

# Možganski zasevki: SRS in sočasno sistemsko zdravljenje: kako umestiti različne modalitete zdravljenja?

**doc. dr. Marija Skoblar Vidmar, dr. med.**

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

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

## Povzetek

Incidenca možganskih zasevkov dramatično narašča v zadnjih 20 letih zaradi dostopnejše diagnostike, novih terapevtskih možnosti in boljšega preživetja bolnikov z malignimi tumorji. Napredek onkološkega zdravljenja omogoča ne le da bolniki na splošno živijo dlje, kar zagotavlja več časa za razvoj možganskih zasevkov, ampak tudi z njimi živijo dlje po zdravljenju, kar vodi do večje prevalence možganskih zasevkov. Zdravljenje je večplastno, saj vključuje kirurgijo, radioterapijo, sistemsko terapijo ali le spremljanje.

Interakcije med lokalnim in sistemskim zdravljenjem so izziv v vsakdanji klinični praksi, zato je treba pretehtati med njihovimi sinergijskimi učinki ter potencialno večjo toksičnostjo kombiniranega zdravljenja.

## Uvod

Cilj zdravljenja možganskih zasevkov je preprečitev nadaljnjega nevrološkega poslabšanja in podaljšanje preživetja s sprejemljivo kakovostjo življenja. Pri majhnih ali številčno omejenih možganskih zasevkih je mogoče dolgotrajno preživetje ali celo ozdravitev. V zadnjih dveh desetletjih se je vloga radioterapije iz izključno paliativne preusmerila v visoko ablativno lokalno zdravljenje s potencialnim vplivom na preživetje. Velike spremembe so se zgodile tudi na področju sistema zdravljenja, predvsem tarčne terapije ter imunoterapije in je v nekaterih primerih ravno sistemsko zdravljenje primarna terapevtska izbira.

Vprašanje je, katera je pravilna časovnica glede na interakcije med različnimi modaliteti zdravljenja, da bi dosegli najboljši učinek z najmanj stranskimi učinki, in ali lokalno zdravljenje lahko odložimo.

## Vloga stereotaktične radiokirurgije pri zdravljenju možganskih metastaz

V zdravljenju možganskih zasevkov je bila stereotaktična radiokirurgija (SRS) prvič evalvirana v kombinaciji z WBRT (angl. Whole Brain Radiation Therapy) v primerjavi z WBRT kot samostojno obliko zdravljenja. Dve randomizirani raziskavi sta dokazali, da dodatek SRS k WBRT izboljša preživetje (mediano celokupno preživetje 6,6 meseca v primerjavi s 4,9 meseca,  $p = 0,04$ ). Ti zgodnji raziskavi sta uveljavili vlogo SRS v zdravljenju možganskih zasevkov, ki je do takrat pripadala WBRT. Sčasoma so namreč ugotovili negativno vlogo WBRT na nevrokognitivno funkcijo in s tem na kakovost življenja bolnikov. Poznejše raziskave so pokazale, da dodatek WBRT k SRS izboljša intrakranialno kontrolo bolezni, vendar brez vpliva na preživetje. Rezultati omenjenih raziskav so uveljavili vlogo SRS v zdravljenju do 4 možganskih zasevkov. Z napredkom tehnologije in radiokirurških tehnik ter zaradi že ugotovljene toksičnosti WBRT se je SRS uveljavila tudi v zdravljenju multiplih možganskih zasevkov. Velika raziskava Yamamota je pokazala, da je celokupno preživetje enako tako v skupini bolnikov, zdravljenih s SRS zaradi 2–4 možganskih zasevkov, kot v skupini, zdravljenih zaradi 5–10 možganskih zasevkov. Kasnejša retrospektivna raziskava istega avtorja je ugotovila učinkovitost in smiselnost SRS tudi v izbrani skupini bolnikov, ki imajo več kot 10 možganskih zasevkov. Bolj kot število možganskih zasevkov je pomembno vzeti v ožir skupni volumen možganskih zasevkov in hitrost nastanka novih (angl. Brain metastases velocity).

Možganski zasevki z učinkom mase, tisti v zadnji kotanji, ki lahko povzročijo hidrocefalus, cistični zasevki ter možnost hitre opustitve kortikosteroidne terapije v primeru potrebe po imunoterapiji, so brez dvoma indikacija za klasičen nevrokirurški pristop.

SRS ima vlogo v kooperativnem obsevanju ležišča in morebitnega ostanka zasevka po nevrokirurški odstranitvi. Novejše raziskave nakazujejo korist predoperativne SRS za lezije, kjer je poznejša resekcija neizogibna. S takšnim pristopom je manj meningelnih zasevkov in radiacijske nekroze.

Na multidisciplinarno odločitev o indikaciji za SRS vplivajo: število možganskih zasevkov/skupni obsevalni volumen, razpored in velikost/volumen možganskih zasevkov, simptomi, splošno stanje bolnika, starost,

ekstrakranialni obseg primarne bolezni, hitrost nastanka novih možganskih zasevkov po prvi SRS, histologija in molekularne lastnosti tumorja ter možnost sistemskega zdravljenja.

### Sistemska terapija

Ni randomiziranih raziskav, na temelju katerih bi se jasno oblikovale smernice o takojšnji ali odloženi SRS pri bolnikih, ki so kandidati za tarčno terapijo ali imunoterapijo. Potreben je multidisciplinarni in individualiziran pristop k posameznemu primeru pri odločitvi, kateri bolniki ne potrebujejo takojšnje lokalne terapije. Napredek v molekularni diagnostiki neprekinjeno redefinira podskupine bolnikov, pri katerih je možna opustitev takojšnjega lokalnega zdravljenja. Trenutno so glede na ameriške (ASTRO) in evropske (ESMO-EANO) smernice definirane le podskupine bolnikov z melanomom, nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC) (angl. non-small cell lung cancer) in bolnice z rakom dojke, pri katerih je bila imunoterapija ali tarčna terapija usmerjena na biomarkerje BRAF, EGFR, HER2, ALK in ROS1 prospektivno ocenjena. Raziskave so bile narejene pri bolnikih brez nevroloških simptomov in brez kortikosteroidne terapije. Za simptomatske bolnike je ne glede na možnost tarčne terapije ali imunoterapije indicirana takojšnja lokalna terapija. Glede na rezultate raziskav, večinoma faze II in III, so imeli asimptomatski bolniki  $\leq 4$  možganske zasevke, najpogostejše  $\leq 2$  možganska zasevka z velikostjo  $< 2$  cm. Če se ne indicira takojšnja lokalna terapija, je potrebna skrbna nevro-radiološka kontrola in ocena elokventnosti prizadete možganske regije. Randomizirane raziskave faze II in III so potrdile odgovor na imunoterapijo in tarčno terapijo v razponu od 30–75 %, vendar ni bila narejena randomizirana preiskava, ki bi jih primerjala s SRS. Trenutno potekajo prospektivne raziskave, ki iščejo odgovore glede optimalne kombinacije lokalne terapije in naraščajočega števila novih sistemskih možnosti (NCT03340129, NCT02858869, NCT02978404).

**Glede na priporočila ASCO-SNO-ASTRO iz leta 2022 se pri naslednjih skupinah asimptomatskih bolnikov lahko odloži lokalna terapija:**

1. bolniki z EGRF-mutiranim NSCLC, ki prejemajo osimertinib ali icotinib,
2. bolniki z ALK-preureditvijo NSCLC, ki prejemajo alektinib, brigatinib ali ceritinib,
3. bolniki s melanomom, s predpisanim ipilimumabom + nivolumabom (za vse bolnike ne glede na status BRAF) ali dabrafenibom + trametinibom za bolnike, ki imajo mutacijo BRAF V600,
4. bolnice z HER 2 pozitivnim rakom dojke, ki po progresu bolezni ob trastuzumabu, pertuzumabu ali trastuzumabu emtazinu prejemajo tukatinib, trastuzumab in kapecitabin.

Glede na letošnje »living« smernice ESMO za HER2+ karcinom dojke pridejo v poštev tudi bolnice z aktivnimi možganskimi zasevki. Aktivni možganski zasevki so tako novonastali možganski zasevki velikosti  $\leq 2$  cm ali možganski zasevki, ki so v progresu po predhodnem lokalnem zdravljenju. Če so asimptomatski, je indicirana sistemska terapija ali kombinacija s tukatinibom, trastuzumabom in kapecitabinom ali s trastuzumab derukstekanom in odlog lokalnega zdravljenja. Definiran je tudi izraz stabilni možganski zasevki, ki pomeni že zdravljene možganske zasevke, ki  $\geq 4$  tedne po zdravljenju ne kažejo radiološkega progressa. Tudi pri njih je indicirana enaka sistemska terapija.

Za bolnike z NSCLC in ROS 1-translokacijo, MET-mutacijo, RET-fuzijo in KRAS-mutacijo se še vedno priporoča kombinirano lokalno in sistemsko zdravljenje. Drugi potencialni prediktivni biomarkerji so navedeni v tabeli 1.

### Kombinacija imunoterapije in SRS

Čeprav se je radioterapija tradicionalno uporabljala za neposredni učinek na rakave celice, ki vodi v mitotsko celično smrt, so dokazani tudi njeni potencialni imunomodulatorni učinki, ki jih je mogoče izkoristiti za okrepitev imunskega odziva proti rakavim celicam. Imunostimilirajoči učinek je bolj izražen pri večjih odmerkih, kot je 6 Gy ali več, ki se uporabljajo v SRS. Idealna časovnica med SRS in imunoterapijo je še vedno predmet številnih raziskav. Najpogosteje se SRS uporablja pred začetkom zdravljenja z imunoterapijo, še posebno če gre za simptomatske zasevke. Možna je tudi konkomitanta terapija oziroma začetek zdravljenja z imunoterapijo in nato priključitev SRS. Rezultati retrospektivnih raziskav so potrdili, da kombinacija občutno izboljša lokalni odgovor na zdravljenje, stimulira abscopal učinek na neobsevanih območjih, verjetno pa tudi vpliva na celokupno preživetje.

Entiteta	Biomarkerji
Dojka	HER2, ER/PR, BRCA1/2 ('BRCAness'), PIK3CA, PD-L1
NSCLC	EGFR, ROS1, NTRK, ALK, RET, MET, KRAS, BRAF, PD-1/PD-L1
Ploščatocelični	FGFR1
Melanom	BRAF, KIT, NF1, NRAS, PD-L1
Kolorektalni	KRAS, BRAF, NRAS, PD-L1, MSI
Zgornji gastrointestinalni	HER2, MET
Urotelni	PD-L1
Endometrij	MSI
Ovarij (serozni)	ER/PR, MSI
Ovarij (mucinozni)	MSI

**Tabela 1:** Potencialni prediktivni biomarkerji.

### Kombinacija tarčne terapije in SRS

V primeru inhibitorjev TKI in SRS se priporoča opustitev med obsevanjem ravno zaradi tega, ker so podatki nejasni in pomanjkljivi. Opisano je več ototoksičnosti ob simultani uporabi, še posebno pri alectinibu. Osimertinib naj bi bil manj učinkovit v kombinaciji s obsevanjem kot v monoterapiji. V primeru HER 2 tarčne terapije se priporoča sedemdnevna pavza med SRS in tarčno terapijo.

BRAF-inhibitorji kažejo radiosenzibilizacijski učinek ter povečanje možnosti krvavitve. Ne priporočajo se med obsevanjem in tri dni pred SRS ali po njej.

### Kombinacija citotoksične terapije in SRS

Potrebna je pavza od približno 7 dni pri gemcitabinu, metotreksatu, cisplatinu in taksanih ter 14 dni ali več pri doksorubicinu.

### Radiacijska nekroza

Colaco je raziskoval učinek kombinacije SRS in različnih sistemskih terapij. Ugotovil je, da je največja incidenca radiacijske nekroze 37,5 %, v skupini bolnikov, ki so prejeli imunoterapijo. Incidenca radiacijske nekroze v skupini bolnikov, zdravljenih s tarčnimi zdravili, je bila 25-odstotna, pri tistih zdravljenih s citotoksično terapijo pa 16,9-odstotna. Rezultati nekaterih drugih retrospektivnih raziskav niso potrdili enakega trenda, verjetno zaradi majhnih kohort, različnih SRS-odmerkov, variacij v načinu predpisa doze in številu frakcij.

### Zaključek

Molekularno biološka raznolikost možganskih zasevkov zahteva različne strategije zdravljenja. V izbranih primerih je prva izbira lahko tarčna terapija ali imunoterapija. Spremenila se je tudi vloga RT in se je izključno paliativne preusmerila v visoko ablativno lokalno zdravljenje s potencialnim vplivom na preživetje. Trenutne raziskave še vedno iščejo odgovore o optimalni razporeditvi lokalnega in sistemskega zdravljenja, kako bi izboljšali učinkovitost in omilili toksičnost.

**Viri in literatura**

1. Gondi, Vinai et al. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline, Practical Radiation Oncology, Volume 12, Issue 4, 265 – 282
2. E. Le Rhun M. Guckenberger, M. Smits et al. EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol* (2021) doi:10.1016/j.annonc.2021.07.016)
3. Mondini M, Levy A, Meziani L. et al. Radiotherapy-immunotherapy combinations - perspectives and challenges. *Mol Oncol*. 2020 Jul;14(7):1529-1537. doi: 10.1002/1878-0261.12658
4. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):387-95.
5. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 10;40(5):492-516. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1392.
6. Aizer AA, Lamba N, Ahluwalia MS, et al. Brain metastases: A Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol* 2022; 24:1613.