, 76 %, 84 %)
- priporoča se pokritost tarčnega volumna z 80 % izodozo (72 %, 87 %)
- pri oligoponovitvi so dodatne preiskave za izključitev lokalne ponovitve po obsevanju indicirane samo ob sumu na lokalno ponovitev (58 %, 72 %, 88 %).

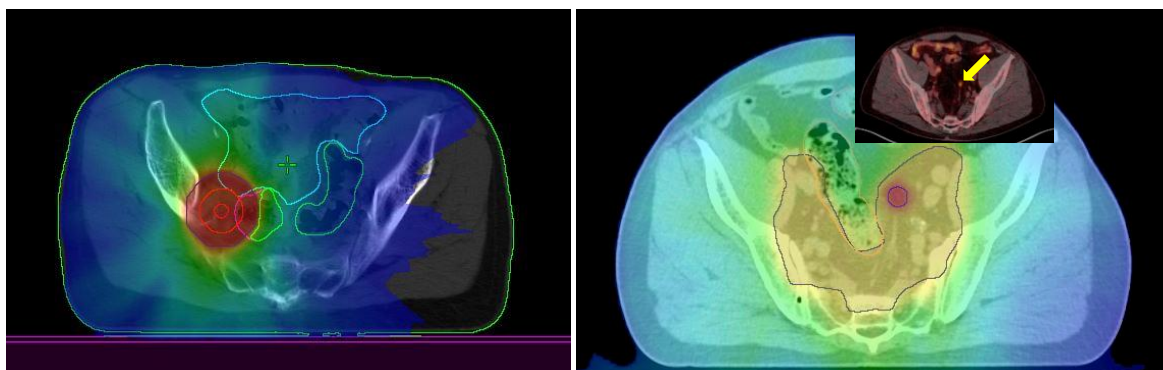
Ablativno radioterapijo pri OMB prostate lahko glede na mesto obsevanja razdelimo v tri skupine:

- obsevanje prostate pri sinhroni OMB
- obsevanje oligoponovitve v bezgavkah z/brez elektivnega obsevanja bezgavčnih lož
- obsevanje oligoponovitve v vretencih in kosteh zunaj hrbtenice

Za obsevanje visceralnih zasevkov z ablativno radioterapijo za zdaj ni dovolj podatkov. Opisani pa so posamezni primeri dolgotrajne remisije po obsevanju jetrnega zasevka. Za lokalno obsevanje prostate se priporoča obsevalni režim po STAMPEDE (priporočila NCCN, EAU, ESMO), uporabljajo pa se tudi drugi režimi (CHHiP). Doza pri elektivnem obsevanju bezgavčnih lož je običajno 45–50 Gy/25 frakcij s simultanim integriranim dodatkom doze (SIB) 2,2–2,5 Gy na metastatsko bezgavko, v raziskavi OLIGOPELVIS GETUG P07 54 Gy/30 frakcij s SIB 2,2 Gy ali pa SBRT 30 Gy/3 frakcije in 35 Gy/5 frakcij. Za oligoponovitev v vretencih in kosteh se priporoča SBRT 35 Gy/5 frakcij ali 30 Gy/3 frakcije, lahko s SIB v 3–5 frakcijah.

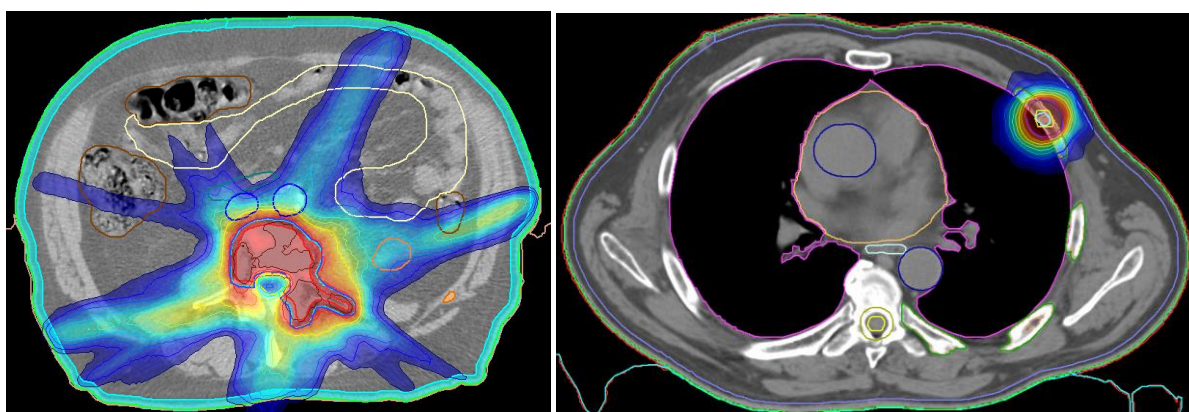
Še vedno ostajajo odprta številna vprašanja:

- Ali je možna ozdravitev OMB?
- Kakšno je zgornje število zasevkov, ki jih je še smiselno zdraviti z ablativno radioterapijo?
- Ali sem spadajo tudi bolniki z visceralnimi zasevki?
- Kakšna kombinacija zdravljenja je najbolj optimalna?
- Kakšno naj bo trajanje hormonskega zdravljenja, ali se lahko odloži, prekine, kdaj ga je smiselno uvesti?
- Kako interpretirati spremembe, potrjene s PSMA PET-CT, brez korelacije s CT?



Slika 1. Primer obsevanja bezgavk z ablativno radioterapijo.

Izolirano obsevanje bezgavke (levo). Obsevanje bezgavčnih lož z dodatkom doze (SIB) na pozitivno bezgavko po PSMA PET-CT (desno).



Slika 2. Ablativno zdravljenje metastaz.

Kombinirano ablativno zdravljenje zasevka v L3 z operacijo in obsevanjem do TD = 30 Gy/3 frakcije (levo). Obsevanje rebra, 35 Gy/5 frakcij (desno).

Literatura

1. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:2353–66.
2. 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;148:157–66.
3. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), De Santis M et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines 2022. Prostate cancer treatment (Internet). Cited 23. 10. 2022.
4. Schaeffer EM, Srinivas S, An Y, Barocas D, Bitting R, Bryce A et al. NCCN Guidelines Version 1.2023 Prostate Cancer (Internet). cited 23. 10. 2022.
5. Zilli T, Achard V, Dal Pra A, Schmidt-Hegemann N, Jereczek-Fossa BA, Lancia A, et al. Recommendations for radiation therapy in oligometastatic prostate cancer: An ESTRO-ACROP Delphi consensus. *Radiother Oncol* 2022 2022;176:199–207.

Oligometastatski rak ledvic

Oligometastatic kidney cancer

asist. dr. Marina Mencinger, dr. med.

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

Izvleček. Oligometastatska bolezen raka ledvic ni definirana. Pri razsejani bolezni z majhnim bremenom in indolentnim potekom se dopušča aktivno sledenje. Glavni cilj lokalnega zdravljenja je odlog toksičnosti sistemskega zdravljenja. V prispevku smo opisali dva modela uporabe lokalnega zdravljenja, a niti pri prvem (lokalno ablativno zdravljenje) niti pri drugem (lokalno ablativno zdravljenje v kombinaciji s sistemskimi zdravili) verjetna klinična dobrobit ni podprta z izsledki randomizirane prospektivne raziskave faze III. Oligometastatski rak ledvic zahteva multidisciplinarni pristop. Upoštevamo breme bolezni, biologijo bolezni, histološki podtip, odgovor na predhodno sistemsko zdravljenje, mesto zasevkov in prognostično skupino.

Ključne besede: Oligometastatska bolezen, ledvični rak, prognostična skupina, metastazektomija, zaviralci VEGF, zaviralci imunskih kontrolnih točk

Abstract. Oligometastatic kidney cancer is not defined. An active follow-up can be considered in certain cases with indolent disease course. The main goal of local treatment is to postpone the toxicity of systemic therapy. In this article, we comment on two models of local treatment, but neither the first (local ablative treatment alone) nor the second model (local ablative treatment in combination with systemic drugs) have real evidence for clinical benefit that would be supported by randomised phase III studies. A decision for local treatment should be multidisciplinary and depends on disease burden, histological subtype, disease biology, response to previous systemic treatment, site of metastasis and prognostic group.

Keywords: Oligometastatic disease, Renal cell carcinoma, Prognostic group, Metastasectomy, VEGF inhibitors, Immune check point inhibitors

Rak ledvic se po radikalnem kirurškem zdravljenju ponovi pri polovici bolnikov. Primarno razsejanih je 25–30 %. Spada med redkejše rake, saj je teh približno 3,8 % vseh primerov raka.

Najpogostejši histološki podtip raka ledvic je svetlocelični (70 %), po pogostosti sledijo papilarni tip I in II, kromofobni, sarkomatoidni, translokacijski in karcinom ledvičnih zbiralc. Histološki podtipi se med seboj razlikujejo po kliničnem poteku ter občutljivosti na sistemska zdravila. Podrobna genomska analiza treh najpogostejših histoloških podtipov je razkrila specifične genomske alteracije, značilne za posamezni podtip.

Rak ledvic najpogosteje zaseva v pljuča, bezgavke, kosti, jetra, nadledvičnico in osrednje živčevje. Zasevki so heterogeni, metastaziranje poteka po principu razvejenega drevesa. Kljub hitremu razvoju slikovnih metod mikroskopske metastatske bolezni še ne znamo zaznati.

Oligometastatska bolezen pri raku ledvic ni definirana.

Indolentni potek razširjene bolezni lahko določimo z vrsto slikovnih raziskav. Tudi tu prave definicije ne poznamo. Ob majhnem bremenu in indolentnem poteku se po klinični presoji lahko odločimo za aktivno sledenje ne glede na to, ali gre za sinhrono ali metahrono zasevke. Ugotovljeno je bilo, da pri do 6 % bolnikov bolezen ponikne spontano.

S kriteriji International metastatic RCC database consortium (IMDC) ocenimo prognozo razsejanega ledvičnega karcinoma ob prejemanju tarčnih zdravil. Ti vključujejo biokemične/laboratorijske vrednosti, čas do razsoja ter stanje zmogljivosti

Glavni cilj lokalnega zdravljenja je odlog toksičnosti sistemskega zdravljenja. Tak pristop je priporočen predvsem pri prognostično ugodni skupini z indolentnim potekom. Trenutno se je mogoče nasloniti le na

podatke retrospektivnih serij. Metaanaliza 56 retrospektivnih raziskav na bolnikih z oligometastatsko boleznijo in kirurško intervencijo je pokazala dolgo pričakovano preživetje. Zavedati se je treba, da gre že za vnaprej izbrane bolnike z odlično prognozo.

Odgovora na vprašanje, ali pri indolentnem poteku zgolj opazovanje prinaša enako klinično dobrobit kot kirurška metastazektomija ali uporaba drugih ablativnih metod, pravzaprav nimamo.

Razsejano bolezen praviloma zdravimo sistemsko z zaviralci tirozinskih kinaz (ZTK), ki delujejo na receptorje VEGF in mTOR, ter zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT). Kombinacija dveh ZIKT je vlila optimizem bolnikom s srednje in prognostično manj ugodnim razsejanim rakom ledvic, saj omogoča dolgotrajne remisije in dolgo preživetje. V prvem redu zdravljenja je kombinacija ZTK in ZIKT pokazala izboljšanje preživetja v primerjavi s standardnim sunitinibom v vseh prognostičnih skupinah.

Citoreduktivna nefrektomija je glede na post hoc analizo prospektive faze III raziskave CARMENA smiselna zgolj pri bolnikih z razsejanim ledvičnim karcinomom z največ enim kriterijem IMDC. V tej raziskavi je omenjena skupina bolnikov po nefrektomiji ob zdravljenju s sunitinibom imela daljše preživetje kot skupina, ki je prejela zgolj sunitinib (31,4 proti 25,2 m).

Vloga citoreduktivne kirurgije pri srednji prognostični skupini je manj poznana. Pragmatičen pristop bi bil primarno oceniti občutljivost na sistemska zdravila ter nato ob ugodnem odzivu na sistemsko zdravljenje nadaljevati s kirurškim. Tak pristop je imela raziskava SURTIME faze II, ki je potrdila podaljšano preživetje pri bolnikih, ki so prejeli sunitinib pred kirurškim posegom.

Kombinacije sistemskih zdravil so se izkazale kot zelo uspešne pri obvladovanju tumorskega bremena kot tudi pri vzdrževanju dolgotrajne remisije bolezni. Nestrpnost čakamo rezultate kontroliranih kliničnih raziskav, ki preučujejo vlogo citoreduktivne nefrektomije v obdobju ZIKT. To podpirajo retrospektivne raziskave, ki poročajo o podaljšanem preživetju pri uporabi multimodalnega zdravljenja.

Ko razsojamo o lokalnem ablativnem zdravljenju razsejane bolezni, bi praviloma morali upoštevati tudi histološki podtip tumorja. Metaanaliza retrospektivnih raziskav na papilarnih karcinomih ledvice je pokazala, da je metastazektomija povezana s podaljšanim preživetjem tudi pri bolnikih z razsejanim papilarnim karcinomom tipa 2.

Ne samo breme bolezni, indolentni potek ter histološki podtip, pod drobnogled moramo vzeti tudi mikrookolje v posameznih organih. Zasevki v trebušni slinavki imajo na splošno dobro prognozo, zato metastazektomija tu ni priporočljiva, saj je lahko povezana z usodnimi zapleti, ki prevladajo nad možno dobrobitjo lokalnega zdravljenja.

V randomizirani prospektivni raziskavi faze III Keynote 564 so preučevali učinkovitost dopolnilnega zdravljenja s pembrolizumabom po resekciji primarnega svetloceličnega karcinoma. Vključili so manjše število bolnikov s sinhronimi zasevki, ki so bili dostopni kirurški resekciji. Primarni cilj, to je odlog do napredovanja bolezni ali smrti po opazovalnem času 24 mesecev, je bil statistično daljši v skupini, ki je prejela dopolnilno zdravljenje s pembrolizumabom. Zasevke so kirurško resecirali sočasno ob nefrektomiji ali v obdobju enega leta po odstranitvi primarnega tumorja. Srednji čas do napredovanja še ni bil dosežen. Zgolj 29 (5,8 %) bolnikov je imelo oddaljene resektabilne zasevke, zato moramo biti zadržani do teh izsledkov, čeprav je podanaliza te podskupine pokazala prednost pembrolizumaba v času do napredovanja bolezni. Dejansko pa tem bolnikom ne odložimo sistemskega zdravljenja, saj ga prejmejo postoperativno.

Komentirali smo dva modela uporabe lokalnega zdravljenja, a niti prvi (lokalno ablativno zdravljenje kot unimodalno zdravljenje ob indolentnem poteku) niti drugi (lokalno ablativno zdravljenje v kombinaciji s sistemskimi zdravili) nimata pravih dokazov o možni klinični dobrobiti, ki bi bili podprti z randomizirano prospektivno raziskavo faze III.

Kombinacija učinkovitega sistemskega zdravljenja ter lokalnega zdravljenja verjetno prinaša največjo klinično dobrobit bolnikom srednje prognostične skupine. Izziv bo določiti ciljno podskupino, ki ji bo ta multimodalni pristop najbolj koristil.

Literatura

1. Bex, A. et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cyto-reductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 5, 164–170 (2019).
2. Hall, M. E. et al. Association between cyto-reductive nephrectomy and survival among patients with metastatic renal cell carcinoma receiving modern therapies: a systematic review and meta-analysis examining effect modification according to systemic therapy approach. *Cancer Causes Control* 32, 675–680 (2021).
3. Choueiri, T. K. et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 385, 683–694 (2021).
4. Dabestani, S. et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet. Oncol.* 15, e549–e561 (2014).
5. Motzer, R. J. et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 20, 71–90 (2022).

Kolorektalni rak

Colorectal carcinoma

Peter Korošec, dr. med.

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

Izvleček. Kolorektalni raki so skupina rakov, ki najpogosteje zasevajo v jetra, pljuča in kosti. Pri oligometastatskih kolorektalnih rakih je zdravljenje s stereotaktično radioterapijo (SBRT) v zadnjih letih postalo ena pomembnejših možnosti lokalnega ablativnega zdravljenja, ki izboljšuje tako lokalno kontrolo, preživetje brez bolezni kot tudi celokupno preživetje. Večina dokazov do zdaj sicer temelji na retrospektivnih analizah in prospektivnih študijah faze I in II. Najpogosteje obsevamo metastaze v jetrih in pljučih. Zaradi višje radiorezistentence metastaz je potrebna večja izsevana doza ($BED \geq 100$ Gy). Potrebna je tudi uporaba sistemov, ki zmanjšujejo gibanje tarče in povečujejo natančnost ter zmanjšujejo toksičnost. Prospektivne študije faze III pa nam bodo v prihodnosti potrdile, kateri bolniki bodo imeli največjo dobrobit od tovrstnega zdravljenja.

Ključne besede: Kolorektalni rak, stereotaktična radioterapija, oligometastatska bolezen

Abstract. Liver, lung and bones are the most common sites of metastases in colorectal carcinoma. In the last years SBRT is becoming one of the most important local ablative technique, which has significant impact on local control, disease free survival and overall survival. Up to date most of treatments rely on retrospective analyses and prospective studies phase I or II. SBRT is most commonly used for metastases in liver or lung. Colorectal metastasis represent more radioresistant histology, higher doses are needed ($BED \geq 100$ Gy). Motion management is important to lower toxicity. Upcoming results from prospective studies phase III are needed to identify which patients will have the most benefit.

Keywords: Colorectal carcinoma, Stereotactic body radiotherapy, Oligometastatic disease

V preteklih letih se je koncept oligometastatske bolezni (OMB) močno izoblikoval in zaznamoval zdravljenje vseh lokalizacij raka, vključno s kolorektalnim. Pri postavitvi diagnoze kolorektalnega raka ima skoraj četrtina bolnikov dokazano metastatsko bolezen. Po končanem primarnem zdravljenju pa pride do razsoja bolezni pri približno polovici vseh bolnikov. Kolorektalni rak najpogosteje zaseva v jetra (60–70 %), sledijo jim pljuča (35–40 %) in kosti (5–10 %). Ob pojavu metastaz pa gre pri večini bolnikov žal že za polimetastatsko obliko bolezni.

Že leta 1999 je bila objavljena prospektivna raziskava, ki je potrdila izboljšanje celokupnega preživetja bolnikov s kolorektalnim rakom in metastazami v jetrih, pri katerih je bila opravljena resekcija metastaz v primerjavi s skupino brez resekcije.

Leta 2017 je bila objavljena pomembna prospektivna študija, ki je primerjala učinek dodatka lokalnega zdravljenja (radiofrekvenčna ablacija ali kirurška resekcija) pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z razsojem v jetra, ki so bili primarno zdravljeni s sistemsko terapijo. Dokazano je bilo statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja v skupini, ki je prejela dodatek lokalnega zdravljenja.

Večina do zdaj pridobljenih rezultatov zdravljenja oligometastatskega kolorektalnega raka s SBRT temelji na retrospektivnih analizah ter metaanalizah. Leta 2019 pa je prospektivna randomizirana raziskava faze II (SABR COMET), ki je vključevala več vrst oligometastatskih rakov (rak dojke, rak prostate, pljučni rak in kolorektalni rak) z do največ 5 zasevki, dokazala statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja in preživetja brez progressa bolezni v skupini, zdravljeni s SBRT, kot v skupini, zdravljeni le s paliativnim zdravljenjem.

Zdravljenje s SBRT oligometastatske oblike kolorektalnega raka je mogoče tako pri novonastali OMB kot tudi pri ponovljeni OMB ali inducirani OMB. Temeljnega pomena je pravilna izbira pacientov, ki poteka na multidisciplinarnem konziliju. Najpogosteje obsevamo metastaze v jetrih in pljučih.

Retrospektivne analize so potrdile, da SBRT pri oligometastatskem kolorektalnem raku omogoča tako izboljšanje lokalne kontrole, preživetja brez progressa bolezni kot tudi celokupnega preživetja. Vendar so bili učinki SBRT v primerjavi z metastazami drugih vrst raka inferiorni. Izkazalo se je namreč, da so metastaze kolorektalnega raka v primerjavi z drugimi metastazami bolj radiorezistentne in je posledično za dobro lokalno kontrolo potrebna večja izsevana doza ($BED \geq 100$ Gy).

Poleg tega na učinkovitost SBRT vplivajo tudi drugi pomembni dejavniki. Značilno pomemben je volumen obsevane metastaze. Pri volumnih $\geq 17,5$ cc sta bila tako lokalna kontrola kot preživetje pomembno slabša. Prav tako so bile potrjene razlike med vplivom SBRT jetrnih in pljučnih metastaz. Lokalna kontrola je bila v primeru pljučnih metastaz boljša. Raziskovali so tudi učinek zdravljenja s sistemsko terapijo pred SBRT. V večini raziskav so pri bolnikih, ki so pred SBRT prejeli sistemsko terapijo, opažali slabšo lokalno kontrolo.

SBRT jeter spada med tehnično zahtevnejša obsevanja tudi zaradi gibanja, kar je posledica dihanja in različne polnjenosti priležnih votlih organov. Poleg tega je vidljivost zasevkov na računalniški tomografiji pogosto slaba. Pred pripravo se pod ultrazvočno vodeno kontrolo v jetra vstavijo trije fiducialni markerji, ki omogočajo lažje sledenje tarči med obsevanjem.

Najpogosteje uporabljene frakcionacije so 3–5 frakcij z izsevano dozo 30–60 Gy odvisno od lege (bližina cevastih organov) in velikosti tarče ter volumna zdravih jeter. Pacienti pa so obsevani vsak drugi dan.

Toksičnost in stranski učinki SBRT jeter so na splošno majhni. V študijah so bili stranski učinki $\geq G3$ redki, večinoma pod 5 % in odvisni od povprečne doze na jetra ali druge organe. Jetrno bolezen, povzročeno z obsevanjem, so opisovali pri < 1 %. Pogosteje so opisovali stranske učinke G1 in G2 v smislu slabosti, utrujenosti in prehodnega porasta transaminaz.

Trenutno sicer poteka večje število prospektivnih študij faze II in III zdravljenja OMB s SBRT. Dve pomembnejši raziskavi, SABR COMET 3 in SABR COMET 10, se med seboj razlikujeta v vključitvenih kriterijih. Glavna razlika je v največjem dovoljenem številu metastaz, ki je pri prvi raziskavi 3 pri drugi pa 10 metastaz. V prihodnosti lahko tako pričakujemo izsledke, ki nam bodo še podrobneje razjasnili, kateri oligometastatski pacienti in kdaj imajo največ koristi od lokalnega zdravljenja s SBRT.

Literatura

1. Sheikh S, Chen H, Sahgal A, Poon I, Erler D, Badellino S, et al. An analysis of a large multi-institutional database reveals important associations between treatment parameters and clinical outcomes for stereotactic body radiotherapy (SBRT) of oligometastatic colorectal cancer. *Radiother Oncol* 2022; 167:187–194.
2. Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022 26:S0360-3016(22)00412-6.
3. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020; 21(1):e18–e28.
4. Lehrer EJ, Singh R, Wang M, Chinchilli VM, Trifiletti DM, Ost P, et al. Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2021; 7(1):92–106.
5. 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.

Oligometastatski rak glave in vratu

Oligometastatic head and neck cancer

Marko Kokalj, dr. med.

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

Izveček. Oligometastatski rak glave in vratu je opredeljen kot metastatska bolezen z največ petimi zasevki bodisi ob postavitvi diagnoze bodisi ob ponovitvi bolezni po uspešnem zdravljenju primarne bolezni. Z agresivnim zdravljenjem lokoregionalne bolezni in lokalnim zdravljenjem zasevkov v kombinaciji s sistemsko terapijo imajo oligometastatski bolniki boljšo prognozo od tistih z bolj razširjeno metastatsko boleznijo.

Ključne besede: Rak glave in vratu, oligometastatski rak, zdravljenje metastaz

Abstract. Oligometastatic head and neck cancer is characterized by the presence of up to five distant metastases at the onset of the disease or at the time of relapse after successful treatment of primary cancer. With aggressive treatment of locoregional disease and local treatment of metastatic sites in combination with systemic therapy, oligometastatic patients have a better prognosis than those with widespread metastases.

Keywords: Head and neck cancer, Oligometastatic cancer, Metastasis-directed therapy

Za rakom glave in vratu (RGV) v Sloveniji po podatkih Registra raka letno zboli približno 450 bolnikov. Ob diagnozi je bolezen pri večini prisotna na mestu vznika primarnega tumorja, pogosto so prizadete tudi področne bezgavke, tako imenovane sinhrono zasevke pa ima le pri približno 3–10 % bolnikov. Delež bolnikov z oligometastatsko obliko bolezni ob diagnozi je majhen.

Po končanem radikalnem zdravljenju se oddaljeni zasevki lahko pojavijo pri 20–30 % bolnikov. Večina tako imenovanih metahronih zasevkov se pojavi v prvih treh letih po zdravljenju, najpogosteje v pljučih (70–80 %), redkeje v kosteh (do 20 %) in jetrih (do 10 %). V približno tretjini primerov je bolezen odkrita v oligometastatski obliki.

Do nedavnega je bila ne glede na obseg bolezni večina bolnikov z metastatskim RGV zdravljena paliativno. Običajno je šlo za kombinacijo sistemske terapije in paliativnega obsevanja. Koncept oligometastatske bolezni je na področju RGV sicer še v začetni fazi razvoja, vendar vse več retrospektivnih analiz v zadnjih letih kaže, da imajo bolniki z omejenim številom zasevkov boljšo prognozo kot tisti z bolj razširjeno obliko bolezni.

Jasno izdelanih mednarodnih smernic zdravljenja oligometastatskega RGV za zdaj ni, uveljavljata pa se dva koncepta zdravljenja, ki se medsebojno dopolnjujeta: agresivno zdravljenje lokoregionalne bolezni in ciljano zdravljenje zasevkov.

Agresivno zdravljenje lokoregionalne bolezni. Pri bolnikih z RGV običajno največ morbiditete povzroča lokoregionalno napredovanje bolezni, zato je potreben agresiven pristop zdravljenja na tem mestu, če bolnikovo splošno stanje to dopušča. Leta 2017 je *Zumsteg s sod.* v analizi zdravljenja več kot 3000 bolnikov s primarno metastatskim RGV s pomočjo podatkov, zbranih v nacionalni podatkovni bazi rakavih bolezni Združenih držav Amerike, ugotavljal, da imajo bolniki, ki so ob sistemskem zdravljenju deležni še agresivnega lokoregionalnega zdravljenja (obsevanja z dozo ≥ 60 Gy ali operacije), statistično značilno boljše dveletno celokupno preživetje kot tisti, ki so zdravljeni le s sistemsko terapijo (34,2 % proti 20,6 %; $P < 0,001$).

Ciljano zdravljenje zasevkov. Vedno več objav v zadnjih letih potrjuje, da je pri oligometastatskem RGV ob sistemski terapiji smiselno ciljano kirurško ali nekirurško (običajno s stereotaktično radioterapijo) zdravljenje zasevkov. V večini primerov gre za pljučne metastaze, o zdravljenju zasevkov v drugih organskih sistemih je podatkov izjemno malo, prognoza pa slabša. Tradicionalno je kirurgija prva izbira, čeprav je *Widder s sod.* v prospektivni raziskavi faze II dokazal, da sta pri bolnikih s pljučnimi zasevki tako lokalna kontrola kot celokupno preživetje pri obeh metodah zdravljenja primerljiva.

Kirurško zdravljenje. Podatki o učinkovitosti kirurškega zdravljenja so sicer skopi, vendar manjša metanaliza z vključenimi okoli 400 bolniki, ki jo je leta 2015 objavil *Young s sod.*, kaže na dobrobit metastazektomije. Petletno preživetje bolnikov primarno radikalno zdravljenega RGV z metahronimi zasevki v pljučih je namreč po metastazektomiji in sistemskem zdravljenju kar 29-odstotno.

Stereotaktična radioterapija (SBRT). Stereotaktična radioterapija je novejša neinvazivna alternativa kirurškemu zdravljenju s primerljivo učinkovitostjo. Večino razpoložljivih dokazov tudi tukaj predstavljajo retrospektivne analize in prikazi posameznih primerov. V eno redkih prospektivnih randomiziranih raziskav faze II, katerih rezultate je *Palma s sod.* leta 2019 objavil v reviji *Lancet*, je bilo vključenih 10 % bolnikov z oligometastatskim RGV. Srednje celokupno preživetje bolnikov s standardnim zdravljenjem je bilo 28 mesecev, pri bolnikih s standardnim zdravljenjem in dodatkom SBRT na zasevke (do 5 zasevkov) pa 41 mesecev (HR 0,57, 95 % CI 0,30–1,10; $p = 0,090$).

Na podlagi doslej zbranih dokazov se zdi, da imajo največjo korist pri opisanem zdravljenju oligometastatskega RGV mlajši bolniki v dobrem splošnem stanju, z omejenim številom zasevkov (do 5) v pljučih, z dobrim odgovorom v predelu lokoregionalne bolezni in tisti, pri katerih gre za bolezen, povezano z virusno okužbo (humani papiloma virus, Epstein-Barr virus). Za opredelitev optimalnega režima zdravljenja teh bolnikov bodo potrebne dodatne prospektivne raziskave, ki deloma že potekajo (OMET, SABR-COMET-3, SABR-COMET-10, Suppress-HNC, OZM-088, LM-HNSCC, oligoRARE in tako dalje).

Literatura

1. Sun XS, Michel C, Babin E, et al. Approach to oligometastatic disease in head and neck cancer, on behalf of the GORTEC. *Future Oncol.* 2018;14(9):877–889;
2. Zumsteg ZS, Luu M, Yoshida EJ, et al. Combined high-intensity local treatment and systemic therapy in metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2017;123(23):4583–4593;
3. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, et al. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol.* 2013;107(3):409–413;
4. Young ER, Diakos E, Khalid-Raja M, Mehanna H. Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2015;40(3):208–218;
5. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomized, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 2019;393(10185):2051–2058.

Oligometastatski mehkotkivni sarkomi – sodobno radioterapevtsko zdravljenje

Oligometastatic soft tissue sarcomas – modern radiation treatment

asist. dr. Danijela Štrbac, dr. med.

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

Izvleček. Mehkotkivni sarkomi so redki tumorji, ki pogosto zasevajo v pljuča, trebušno votlino ali vretenca. S sodobnimi obsevalnimi tehnikami, kot je stereotaktično obsevanje, lahko dosežemo odlično lokalno kontrolo oligometastatske bolezni, bolniku pa prihranimo zahtevne kirurške posege. Obsevanje lahko kombiniramo tudi z imunoterapijo in dosežemo tako imenovani abskopalni učinek. Stereotaktično obsevanje zasevkov pri sarkomih je varno, dostopno in učinkovito.

Ključne besede: Oligometastatski sarkom, stereotaktično obsevanje

Abstract. Soft tissue sarcomas are considered rare tumors. These tumors metastasise mostly to the lung, abdomen or spinal vertebrae. Modern radiation techniques, such as stereotactic body irradiation (SBRT) can achieve excellent local control of the disease, sparing the patient difficult and painful surgical procedures. SBRT can be combined with immunotherapy to maximise the effect of radiation. SBRT in oligometastatic sarcomas is safe, effective and patient friendly way of achieving excellent local control.

Key words: Oligometastatic cancer, Sarcoma, SBRT

Mehkotkivnih sarkomov je približno 1 % vseh tumorjev pri odraslih. Kljub uspešnemu lokalnemu zdravljenju sarkomi zasevajo pri 25–35 % bolnikov. Zasevki se lahko pojavijo kjerkoli, vendar so pljuča najpogostejše mesto. Majhno število zasevkov pri sarkomih lahko zdravimo kirurško ali s stereotaktičnim obsevanjem (stereotactic body irradiation – SBRT).

Mehkotkivni sarkomi najpogosteje zasevajo v pljuča, zato je bilo največ študij opravljenih pri bolnikih s pljučnimi zasevki. Glede na to, da so sarkomi redki tumorji, je število vključenih bolnikov majhno. V prospektivno raziskavo Navarrie et al. so vključili 28 bolnikov z 51 lezijami. Najpogosteje so bili vključeni v študijo bolniki z leiomisarkomom in sinovijskim sarkomom. Uporabili so naslednje obsevalne doze: 30 Gy v 1 frakciji, 60 Gy v 3 frakcijah, 60 Gy v 8 frakcijah in 48 Gy v 4 frakcijah. Po 5 letih sledenja je bila lokalna kontrola 96-odstotna, dveletno preživetje 96,2-odstotno in petletno preživetje 60,5-odstotno.

V študijo Bishopa et al. so vključili 48 bolnikov z leiomiosarkomom, od tega 66 bolnikov s hrbteničnimi zasevki. Bolnike so spremljali 19 mesecev, enoletno celokupno preživetje je bilo 67-odstotno, enoletna lokalna kontrola bolezni pa 81-odstotna. Zaključili so, da imajo doze nad 48 Gy BED (angl. biological equivalent dose) pomemben vpliv na lokalno kontrolo. Opazili so 18 lokalnih ponovitev bolezni, 14 na robu obsevalnega polja, torej znotraj epiduralnega prostora, 4 ponovitve pa so bile v paraspinalnem mehkotkivnem prostoru. Največ bolnikov je imelo težave z utrujenostjo, opazili so štiri zlome vretenc in tri nevropatije živcev. Obsevanje zasevkov v hrbtenici z velikimi dozami se je izkazalo za učinkovito in varno.

Feng et al. je opravil retrospektivno analizo stereotaktično obsevanih bolnikov v letih od 2009 do 2019, v katero je bilo vključenih le 37 bolnikov različnih histoloških tipov in različnih lokalizacij zasevkov. V to skupino je bilo vključenih 19 bolnikov z oligometastatsko boleznijo in 18 bolnikov z recidivom. Srednja izračunana doza BED je bila 85,5 Gy. Enoletna lokalna kontrola je bila 80,2-odstotna, dveletna 58,3- in triletna 46,6-odstotna. Celokupno preživetje prvo leto je bilo 71,5-odstotno, dveletno 40- in triletno 29,1-odstotno. Le eden izmed vključenih bolnikov je imel radiodermatitis tretje stopnje, zato v analizi zaključujejo, da je obsevanje oligometastaz pri sarkomih varno in učinkovito.

Gutkin et al. je primerjal kirurško zdravljenje oligometastatske bolezni s stereotaktičnim obsevanjem. V to študijo je bilo vključenih 217 bolnikov. Primerjali so lokalno ponovitev in toksičnost ter zaplete pri obeh skupinah bolnikov. Lokalna ponovitev pri operiranih bolnikih je bila 14,8-odstotna in pri stereotaktično obsevanih 1,7-odstotna po dveletnem opazovanju. V skupini operiranih bolnikov so imeli 18 % perioperativnih zapletov, v obsevani skupini pa do 12 %. Toksičnost ni presegala stopnje dve ali več. Pri obsevanih bolnikov ni bilo več lokalnih ponovitev. Zaključili so, da je stereotaktično obsevanje primerljivo s kirurškim zdravljenjem, da pa so potrebne dodatne raziskave.

Z uveljavljanjem imunoterapije v onkologiji se je pojavilo zanimanje za konkomitantno zdravljenje s stereotaktično radioterapijo in blokatorji anti-PD1, kot je pembrolizumab. Callaghan et al. je izbral pet bolnikov različnih histologij, ki so prejeli stereotaktično obsevanje z veliko dozo in pembrolizumab. Bolnike so spremljali 14,9 meseca. Toksičnosti pete stopnje ni bilo pri nobenem od bolnikov. Najpogostejše so bile trombocitopenija, limfopenija in anemija. Pri treh od petih bolnikov so ocenili delni regres v kombinaciji z abskopalnim učinkom, ki pomeni učinek lokalne terapije, na oddaljene zasevke. Abskopalni učinek je sicer zanimiv pri sarkomih, vendar je še v raziskovalni fazi.

Stereotaktično obsevanje zasevkov pri mehko tkivnih sarkomih se je izkazalo za varno in učinkovito v večini (sicer manjših) študij, saj so sarkomi redke bolezni. Obsevanje je primerljivo kirurškemu zdravljenju ali ima celo nekoliko manj zapletov in toksičnosti glede na dosedanje retrospektivne izsledke raziskav. Zanimive so raziskave kombiniranega zdravljenja z obsevanjem z veliko dozo in imunoterapijo zaradi pričakovanega abskopalnega učinka.

Literatura

1. Navarra P, Ascolese AM, Cozzi L, Tomatis S, D'Agostino GR, De Rose Fet al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2015; 51(5):668-74.
2. Bishop AJ, Tao R, Guadagnolo BA, Allen PK, Rebueno NC, Wang XA, et al. Spine stereotactic radiosurgery for metastatic sarcoma: patterns of failure and radiation treatment volume considerations. *J Neurosurg Spine* 2017; 27(3):303-311.
3. MFeng XY, Li J, Li AM, Jing SH, Zhu XX, Wang Z. Stereotactic body radiotherapy for recurrent and oligometastatic soft tissue sarcoma. *World J Surg Oncol* 2022; 20(1):322.
4. Gutkin PM, von Eyben R, Chin A, Donaldson SS, Oh J, Jiang A, et al. Local Control Outcomes Using Stereotactic Body Radiation Therapy or Surgical Resection for Metastatic Sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022; 114(4):771-779.
5. Callaghan CM, Seyedin SN, Mohiuddin IH, Hawkes KL, Petronek MS, Anderson CM et al. The Effect of Concurrent Stereotactic Body Radiation and Anti-PD-1 Therapy for Recurrent Metastatic Sarcoma. *Radiat Res* 2020; 194(2):124-132.

Oligometastatski maligni melanom

Oligometastatic malignant melanoma

asist. Gaber Plavc, dr. med.

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

Izvleček. Danes so izidi zdravljenja metastatskega malignega melanoma zahvaljujoč tarčni terapiji in imunoterapiji neprimerljivo boljši kot v preteklosti. Poleg redke oligometastatske bolezni smo v praksi neredko priča tudi oligoprogresom. Izsledki maloštevilnih raziskav na tem področju kažejo, da je radikalen pristop k zdravljenju teh bolnikov vsekakor mogoč in lahko vodi v dolga preživetja. Na drugi strani pa izsledki iz slovenske prakse dodatno osvetljujejo pomen skrbne izbire bolnikov pri radikalni obravnavi omejene metastatske bolezni. Tako kot pri drugih malignomih se tudi pri malignem melanomu ob tem poraja vprašanje pravilne opredelitve oligometastatske bolezni, saj verjetno enotna opredelitev pri vseh histologijah in lokacijah ne odraža pomembnih razlik v naravnem poteku različnih malignomov.

Ključne besede: Melanom, oligometastatski rak, zdravljenje metastaz

Abstract. Nowadays, targeted therapy and immunotherapy lead to outcomes in treatment of malignant melanoma that are incomparably better than in the past. In addition to the rare oligometastatic disease, oligoprogressions are now also witnessed in clinical practice. The studies in this setting are scarce, but show that a radical approach to the treatment of these patients is possible and can lead to long-term survival. On the other hand, selected findings from Slovenian practice shed additional light on the importance of carefully selecting patients for this approach. As with other malignancies, the question of the correct definition of oligometastatic disease also arises in malignant melanoma, as probably a uniform definition for all histologies and locations does not reflect significant differences in the natural course of different malignancies.

Keywords: Melanoma, Oligometastatic cancer, Metastasis-directed therapy

Uvod. Čeprav incidenca primarnega kožnega malignega melanoma vztrajno narašča že nekaj desetletij, ostaja umrljivost zaradi napredka v zdravljenju relativno stabilna. Nedolgo tega je metastatski maligni melanom veljal za slabo odzivnega na sistemsko zdravljenje, z uvedbo tarčnega zdravljenja in imunoterapije pa smo priča osupljivim odgovorom s posledičnim izboljšanjem kakovosti življenja in celokupnega preživetja (1). Domnevamo, da se prevalenca oligometastatske bolezni (OMB) pri malignem melanomu s časom pomembno spreminja zaradi vedno boljše kontrole mikroskopske bolezni z uvedbo učinkovitejšega sistema zdravljenja, a je entiteta OMB pri malignem melanomu slabo raziskana. V pričujočem besedilu bomo predstavili dosedanja spoznanja s tega področja in predstavili predhodne rezultate analize OMB pri kohorti bolnikov z metastatskim malignim melanomom v Sloveniji, ki so bili zdravljeni s pembrolizumabom.

Dosedanja spoznanja. Bolniki z oligometastatskim malignim melanomom so bili vključeni v številne histološkoagnostične prospektivne raziskave lokalnega zdravljenja OMB, od katerih je morda najbolj znana SABR-COMET, a v nobeni njihov delež ni presegal 5–10 %, zato je specifične zaključke za maligni melanom iz teh raziskav težko potegniti. Na drugi strani pa so zanimivi izsledki manjših raziskav, v katerih so ti bolniki zastopani izključno ali vsaj v znatnem deležu.

Lokalno zdravljenje oligometastatske bolezni pri malignem melanomu se je nenadejano izkazalo kot potencialno učinkovito v raziskavi, začeti leta 1998, katere primarni cilj je bil sicer ocena učinkovitosti kombinacije alogenega celičnega cepiva in bacila Calmette-Guerin po popolni metastazektomiji pri bolnikih z oligometastatskim ($n \leq 5$) malignim melanomom. Ocenjeno desetletno preživetje v celotni kohorti je bilo presenetljivo več kot 33-odstotno, kar je v primerjavi s takratno standardno sistemsko terapijo zavidljivo (2).

Zanimivi so tudi izsledki randomizirane raziskave faze 2 IMMUNED, pri kateri je bil cilj primerjati učinkovitost adjuvantne imunoterapije z anti-PD1 (zaviralno protitelo proti proteinu programirane celične smrti 1) z ali brez

anti-CTLA4 (zaviralno protitelo proti citotoksičnemu T-limfocitnemu antigenu 4) v primerjavi s placebom po popolni resekciji (75 %) ali kurativni radioterapiji (18 %) ali kombinaciji (7 %) vseh metastatskih mest pri bolnikih z malignim melanomom stadija IV (M1a-c). Celokupno preživetje pri teh bolnikih po 4 letih je bilo 84-odstotno po kombinirani in 73-odstotno po monoimunoterapiji, zaradi česar je bilo priporočilo za adjuvantno zdravljenje s kombinirano imunoterapijo pri bolnikih z malignim melanomom stadija IV brez znane makroskopske bolezni vključeno tudi v mednarodne klinične smernice (3). Čeprav namen raziskave ni bila obravnava lokalnega zdravljenja zasevkov, so rezultati spodbudni in posredno podpirajo radikalen pristop k zdravljenju teh bolnikov.

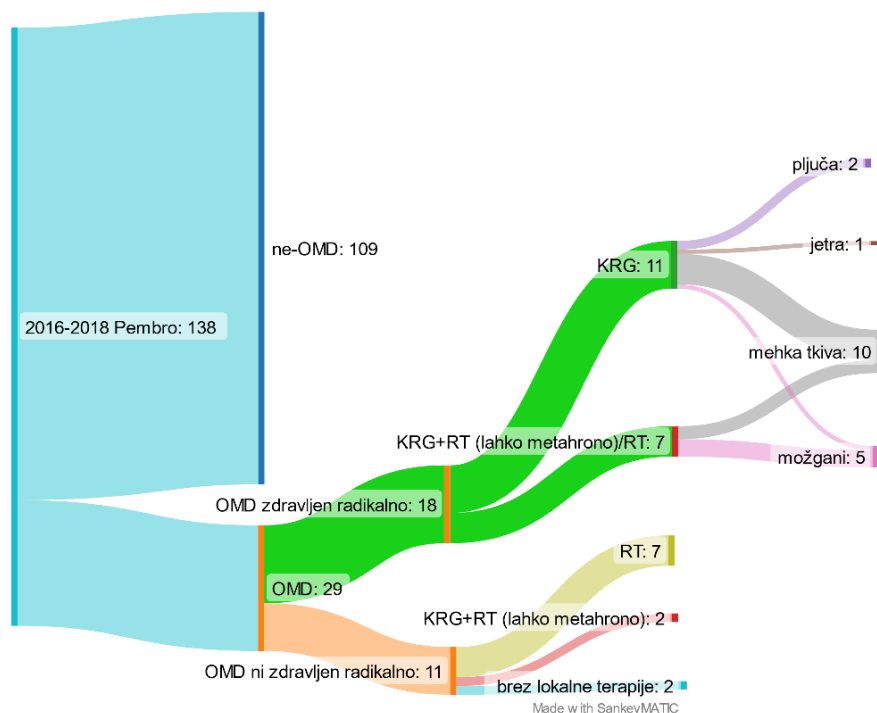
Med zdravljenjem z imunoterapijo pri bolnikih z metastatskimi malignimi pojav oligoprogresivne bolezni ni tako redek. Prospektivna raziskava stereotaktične radioterapije (SBRT) pri 61 bolnikih z oligoprogresivnim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč ali malignim melanomom, ki so kljub temu nadaljevali zdravljenje s terapijo anti-PD1, je ugotovila 42-odstotni delež odgovorov in abskopalni učinek v 65 %, ob čemer je bilo kljub progresu na terapiji anti-PD1 po SBRT srednje preživetje 37,4 meseca (95-odstotni interval zaupanja: 22,9 meseca – ni doseženo) (4).

Definicija oligometastatske bolezni pri malignem melanomu. Tako kot pri drugih malignomih se tudi pri malignem melanomu pojavlja vprašanje opredelitve OMB, saj s katerokoli diagnostično metodo zajamemo le trenutek v naravnem poteku bolezni. Szturz s sodelavci tako namesto oligometastatske predlaga izraz argometastatska bolezen (grško argos pomeni 'počasen'), saj nam le počasi rastoči malignomi ponujajo možnost radikalnega zdravljenja vseh metastatskih mest (5). Ta predlog podpira tudi ugotovitev, da je hitrost rasti zasevkov malignega melanoma pred začetkom zdravljenja z anti-PD1 izrazit in neodvisen prognostičen dejavnik (6).

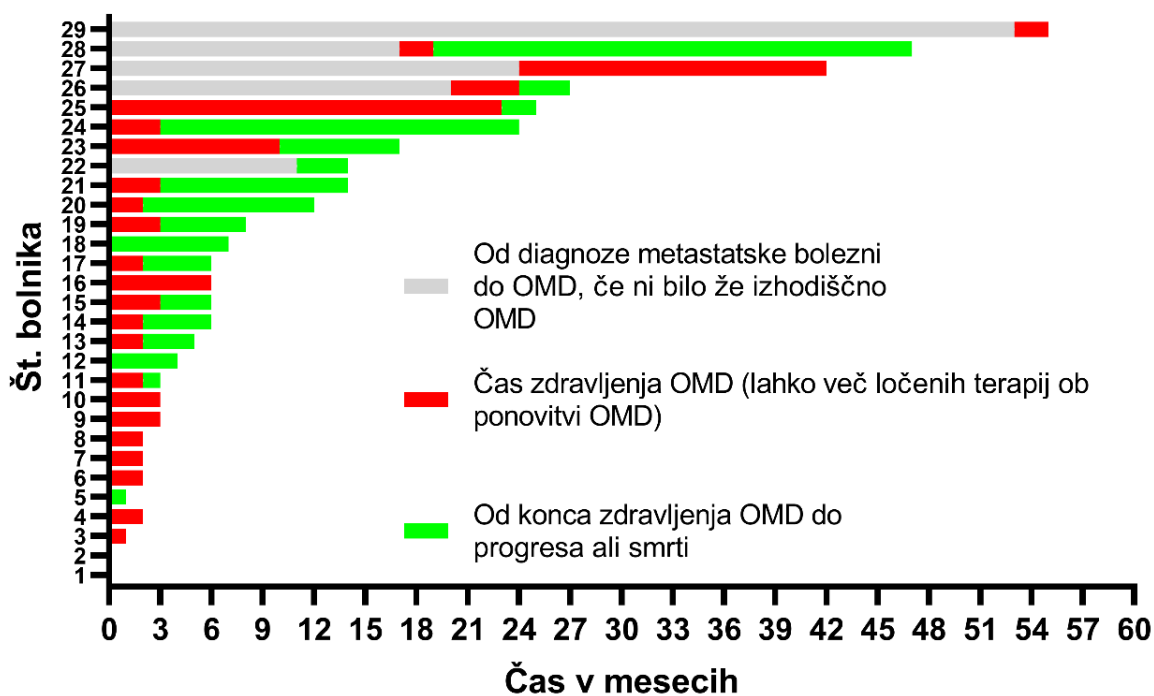
Da opredelitev OMB ni preprosta, kažejo tudi izsledki natančne analize 2728 zasevkov malignega melanoma pri bolnikih na terapiji z anti-PD1, ki pod vprašaj postavljajo pogosto uporabljeno arbitrarno mejo 5 zasevkov za definicijo OMB ter predlagajo še upoštevanje celokupnega volumna zasevkov in njihovo lokacijo (7).

Vpogled v prakso v Sloveniji. Dodatna analiza 138 bolnikov z metastatskim malignim melanomom, zdravljenih s pembrolizumabom (anti-PD1), v Sloveniji v letih 2016–2018, je identificirala 29 bolnikov, ki so imeli kadarkoli med zdravljenjem z anti-PD1 OMB. Primarno je rezultate analize teh 138 bolnikov predstavila Hribernik s sod. leta 2020 (8).

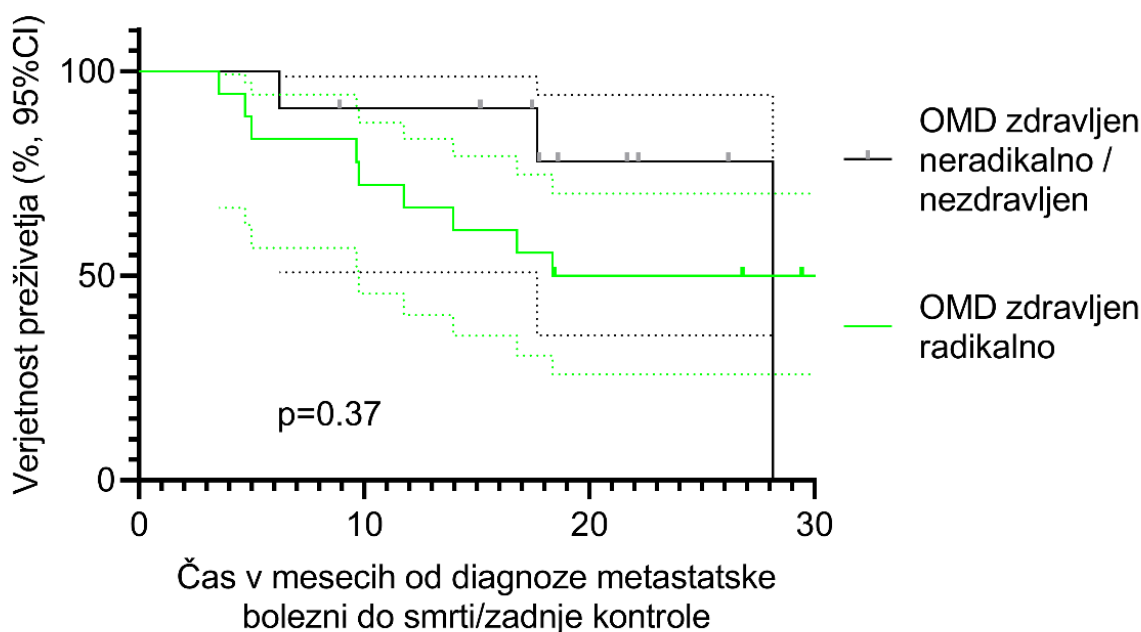
Na sliki 1 je predstavljen delež bolnikov, ki so bili zdravljeni radikalno (radikalna metastazektomija ali radikalna lokalna radioterapija (RT) ($BED_{\alpha/\beta=3} > 80$ Gy) ali neradikalno oziroma niso bili zdravljeni. Največ radikalno zdravljenih bolnikov je imelo operirane zasevke v mehkih tkivih. Na sliki 2 sledi prikaz časovnice od začetka anti-PD1 do smrti ali zadnje kontrole, pri čemer je čas zdravljenja OMB obarvan posebej. Pri slednjem gre lahko tudi za dolg časovni interval, saj so ob ponovitvi OMB in večkratnega zdravljenja intervali združeni v enega. Pri tem je pomembno, da je pri 8/18 (44,4 %) bolnikov z radikalno zdravljeno OMB prišlo do progressa v polimetastatsko bolezen ali do smrti prej kot v 3 mesecih po koncu zdravljenja OMB. Ta podatek podpira skrbno tehtanje odločitve za radikalen pristop k zdravljenju OMB pri vsakem bolniku posebej. Na sliki 3 je prikazano ocenjeno celokupno preživetje po diagnozi metastatske bolezni glede na to, ali je bila OMB zdravljena z radikalnim namenom ali ne. Med tema skupinama statistično pomembne razlike ni, kar je najverjetneje odraz izrazito majhnega števila bolnikov.



Slika 1. Bolniki z metastatskim malignim melanomom, zdravljeni s pembrolizumabom, v Sloveniji v letih 2016–2018: prikaz števila bolnikov z oligometastatsko boleznijo in njeno zdravljenje.



Slika 2. Bolniki z oligometastatskim malignim melanomom, zdravljeni s pembrolizumabom, v Sloveniji v letih 2016–2018: prikaz časovnice obravnave oligometastatske bolezni.



Slika 3. Bolniki z oligometastatskim malignim melanomom (OMD), zdravljeni s pembrolizumabom, v Sloveniji v letih 2016–2018: primerjava ocenjenega preživetja glede na vrsto zdravljenja zasevkov.

Zahvala

Avtor se zahvaljuje Nežki Hribernik, dr. med., za omogočeno ponovno predstavitev podatkov, ki so bili predhodno analizirani za potrebe raziskave, objavljene v letu 2020 (8).

Literatura

- Switzer B, Puzanov I, Skitzki JJ, Hamad L, Ernstoff MS. Managing Metastatic Melanoma in 2022: A Clinical Review. *JCO Oncol Pract.* 2022;18(5):335–51.
- Faries MB, Mozzillo N, Kashani-Sabet M, Thompson JF, Kelley MC, DeConti RC, et al. Long-Term Survival after Complete Surgical Resection and Adjuvant Immunotherapy for Distant Melanoma Metastases. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017 Dec 10;24(13):3991–4000. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-017-6072-3>
- Livingstone E, Zimmer L, Hassel JC, Fluck M, Eigentler TK, Loquai C, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial. :1117–29.
- Chicas-sett R, Zafra J, Rodriguez-abreu D. Combination of SABR With Anti-PD-1 in Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma: Results of a Prospective Multicenter Observational Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2022;114(4):655–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.05.013>
- Szturz P, Vermorken JB. Steering decision making by terminology: oligometastatic versus argometastatic. *Br J Cancer* [Internet]. 2022 Sep 1;127(4):587–91. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41416-022-01879-3>
- Wagner NB, Lenders MM, Köhl K, Reinhardt L, André F, Dudda M, et al. Pretreatment metastatic growth rate determines clinical outcome of advanced melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies: A multicenter cohort study. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2021 May 13;9(5):e002350. Available from: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jitc-2021-002350>.
- Kim J, Chang JS, Sung W, Kim S, Kim TH. A Comparison of 2 Disease Burden Assessment Methods (3D Volume Vs the Number of Lesions) for Prognostication of Survival in Metastatic Melanoma: Implications for the Characterization of Oligometastatic Disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2022;V. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.08.040>.
- Hribernik N, Boc M, Ocvirk J, Knez-Arbeiter J, Mesti T, Ignjatovic M, et al. Retrospective analysis of treatment-naive Slovenian patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab-real-world experience. *Radiol Oncol* [Internet]. 2020 Jan 19;54(1):119–27. Available from: <https://www.sciendo.com/article/10.2478/raon-2020-0003>.

Oligometastatska bolezen pri ginekoloških rakih

Oligometastatic disease in gynecological cancers

Manja Kobav, dr. med.

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

Izvleček. Oligometastatska bolezen je posebna podskupina metastatske bolezni, pri kateri je število zasevkov majhno. Raziskave so pokazale, da gre lahko v takem primeru za drugače potekajočo bolezen, ko z lokalnim ablativnim zdravljenjem (stereotaktičnim obsevanjem, operacijo, redkeje radiofrekvenčno ablacijo) lahko dosežemo odlično lokalno kontrolo zasevkov in tudi izboljšamo preživetje bolnic. Tako lahko zakasnilo sistemsko zdravljenje ob novonastalih zasevkih. Izjemoma lahko z lokalnim ablativnim zdravljenjem dosežemo celo ozdravitev.

Ključne besede: Ginekološki raki, oligometastatska bolezen, SBRT, lokalna kontrola

Abstract. Oligometastatic diseases is a special subgroup of metastatic disease with a limited number of metastases. Studies have shown that there might be a different course of this disease where we can achieve excellent local control and even improved survival with local ablative treatment (stereotactic radiation, surgery, rarely radiofrequency ablation). We might postpone systemic therapy in case of synchronous metastases. In rare cases we can gain even curative intent.

Keywords: Gynecological cancers, Oligometastatic disease, SBRT, Local control

Uvod. Bolnice z metastatskim ginekološkim rakom imajo slabo prognozo. Standardno zdravljenje je omejeno na sistemsko terapijo in paliativno obsevanje. Oligometastatska bolezen je posebna oblika metastatske bolezni z majhnim številom zasevkov. Raziskave so pokazale, da lahko v takem primeru z lokalnim ablativnim zdravljenjem s stereotaktičnim obsevanjem (angl. stereotactic body radiation therapy – SBRT) dosežemo odlično lokalno kontrolo obsevanih zasevkov in odložimo potrebo po uvedbi sistemske terapije ter izboljšamo celokupno preživetje bolnic.

V retrospektivnih in prospektivnih raziskavah oligometastatskega raka so bolnice z ginekološkimi raki redko vključene. Spodaj povzete študije prikazujejo rezultate izključno za to skupino bolnic ali pa celo ločeno po organskih sistemih.

Pregled literature. Velika retrospektivna analiza Macchie in sod. prikazuje rezultate stereotaktičnega obsevanja pri bolnicah z oligometastatskim ali oligoprogresivnim rakom jajčnikov ter bolnicah z ostankom bolezni po standardnem zdravljenju. Primarni cilj raziskave je bil določitev popolnega odgovora na SBRT in trajanje lokalne kontrole, sekundarni pa analiza akutnih in kroničnih stranskih učinkov. S tehniko obsevanja SBRT posameznih metastaz so dosegli odličen odgovor na zdravljenje pri skrbno izbranih bolnicah. Glede na pridobljene podatke multivariatne analize najboljšo lokalno kontrolo zasevkov dosežemo pri mlajših bolnicah z oligometastatsko obliko bolezni s starostjo < 60 let, z majhnih obsevalnim volumnom (< 18 cm³), zasevki v bezgavkah in veliko predpisano tumorsko dozo (α/β 10 > 70 Gy, BED > 70 Gy). Odgovor na zdravljenje so v študiji zabeležili pri 96,4 % bolnic, in sicer popolni odgovor pri 65,2 %, delni odgovor pri 23,8 % in stagnacijo bolezni pri 7,4 %. Tudi po 24 mesecih opazovanja je bila lokalna kontrola 81,9-odstotna. Blage stranske učinke so zabeležili pri 20,7 % bolnic.

Tudi druge analize prikazujejo primerljive rezultate SBRT-obsevanja oligometastatskih lezij z dobro lokalno kontrolo in izboljšanjem preživetja brez ponovitve bolezni ob sprejemljivih stranskih učinkih.

Večina trenutno dostopnih podatkov zajema bolnice z rakom jajčnikov, manj pa z rakom materničnega telesa ali rakom materničnega vratu. Preostale vrste ginekološkega raka so v oligometastatskih raziskavah redko omenjene.

Cuccia s sod. je v retrospektivni analizi prikazal podatke obsevanja SBRT pri 40 bolnicah z oligometastatskim ginekološkim rakom (ovarij 43 %, endometrij 41 %, maternični vrat 13 %, nožnica 3 %). V obdobju opazovanja (srednji čas opazovanja 27 mesecev, razpon 6–69 mesecev) niso zaznali morebitne lokalne ponovitve v obsevanem področju. Stranskih učinkov $G \geq 2$ niso zabeležili. Objavljeni klinični rezultati raziskave so spodbudni.

Osemtrideset bolnic izključno z oligometastatskim rakom materničnega vratu je bilo vključenih v retrospektivni pregled Ninga s sod. Z lokalnim ablativnim obsevanjem oligometastaz (v supraklavikularnih bezgavkah, mediastinumu, pljučih, paraaortnih ali pelvičnih bezgavkah) so dosegli odlično lokalno kontrolo (LC, ang. local control > 97 %). Predpisana doza je bila > 50,4 Gy (srednja doza 60 Gy) s standardno ali stereotaktično hipofrakcionirano tehniko. Pri standardni frakcionaciji so bolnice lahko prejele sočasno kemoterapijo cisplatin. Stranske učinke $\geq G2$ so zabeležili pri 39 % bolnic, $G3$ pa ≤ 3 %. Srednje celokupno preživetje je bilo več kot 50 mesecev, dveletno celokupno preživetje več kot 70-odstotno, pri polovici bolnic pa je v dveh letih po obsevanju prišlo do regionalnega ali oddaljenega progressa bolezni. Zaradi različnih tehnik obsevanja je težje oceniti končne zaključke raziskave.

Zaključki. Za izbrano podskupino bolnic z omejenim številom zasevkov z oligometastatsko boleznijo je mogoče uporabiti zdravljenje z lokalnim ablativnim obsevanjem – SBRT. Tako lahko dosežemo dobro lokalno kontrolo zasevkov, vplivamo na odlog sistemskega zdravljenja ter s tem morda izboljšamo preživetje bolnic. Pri ginekoloških rakih je to področje glede na dostopno literaturo še zelo slabo raziskano. Nujno potrebne so nadaljnje prospektivne raziskave.

Literatura

1. Macchia G, Lazzari R, Colombo N, Laliscia C, Capelli G, D'Agostino GR, et al. A Large, Multicenter, Retrospective Study on Efficacy and Safety of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Ovarian Cancer (MITO RT1 Study): A Collaboration of MITO, AIRO GYN, and MaNGO Groups. *Oncologist* 2020; 25(2):e311–e2.
2. Ning MS, Ahobila V, Jhingran A, Stecklein SR, Frumovitz M, Schmeler KM, et al. Outcomes and patterns of relapse after definitive radiation therapy for oligometastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2018; 148(1):132–8.
3. Cuccia F, Pastorello E, Vitale C, et al. The use of SBRT in the management of oligometastatic gynecological cancer: report of promising results in terms of tolerability and clinical outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;147(12):3613-8.
4. Lazzari R, Ronchi S, Gandini S, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Ovarian Cancer: A Step Toward a Drug Holiday. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101(3):650-60.
5. Reshko LB, Baliga S, Crandley EF, Harry Lomas IV, Richardson MK, Spencer K, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in recurrent, persistent or oligometastatic gynecological cancers. *Gynecol Oncol* 2020; 159(3):611–7.

Klinični primer zdravljenja bolnika z oligometastatskim rakom pljuč

A clinical case of the treatment of a patient with oligometastatic lung cancer

Dominik Časar, dr. med.

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

Izveček. Zdravljenje, usmerjeno v metastaze (MUZ), kombinirano z radikalnim zdravljenjem primarne bolezni v prsnem košu pri izbranih bolnikih z oligometastatskim rakom pljuč omogoča dolgotrajno kontrolo bolezni. V prispevku poročamo o primeru zdravljenja bolnika z oligometastatskim rakom pljuč s solitarnim zasevkom v nadledvičnici.

Ključne besede: Nedrobnocelični rak pljuč, oligometastatska bolezen, zdravljenje metastaz

Abstract. Metastasis directed therapy (MDT) combined with radical treatment of the primary intrathoracic tumor site enables long-term control of the disease in selected patients with oligometastatic lung cancer. In this article, we report on the case of treatment of a patient with oligometastatic lung cancer with a solitary metastasis in the adrenal gland.

Keywords: Non-small cell lung cancer, Oligometastases, Metastasis-directed therapy

Uvod. Oligometastatski rak pljuč (ORP) je definiran kot razsejani nedrobnocelični pljučni rak (NDPR) z omejenim številom metastaz (1–5) v do treh organih, ki jih vključno s primarnim mestom lahko varno radikalno zdravimo. Z agresivnim zdravljenjem, usmerjenim v metastaze (MUZ), pri izbranih bolnikih z oligometastatsko boleznijo lahko dosežemo dolgotrajno kontrolo bolezni ali celo ozdravitev.

Ob postavitvi diagnoze raka pljuč ima sinhroni solitarni zasevek približno petina bolnikov. Najpogostejša mesta so skelet, možgani, nadledvičnica in jetra. Za zdravljenje zasevkov v nadledvičnicah sta učinkovita tako kirurška odstranitev – adrenalektomija kot stereotaktično obsevanje (SBRT).

Klinični primer. Devetinšestdesetletni gospod, dolgoletni kadilec, je bil decembra 2021 prvič obravnavan pri pulmologu zaradi 5 mesecev trajajočega produktivnega kašlja. Do tedaj se je zdravil zaradi arterijske hipertenzije, hiperlipidemije in meningeoma, ki je bil kirurško odstranjen leta 2011. V redni terapiji je prejemal inhibitor ACE in statin. Dodatno diagnostiko je opravil v UKC Ljubljana, kjer so poleg kašlja ugotavljali tudi hripavost.

Na posnetkih CT so v anteriornem segmentu levega zgornjega pljučnega režnja opisali spikulirano in centralno nekrotično tumorsko formacijo, velikosti 18 x15 mm, ki je bila medialno v kratkem stiku z mediastinalnim maščevjem ter nekrotične bezgavke v regiji 5 (subaortno), velikosti 3 x 1,5 x 2 cm, ki so obdajale in zoževale lumen leve glavne pljučne arterije. Vidni so bili tudi znaki vnetja v poteku malih dihalnih poti in pridruženo območje manjše bronhopnevmonije v bazalnih segmentih levega spodnjega režnja. V predelu leve nadledvičnice je bila vidna centralno nekrotična formacija velikosti 35 x 13 mm – zelo verjetno metastaza. S PET/CT so potrdili povečano metabolično aktivnost v že opisanih lezijah, novih sumljivih mest pa niso odkrili. Radiološki stadij TNM je bil ocenjen na T1bN2M1b. Opravljena je bila bronhoskopija, ki je pokazala parezo leve glasilke in kronično vnetno spremenjeno sluznico spodnjih dihal. Odvzete so bile biopsije. Histopatološki izvid govori za K-RAS pozitiven adenokarcinom brez izraženosti PD-L1 (0 %). Bolnikova dokumentacija je bila predstavljena na pulmološkem konziliju, ki je predlagal radikalno radiokemoterapijo primarne bolezni v prsnem košu ter nato še radikalno zdravljenje zasevka v levi nadledvičnici.

Ob prvem pregledu v ambulanti onkologa radioterapevta na Onkološkem inštitutu Ljubljana je bil gospod v stanju zmogljivosti po WHO 1, v kliničnem statusu in laboratorijskih izvidih pa razen hripavosti nismo ugotovili drugih odstopanj. Predstavili smo mu načrt ter morebitne neželene učinke zdravljenja. Podpisal je ozaveščen

pristanek. Uvedena je bila podporna terapija pred prvim ciklom kemoterapije. Zdraviti se je začel s kemoterapijo po shemi pemetreksed/cisplatin. Zaradi poslabšanja ledvične funkcije je zdravljenje nadaljeval s kemoterapijo s tremi cikli po shemi pemetreksed/karboplatin. Ob drugem ciklu kemoterapije smo uvedli tudi radikalno obsevanje. V sklopu radikalne radiokemoterapije je tako prejel 60 Gy v 30 frakcijah na predel primarnega tumorja in patoloških bezgavk v regiji 5 ter 4 cikle kemoterapije. Zaradi anemije po tretjem ciklu kemoterapije je potreboval transfuzijo dveh enot koncentriranih eritrocitov, nadaljnjega slabšanja ledvične funkcije ali drugih zapletov nismo zabeležili.

Tri mesece po pričetku zdravljenja je evaluacijska CT preiskava pokazala odgovor na zdravljenje – zmanjšanje primarnega tumorja in patoloških bezgavk. Bolnik je bil ponovno predstavljen na pulmološkem konziliju, ki je predlagal kirurško odstranitev leve nadledvičnice ter nato predstavitev vzdrževalnega zdravljenja s pembrolizumabom. Gospod je bil septembra uspešno operiran na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Odstranjena je bila leva nadledvičnica, operacija je potekala brez zapletov.

Bolnik je bil nato vabljen na pregled in pogovor v ambulanto internista onkologa, kjer so mu predstavili vzdrževalno zdravljenje z imunoterapijo. Gospod je trenutno na vzdrževalnem zdravljenju s pembrolizumabom, ki bo trajalo predvidoma 2 leti oziroma do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Oktobra je prejel prvo aplikacijo.

Diskusija. Dobrobit MUZ pri ORP v smislu podaljšanja časa do progressa bolezni ter celokupnega preživetja je potrdilo več manjših retrospektivnih raziskav faze II. Randomiziranih prospektivnih raziskav faze III, ki bi nedvomno potrdile dobrobit MUZ pri ORP, za zdaj ni. V praksi sta primarna načina zdravljenja zasevkov pri ORP kirurška odstranitev in SBRT. Odločitev o načinu zdravljenja je individualizirana in ostaja v domeni multidisciplinarnega konzilija.

Vsak od načinov MUZ ima svoje prednosti in slabosti. Kirurško zdravljenje ima prednost, kadar smo zaradi bližine rizičnih organov (v primeru zasevkov v nadledvičnicah je to po navadi tanko črevo) omejeni s predpisom doze SBRT, s čimer tvegamo slabšo lokalno kontrolo, ko zasevki povzročajo izrazit efekt mase in ko je odstranitev potrebna za postavitve diagnoze ali molekularno testiranje.

SBRT ima prednost pri neresektabilnih in inoperabilnih bolnikih ter v primerih, ko kirurška odstranitev povzroči izgubo funkcije posameznega organa.

Literatura

1. Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol.* 2019;14(12):2109–2119.
2. Chen WC, Baal JD, Baal U, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy of Adrenal Metastases: A Pooled Meta-Analysis and Systematic Review of 39 Studies with 1006 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107(1):48–61.
3. De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol.* 2012;7(10):1547–1555.
4. Palma DA, Olson R, Harrow S, 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(10185):2051–2058.
5. Gomez DR, Tang C, Zhang J, 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(18):1558–1565.
6. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(5):1788–1793.

Oligometastatski rak dojke: predstavitev primera

Oligometastatic breast cancer: a case report

Mitja Anžič, dr. med.

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

Izveček. Metastatski rak dojke je do nedavnega veljal za neozdravljivega, zdravljenje pa je bilo osredotočeno predvsem na izbor sistemske terapije in paliativno obsevanje. Vendar je vse več dokazov, da pri nekaterih bolnicah z oligometastatskim rakom dojke, ki je pogosto opredeljen kot pet ali manj diagnosticiranih metastaz, s stereotaktičnim obsevanjem lahko izboljšamo izid in vplivamo na preživetje. V prispevku opisujemo primer bolnice z oligometastatskim rakom dojke, zdravljenim s stereotaktičnim obsevanjem.

Ključne besede: Rak dojke, stereotaktično obsevanje, oligometastatski rak

Abstract. Metastatic breast cancer has traditionally been considered incurable with treatment mainly focused on the selection of systemic therapy and palliative radiation therapy. However, there is increasing evidence that in some patients with oligometastatic breast cancer, which is often defined as five or fewer metastases, metastasis-directed stereotactic radiotherapy can improve outcome and has impact on survival. In this article, we describe the case of a patient with oligometastatic breast cancer treated with stereotactic radiation therapy.

Keywords: Breast cancer, Stereotactic radiation therapy, Oligometastatic cancer

Uvod. Oligometastatska oblika raka dojke zajema pomemben delež bolnic z metastatsko boleznijo. Podatki kažejo, da je pojavnost pet ali manj metastaz neodvisni prognostični dejavnik za preživetje. Boljšo prognozo imajo bolnice z metastazami le v kosteh. Pri njih so ob odlični lokalni kontroli (10-letna tudi do 100 %) stereotaktično obsevanih metastaz opisana 10-letna preživetja tudi v 75 %. Poleg tega stereotaktično obsevanje metastaz v kosteh omogoča dobro kontrolo bolečine. Možnost stranskih učinkov zaradi stereotaktičnega obsevanja metastaz v vretencih je danes ob ustreznem izboru bolnikov in natančni izvedbi majhna. Tako je radiacijska mielopatija opažena zelo redko. Možen je pojav kompresijske frakture vretenca, zlasti pri stereotaktičnem obsevanju v eni frakciji. V nadaljevanju opisujemo primer bolnice z oligometastatskim rakom dojke, zdravljenim s stereotaktičnim obsevanjem.

Prikaz primera. Pri 41-letni bolnici so odkrili rak desne dojke. Glede na slikovno diagnostiko je bolnica imela 5,3 cm velik tumor s patološkimi pazdušnimi bezgavkami. Debeloigelnna biopsija je potrdila invazivni karcinom z negativnimi estrogenskimi ter progesteronskimi receptorji. Gen, ki kodira humani epidermalni receptor 2 za rastni faktor (HER2), ni bil pomnožen. Zamejitvene preiskave niso pokazale razsoja bolezni. Po sklepu multidisciplinarnega konzilija se je začela zdraviti z neoadjuvantno kemoterapijo po dozno intenzivni shemi. Kasneje je bila opravljena subkutana mastektomija desne dojke, disekcija pazdušnih bezgavk ter profilaktična subkutana mastektomija leve dojke in obojestranska tubektomija. Histološki izvid je pokazal delni odgovor na neoadjuvantno kemoterapijo z rezidualnim invazivnim duktalnim karcinomom znotraj regresivnih sprememb. V treh od odstranjenih bezgavk je histološki izvid pokazal metastazo. Zdravljenje je nadaljevala z dopolnilnim obsevanjem predela desne mamarne regije in regionalnih bezgavčnih lož s skupno dozo obsevanja 25 x 2 Gy. Po končanem obsevanju je nadaljevala zdravljenje z adjuvantno kemoterapijo s kapecitabinom.

Približno leto po odkritju raka dojke, so se pojavile bolečine v ledveni hrbtenici. Opravila je magnetno resonanco (MR) lumbalne hrbtenice, kjer so opisovali spremembo v pediklu vretenca L3 ter v korpusu istega vretenca. Opravljena scintigrafija skeleta ter računalniška tomografija (CT) sta potrdili, da gre za oligometastatsko bolezen z metastazo le v vretencu L3.

Glede na oligometastatsko bolezen z bolečinami v lumbalni hrbtenici je bolnica zdravljenje nadaljevala z obsevanjem metastaze v vretencu L3 s tehniko SBRT (angl. Stereotactic body radiotherapy) s skupno dozo 5 x

6 Gy. Obsevanje je minilo brez zapletov, bolnica je navajala izboljšanje bolečinske prizadetosti. Po končanem obsevanju je nadaljevala s sistemsko terapijo 1. reda z olaparibom.

Med sledenjem so kontrolne preiskave MR in CT pokazale mineralizacijo oziroma stagnacijo lezij v L3. Bolnica ni navajala bolečin v ledveni hrbtenici. Na slikovnih preiskavah je bila kot posledica obsevanja opažena osteopenija obsevanega vretenca.

Približno 5 let po postavljeni diagnozi raka dojke ter skoraj 4 leta po SBRT L3 in uvedbi olapariba, je bolnica zaradi glavobola opravila preiskavo glave z MR. Ta je pokazala solitarno metastazo v predelu bazalnih ganglijev. Zamejitvene preiskave drugje niso pokazale novih lezij. Po predhodni predstavitvi nevrokirurgom, ki so menili, da je operativna obravnava zelo tvegana, je zdravljenje nadaljevala z obsevanjem solitarne metastaze v možganovini s tehniko stereotaktične radiokirurgije v hipofrakcionirani shemi s skupno dozo 5 x 6 Gy.

Diskusija. Oligometastatski rak dojke je oblika rakave bolezni z boljšo prognozo. Bolnica je imela ob diagnosticirani metastazi v vretencu še dodatne prognostične dejavnike za boljši izid bolezni, ki so med drugim le ena metastaza, lokacija metastaze v kosti ter dobra splošna kondicija. Negativni prognostični dejavnik je trojno negativna oblika raka dojke. Stagnacija oziroma remineralizacija metastaze v L3 skoraj 4 leta po končanem SBRT potrjuje v literaturi opisano odlično lokalno kontrolo po tej obliki lokalne terapije. Bolnica od obsevanja ni več navajala bolečin v hrbtenici, kar prav tako potrjuje dobro kontrolo bolečine po SBRT. Ob sistemski terapiji prvega reda je bolezen po skoraj 4 letih metastazirala v možganovino, kar pomeni slabšo prognozo. Metastaze v možganovini se po podatkih v literaturi pojavijo pri 25–46 % bolnic s trojno negativnim rakom dojke. Pri neoperabilnih možganskih metastazah stereotaktična radiokirurgija, če bolnik zadošča kriterijem za njeno izvedbo, omogoča superiorno lokalno kontrolo ter manjši kognitivni upad v primerjavi z obsevanjem cele glave.

Zaključek. Še posebno pri pozitivnih prognostičnih dejavnikih je oligometastatski rak dojke oblika metastatske bolezni z boljšo prognozo. Obravnava bolnic je individualna in jo določijo na multidisciplinarnem konziliju. Zdravljenje metastatskih lokalizacij s stereotaktičnim obsevanjem omogoča odlično lokalno kontrolo bolezni. Prav tako so po tovrstni obliki lokalnega zdravljenja opisana dolgotrajna preživetja. Možnost pojava resnih stranskih učinkov zaradi stereotaktičnega obsevanja metastaz je odvisna od lokacije, vendar je danes ob ustreznem izboru bolnikov in natančni izvedbi obsevanja majhna. Pomemben je tudi vpliv na kakovost življenja, saj pri metastazah v kosteh omogoča boljšo kontrolo bolečine v primerjavi z obsevanjem s paliativno dozo.

Literatura

1. Kent CL, McDuff SGR, Salama JK. Oligometastatic breast cancer: where are we now and where are we headed?-a narrative review. *Ann Palliat Med* 2021;10(5):5954–5968.
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;198:601–611.
3. 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;38:2830–2838.
4. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020;21:e18–28.
5. Saghal A, Myrehaug SD, Siva S et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1023–33.

Oligometastatski rak prostate – prikaz primerov bolnikov

Oligometastatic prostate cancer – case reports

asist. Miha Oražem, dr. med.

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

Izvleček. Oligometastatski rak prostate je hitro porajajoča se indikacija za lokalno ablativno zdravljenje omejenega števila zasevkov. Najpogosteje v ta namen uporabimo stereotaktično obsevanje (SBRT). Glede na značilnosti oligometastatske bolezni lahko lokalno ablativno zdravljenje zasevkov izvedemo simultano z radikalnim obsevanjem prostate ali kasneje v poteku bolezni v primeru oligoponovitve. Za ponazoritev navedenih možnosti sta v prispevku predstavljena primera dveh bolnikov s sinhronim in metahronim oligometastatskim rakom prostate.

Gljučne besede: Rak prostate, oligometastatska bolezen, radioterapija, SBRT, prikaz primera

Abstract. Oligometastatic prostate cancer is a rapidly emerging indication for metastasis-directed therapies (MDT), usually with stereotactic body radiotherapy (SBRT). Depending on the state of oligometastatic disease, SBRT can be delivered simultaneously with definitive prostate irradiation or later on in case of oligorecurrence. To illustrate each of these states, we present two case reports of patients undergoing such treatment.

Keywords: Prostate cancer, Oligometastatic disease, Radiotherapy, SBRT, Case report

Uvod. Visoka incidenca raka prostate, natančnejša funkcionalna diagnostika s specifičnimi radionuklidnimi označevalci in naraščajoči klinični dokazi o dobrobiti lokalnega ablativnega zdravljenja (angl. *metastasis-directed therapies* – MDT) pripevajo k temu, da se na multidisciplinarnih konzilijih čedalje pogosteje srečujemo z oligometastatsko boleznijo. Edini doslej objavljeni prospektivni randomizirani raziskavi faze II STOMP in ORIOLE sta v kontekstu oligometastatskega hormonsko odvisnega raka prostate z največ tremi zasevki pokazali dobrobit stereotaktičnega obsevanja (SBRT) metastatskih mest s podaljšanjem preživetja brez progressa bolezni in odloga sistemskega zdravljenja v primerjavi z opazovanjem. O sinhronem oligometastatskem raku prostate pa za zdaj obstajajo le retrospektivni podatki. Optimalen pristop ob odsotnosti randomiziranih raziskav faze III še ni znan, tako da se v klinični praksi zanašamo na konsenz v mednarodni strokovni skupnosti. V nadaljevanju sta predstavljena primera lokalnega ablativnega zdravljenja vseh mest zasevkov dveh bolnikov z metahronim in sinhronim oligometastatskim rakom prostate.

Bolnik z metahrono oligometastatsko boleznijo. Danes 80-letni bolnik z visoko rizičnim karcinomom prostate je bil ob izhodiščni vrednosti PSA 6,16 µg/L primarno zdravljen pred 15 leti z radikalno retropubično prostatektomijo. Histološki izvid je govoril za adenokarcinom stadija pT3a pN0 (0/5), R0 resekcija, Gleason score 7 (4 + 3). Po treh letih je prišlo do biokemičnega recidiva (vrednost PSA 0,268 µg/L), ki je bil zdravljen z reševalnim obsevanjem (skupna prejeta doza na ležišče prostate 64,8 Gy in pelvičnih bezgavčnih lož 50,4 Gy) in šestmesečno dopolnilno androgeno odtegnitveno terapijo z analogi LHRH. Ob naslednjem biokemičnem recidivu čez 6 let je bila opravljena slikovna diagnostika (PET/CT holin), ki mesta recidiva ni pokazala. Predlagana je bila ponovna uvedba hormonske terapije, vendar se je bolnik odločil za nekajletno aktivno opazovanje do januarja 2020, ko je bila ob postopoma naraščajoči vrednosti PSA na kontrolni preiskavi PET/CT s holinom demarkirana solitarna lezija v spodnjem delu sakruma premera 1,2 cm. Uvedena je bila hormonska terapija z LHRH analogi, obsevanje pa odloženo do januarja 2021, ko je bilo izvedeno stereotaktično obsevanje solitarnega zasevka v levem pediklu S4–S5 s skupno dozo 35 Gy v petih frakcijah. Gospod je obsevanje prestal brez izrazitejših akutnih toksičnih sopojavov, kontrolni PET/CT s holinom čez 3 mesece pa je pokazal dober metabolni odgovor obsevane lezije brez scintigrafskih znakov razsoja drugje po telesu. S hormonsko terapijo trenutno še nadaljuje, predvidena pa je njena ukinitve po skupnem trajanju 3 let. Vrednosti PSA ob

kastracijskem testosteronu so še nadalje v upadu, od težav pa je v ospredju začetna urinska inkontinenca, zaradi katere porabi 1–2 predlogi dnevno.

Bolnik s sinhrono oligometastatsko boleznijo. 75-letni bolnik je imel ob izhodiščni vrednosti PSA 84 µg/L dokazan visoko rizični adenokarcinom prostate acinarne tipa, Gleason score 8 (3 + 5), prognostična skupina 4, kliničnega stadija cT3bN1M1. Klasične zamejitvene slikovne preiskave (CT prsnih in trebušnih organov, scintigrafija skeleta) so pokazale primarno razsejano bolezen z zasevkoma v desnem stranskem odrastku 8. prsne vretenca in v krilu desne črevnice. V času pregleda v ambulantni onkolog radioterapevta je že imel s strani urologa uvedeno androgeno odtegnitveno terapijo z LHRH analogi. Bolniku je bila predstavljena možnost obsevanja z veliko dozo vseh treh tumorskih mest, poleg tega pa tudi ojačanje hormonske terapije s peroralnim antiandrogenom druge generacije apalutamidom. Predlagano zdravljenje je gospod sprejel in opravil obsevanje prostate, semenskih mešičkov in zasevka v črevnici s celokupno dozo 60 Gy v 20 frakcijah ter nato stereotaktično obsevanje zasevka v Th 8 (20 Gy v eni frakciji). Za preprečitev razvoja prehodne bolečine ob stereotaktičnem obsevanju (*pain flare*) je pet dni prejemal deksametazon v odmerku 4 mg *per os*. Tudi pri tem bolniku nismo zabeležili akutnih toksičnih pojavov višjega gradusa, PSA je ob kastracijskih vrednostih testosterona v upadu.

Diskusija. Oba predstavljena bolnika sta glede na pravkar objavljena 'konsenzus' priporočila Evropskega združenja za radioterapijo (ESTRO) dobra kandidata za lokalno ablativno zdravljenje (LAZ). Priporočila namreč navajajo, da so primerni vsi bolniki z oligoponovitvijo, oligoprogresom ali *de novo* oligometastatsko boleznijo ne glede na starost ali pričakovano preživetje, če na preiskavi PSMA-PET/CT ni vidnih več kot pet zasevkov. Raziskavi STOMP in ORIOLE sta sicer vključevali bolnike z največ tremi zasevki, vendar le s konvencionalnimi zamejitvenimi preiskavami (ORIOLE), oziroma PET/CT s holinom (STOMP), kot preferenčno '*staging*' in '*re-staging*' preiskava pa se sedaj predlaga PSMA-PET/CT. To je marsikje, tudi v našem prostoru, z vidika hitre dosegljivosti težko zagotoviti.

Kar se tiče dobrobiti LAZ pri metahroni hormonsko odvisni oligometastatski bolezni, je skupna analiza STOMP in ORIOLE (srednji čas sledenja 52,5 meseca) ohranila podaljšanje preživetja brez progressa (11,9 proti 5,9 meseca), medtem ko se čas do razvoja na kastracijo odporne bolezni in celokupno preživetje nista razlikovala. Nakazuje pa se, da imajo največjo dobrobit LAZ posamezniki s prisotnostjo visoko rizičnih somatskih mutacij (ATM, BRCA 1/2, Rb1, TP53).

Pri sinhroni oligometastatski bolezni je stopnja dokazov za dobrobit LAZ vseh zasevkov nižja. Spodbudne rezultate je pokazala nedavna retrospektivna analiza bolnikov, radikalno obsevanih na predelu prostate in (do pet) metastaz. Uporabljene so bile tehnike SBRT, konvencionalnega obsevanja ali simultane integriranega dodatka doze. Ob povprečnem času sledenja 10,6 leta in sprejemljivi toksičnosti višjega gradusa (pod 5 %) je bilo preživetje brez biokemične ponovitve bolezni kar 80-odstotno.

Na podlagi zapsanega lahko poenostavljeno trenutna konsenzus priporočila ESTRO-ACROP Delphi strnemo približno takole: pri sinhroni hormonsko odvisni *de novo* oligometastatski bolezni se priporoča LAZ vseh lezij v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem. Zaželeno zamejitvena preiskava je PSMA-PET/CT z največ petimi vidnimi zasevki. Aktualne ameriške NCCN in evropske smernice EAU predlagajo vključitev tovrstnih bolnikov v klinične raziskave.

Literatura

1. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020; 21(1):e18-e28.
2. Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *J Clin Oncol* 2022; 40(29):3377-3382.
3. Huynh LM, Bonebrake BT, Enke C, et al. Survival Outcomes After Radiotherapy for the Treatment of Synchronous Oligometastatic Prostate Cancer. *JAMA Netw Open* 2022; 5(10):e2235345.
4. Zilli T, Achard V, Dal Pra A, et al. Recommendations for Radiation Therapy in Oligometastatic Prostate Cancer: an ESTRO-ACROP Delphi consensus. *Radiotherapy and Oncology* 2022. ISSN 0167-8140, doi.org/10.1016/j.radonc.2022.10.005.

* Avtor prispevka se zahvaljuje doc. dr. Barbari Šegedin, dr. med., dr. Borutu Kraglju, dr. med., in asist. mag. Janki Čarman, dr. med., za uporabo kliničnih podatkov in skrbno vodenje predstavljenih bolnikov

Oligometastatski rak ledvice – prikaz primera

Oligometastatic kidney carcinoma – case report

doc. dr. Blaž Grošelj, dr. med.

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

Ana Perpar, dr. med.

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

Izvleček. Razvoj diagnostičnih in obsevalnih tehnik ter boljše razumevanje bioloških značilnosti tumorskih celic je privedel do značilno boljših prognoz pri razsejani bolezni. Prognoza metastatskega svetloceličnega raka ledvic je zelo slaba. Manjša populacija bolnikov, ki ima omejeno metastatsko bolezen, ima lahko ugodno prognozo, če so zdravljeni z lokalnimi ablativnimi zdravljenji – operacijo oziroma obsevanjem. Oligometastatska bolezen je po definiciji vmesno stanje med lokalno omejeno in obsežno metastatsko boleznijo. Gre za metastatsko bolezen z do 5 zasevki. V članku bomo prikazali nekaj primerov iz literature, ki kažejo, da je zdravljenje s stereotaktičnim obsevanjem solitarnega zasevka svetloceličnega karcinoma ledvice lahko zelo učinkovito. Prikazali bomo tudi primer klinične prakse iz Onkološkega inštituta Ljubljana.

Ključne besede: Rak ledvic, oligometastatska bolezen, obsevanje

Abstract. The development of diagnostic and radiotherapy techniques and a better understanding of the biological properties of tumor cells have led to significantly improved prognosis in disseminated disease. The prognosis of metastatic clear cell kidney cancer is very poor. A small group of patients with limited metastatic disease may have a favorable prognosis if treated with locally ablative treatments - surgery or radiation. So-called oligometastatic disease is an intermediate stage between localized and extensive metastatic disease, which by definition is metastatic disease with up to 5 metastases. In the article, we will show some examples from the literature indicating that treatment with stereotactic radiation of a solitary tumor of clear cell carcinoma of the kidney can be very effective. We will also show an example from the clinical practice of the Institute of Oncology in Ljubljana.

Keywords: Kidney cancer, Oligometastatic disease, Radiotherapy

Uvod. Prognoza metastatskega svetloceličnega raka ledvic je zelo slaba. Razvoj diagnostičnih in obsevalnih tehnik ter boljše razumevanje bioloških značilnosti je na splošno privedel do značilno boljših prognoz pri razsejani bolezni. Manjša populacija bolnikov, ki imajo metastatsko bolezen, vendar v manjšem obsegu, ima lahko ugodno prognozo, če so zdravljeni z lokalnimi ablativnimi zdravljenji. Oligometastatska bolezen je po definiciji vmesno stanje med lokalno omejeno in obsežno metastatsko boleznijo. Gre za metastatsko bolezen z do 5 zasevki. Standardno zdravljenje pri metastatski bolezni svetloceličnega karcinoma je sistemska terapija. Srednja preživetja brez progressa so pri tarčnih sistemskih terapijah do 24 mesecev, pri čemer imajo veliko toksičnih sopojavov. Pri bolnikih, ki imajo omejeno število metastatskih lezij, pa je indicirano lokalno ablativno zdravljenje – operacija (metastazektomija), stereotaktično obsevanje (*angl.* Stereotactic body radiation therapy – SBRT) oziroma paliativno obsevanje z veliko dozo, pri katerem zaradi lokacije operacija zasevka oziroma SBRT ni možno. Namen lokalnega ablativnega zdravljenja je predvsem zakasnitev sistemskega zdravljenja in s tem morda daljše celokupno preživetje (glede na klinične študije). Zadnja spoznanja in priporočila (glej Guckenberger *et al.*) ločijo nekaj različnih vrst oligometastatske bolezni, predvsem glede na časovno komponento pojavnosti in v odnosu do drugih terapij. Klinične študije, ki opisujejo zdravljenje metastatskega raka ledvic, tovrstnih klasifikacij za zdaj še ne upoštevajo in je časovnico pojavnosti zasevkov pri zdravljenih bolnikih težko določiti.

Rak ledvice (v veliki večini svetlocelični) je veljal za radiorezistentno bolezen, predvsem zaradi zastarelih obsevalnih tehnik (in slabih tehnoloških možnosti), kjer je bilo močno prizadeto tudi zdravo okolno tkivo, hkrati

pa so bile obsevalne doze na tumorsko tkivo premajhne za občutno dobrobit. Ob razvoju diagnostičnih natančnostnih obsevalnih tehnik z in nastavitvev ter sledenja bolnika na obsevalnih aparatih pa se je razmahnila tudi uporaba pri oligometastatski bolezni raka ledvic.

Nedavno je bila končana prva tovrstna prospektivna študija faze II pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo z namenom zakasnitve sistemske terapije. Tang *et al.* so v študiji prikazali enoletno preživetje brez napredovanja bolezni v 64 % in srednje preživetje brez napredovanja bolezni 22,7 meseca. Zelefsky *et al.* so v retrospektivnem pregledu študij ugotovili, da je pri uporabi SBRT pri metastatskem raku ledvic doseženo triletno preživetje brez napredovanja bolezni pri 20 izmed 46 bolnikov. Obsevalna doza 24 Gy (enkratni odmerek) je imela boljši učinek kot obsevalne doze 23 Gy ali manj.

V prispevku bomo prikazali potek bolezni in zdravljenje oligometastatske bolezni – tip rekurentne oligometastaze.

Prikaz primera. Pri 60-letni bolnici je bila leta 2014 opravljena desnostranska nefrektomija zaradi svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic. Ob progresu bolezni je bila aprila 2020 opravljena parcialna resekcija glave pankreasa zaradi solitarnega zasevka v tem predelu (metahroni oligoprogres, zdravljeno s prvo ablativno metodo – operacijo). Na redni slikovni kontroli aprila 2022 je bila opravljena preiskava CT prsnega koša in trebuha, ki je pokazala sum na novonastalo zgoščitev v pljučih levo bazalno. Multidisciplinarni konzilij na OI Ljubljana je indiciral obsevanje oligometastatskega procesa v pljučih. Pred začetkom zdravljenja je bolnica navajala dobro splošno počutje in zmogljivost, po ravnem je hodila vsak dan vsaj 5 km. Zanimala je spremembe apetita in telesne teže, novonastale bolečine ali druge težave. Julija 2022 je prejela 8 frakcij po 7,5 Gy v SBRT-tehniki. Prva redna slikovna preiskava po zaključku zdravljenja bo opravljena novembra 2022.

Zaključki. Novejše prospektivne študije in pregledi retrospektivnih podatkov kažejo, da je zdravljenje oligometastatske bolezni svetloceličnega karcinoma ledvic varno in učinkovito. Občutno se podaljša čas do prejetja sistemskega zdravljenja, SBRT je varna in učinkovita metoda zdravljenja. Glede na dosedanji korpus literature je postalo jasno, da je rak ledvic bolezen, ki je v velikih dozah občutljiva na obsevalno terapijo.

Literatura

1. Loh J, Davis ID, Martin JM, et al. Extracranial oligometastatic renal cell carcinoma: current management and future directions. *Future Oncol* 2014; 10(5):761–74.
2. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020; 21(1):e18–e28.
3. Chad Tang C, Pavlos Msaouel P, Kieko Hara K, et al. Definitive radiotherapy in lieu of systemic therapy for oligometastatic renal cell carcinoma: a single-arm, single-centre, feasibility, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(12):1732–1739.

Opomba za objavljene klinične primere:

Avtor/ji prispevka so pridobili soglasje za objavo prispevka v zborniku. Podati so psevdonimizirani.

PODPORNIKI IZOBRAŽEVANJA



Elektronska publikacija je brezplačno dostopna na spletni strani <https://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov>, kjer so zbrana gradiva s strokovnih dogodkov, ki jih organizira OI Ljubljana. Namenjena so tako zaposlenim na OI kot tudi drugim zaposlenim v zdravstvu, študentom in širši javnosti. Vabljeni k ogledu in prebiranju publikacij.

Srečanje so podprle naslednje družbe

Altamedics d.o.o.

Amgen zdravila d.o.o.

Astellas Pharma d.o.o.

AstraZeneca UK Limited, podružnica v Sloveniji

Bausch Health, PharmaSwiss d.o.o.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Janssen Slovenija, Johnson & Johnson d.o.o.


Lek d.d.

Merck d.o.o.

Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.

Novartis Pharma Services Inc. podružnica v Sloveniji

Roche farmacevtska družba d.o.o.



Na vsakem koraku smo tu, da pomagamo ljudem ustvariti, izboljšati in podaljšati **življenje.**

Razvijamo zdravila za zdravljenje bolezni po meri bolnika in omogočamo ljudem doseči njihove sanje, da postanejo starši.

Raziskave in razvoj osredotočamo na bolnike z nezadovoljenimi zdravstvenimi potrebami. Veliko sredstev vlagamo v razvoj novih zdravil in zdravstvenih tehnologij – na primer proti raku in kroničnim boleznim, posebno tistim, ki prizadenejo imunski sistem, vključno z multiplo sklerozo (MS). V naših centrih za

raziskave in razvoj v Darmstadt, Bostonu, Pekingu in Tokiu več kot 3000 zaposlenih deluje v globalnih omrežjih in si prizadeva za prelomna odkritja v korist bolnikov. Bolniki so v središču našega dela. Z vsakim napredkom izboljšujemo življenja. Ta enotna prizadevanja nas navdihujejo pri vsem, kar delamo.



MERCK

ZAUSTAVITE NAPREDOVANJE BOLEZNI IN PODALJŠAJTE PREŽIVETJE

Pri bolnikih z mHSPC, zdravljenje samo z ADT ni dovolj.

ZDRAVILO ERLEADA® JE SEDAJ ODOBRENO TUDI ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HORMONSKO OBČUTLJIVIM, METASTATSKIM RAKOM PROSTATE (mHSPC).¹

Zgodnja uporaba zdravila ERLEADA+ADT v primerjavi z ADT pomembno podaljša preživetje bolnikov in zmanjša tveganje za napredovanje bolezni, hkrati pa prihrani druge oblike zdravljenja za kasnejše stadije bolezni.¹⁻³



Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA*

▽ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Ime zdravila: Erleada 60 mg filmsko obložene tablete. **Kakovostna in količinska sestava:** 60 mg apalutamida; pomožne snovi: brezvodni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, mikrokristalna celuloza (silicifirana), črni in rumeni železov dioksid, makrogol, polivinilalkohol (delno hidroliziran), smukec, titanov dioksid. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (nmCRPC), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni. Za zdravljenje odraslih moških s hormonsko občutljivim metastatskim rakom prostate (mHSPC) v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov. **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek je 240 mg (štiri 60 miligramske tablete) v enkratnem peroralnem odmerku na dan. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadoliberina. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan, naslednji dan pa se naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedu. Dodatnih tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti. Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki ≥ 3 . stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila prekiniti začasno in ne dokončno, dokler se simptomi ne izboljšajo na ≤ 1 . stopnjo oziroma na začetno stopnjo, nato pa z zdravljenjem nadaljevati z enakim ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg), če je potrebno. Starejšim bolnikom, bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa uporaba ni priporočljiva. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih lahko jemlje s hrano ali brez nje. Apalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugimi predispozicijskimi dejavniki, med drugim tudi pri bolnikih s poškodbo možganov, nedavno kapjo (v zadnjem letu), pri bolnikih s primarnimi možganskimi tumorji ali metastazami v možganih. Pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid je prišlo do padcev in zlomov, zato je treba pred uvedbo zdravljenja pri bolnikih oceniti tveganje za zlome in padce, bolnike pa spremljati po ustaljenih smernicah in premisliti o uporabi učinkovin, ki delujejo na kosti. Bolnike je treba spremljati tudi glede znakov in simptomov ishemične bolezni srca in ishemičnih možganskožilnih bolezni ter optimizirati obvladovanje dejavnikov tveganja, kot so hipertenzija, diabetes ali dislipidemija, skladno s standardno oskrbo. Sočasni uporabi apalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati več presnovnih encimov ali prenašalcev, se je načeloma treba izogibati, če je terapevtski učinek teh zdravil za bolnika zelo pomemben in njihovega odmerjanja ni mogoče enostavno prilagajati na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi. Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulansi se je treba izogibati. Če se predpiše apalutamid, je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi srca in ožilja spremljati dejavnike tveganja kot so hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija ali druge srčno presnovne bolezni. Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT. Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome, ki nakazujejo na SJS/TEN. Ob pojavu teh simptomov je treba zdravljenje z zdravilom nemudoma prekiniti, bolniki pa morajo takoj poiskati zdravniško pomoč. Zdravila se ne sme ponovno uvести pri bolnikih, pri katerih se je pojavil SJS/TEN med jemanjem zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Apalutamid je

induktor encimov in prenašalcev in lahko povzroči povečan obseg odstranjevanja številnih pogosto uporabljenih zdravil. Pri sočasnem odmerjanju tega zdravila s katerim od močnih zaviralcev CYP2C8 ali močnih zaviralcev CYP3A4 začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila. Ni pričakovati, da bi induktorji CYP3A4 ali CYP2C8 klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko apalutamida in aktivnih frakcij. Pri sočasni uporabi s substrati CYP2B6 je treba spremljati neželene učinke in oceniti izgubo učinka substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Sočasna uporaba z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin), s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C9 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Pri sočasni uporabi s substrati UDP glukuronil transferaze je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi s substrati P gp, BCRP ali OATP1B1 je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N desmetil presnovek zavirata prenašalce OCT2, OAT3 in MATE. Pri preiskovancih z mHSPC, ki so prejeli levoprolinijev acetat (analog GnRH), sočasna uporaba apalutamida ni bistveno vplivala na izpostavljenost leuprolidu in stanju dinamičnega ravnovesja. Skrbna presoja je potrebna tudi pri sočasni uporabi z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izzovejo Torsades de pointes. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnovki prisotni v spermi, zato lahko to zdravilo škoduje plodu v razvoju. Bolniki, ki imajo spolne odnose z žensko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Erleada uporabljati kondome skupaj s še katero od drugih visoko učinkovitih metod kontracepcije. Zdravilo je kontraindicirano pri nosečnicah in ženskah, ki bi lahko zanosile in se ne sme uporabljati med dojenjem. **Neželeni učinki:** Hipotirodizem, zmanjšan apetit, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, disgevgzija, ishemične možganskožilne bolezni, konvulzije, ishemična bolezen srca, podaljšanje intervala QT, vročinski krči, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, padci. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik Dzp:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija **Predstavnik imetnika Dzp v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana **Režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec **Datum zadnje revizije besedila:** 10. februar 2022 **Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.**

Viri:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA* (apalutamid).
2. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13-24
3. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13-24. Supplementary information.

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, tel: 01 401 18 00, e-mail: info@janssen-slovenija.si

Erleada®
(apalutamid) tablete

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF

Johnson & Johnson





ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica