

SBRT in oligoprogres pri raku pljuč

Izr. prof. Jasna But Hadžić, dr. med.

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

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

Povzetek

Ozadje. Pri raku pljuč se stereotaktična radioterapija telesa (SBRT) v vsakdanji klinični praksi uporablja že pri vseh stadijih bolezni. Dokazi o dobrobiti ablativnega obsevanja pri oligometastatski bolezni (OMB) so temeljili na raziskavah faze II z nesodobnim sistemskim zdravljenjem ali kohortami mešanih histologij.

Namen. Predstaviti najnovejše dokaze o uporabi SBRT pri OMB raka pljuč.

Materiali in metode. Pregled literature in objavljenih izvlečkov onkoloških kongresov 2024.

Rezultati. Tri randomizirane raziskave na področju sinhrono OMB ne dajejo odgovora na dobrobit lokanega zdravljenja zaradi uporabe nestandardnega sistema zdravljenja in vključevanja bolnikov z oligoinducirano boleznijo. SBRT oligoostanka pri bolnikih na osimertinibu in inhibitorjih kontrolnih točk (IKT) podaljša preživetje brez bolezni in celokupno preživetje. Lokalno zdravljenje inducirane oligoprograsa pri IKT lahko izboljša preživetje (pozitivna in negativna raziskava).

Zaključek. Obravnava bolnika z oligometastatskim pljučnim rakom postaja vse bolj kompleksna. Razvoj standardiziranih protokolov in meril izbora bolnikov, ki temeljijo na prognostičnih ocenah, bodo temeljnega pomena za opredelitev enotnega pristopa k zdravljenju in za vodenje odločitev na multidisciplinarnih konzilijih.

Uvod

Pri raku pljuč se stereotaktično obsevanje v vsakdanji klinični praksi uporablja že pri vseh stadijih bolezni. Visok nivo dokazov z randomiziranimi raziskavami imamo za SBRT zgodnjega raka pljuč in paliativno protibolečinsko obsevanje hrbtenice. Ablativno obsevanje zasevkov pri oligometastatski bolezni pa je do zdaj temeljilo predvsem na prospektivnih raziskavah faze II, ki so vključevale bolnike z različnimi raki, ali so temeljile na nesodobnih režimih sistema zdravljenja ali pa so vključevale bolnike z različnimi oblikami OMB. V letu 2023 so bile objavljene mednarodne smernice za zdravljenje OMB pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) (1), izsledki raziskav v letu 2024 pa so odprli več vprašanj, kot so ponudili odgovorov (2–6). V nadaljevanju bomo predstavili najnovejše dokaze o vključevanju SBRT v zdravljenje različnih oblik OMB pri NDRP (7), objavljene v letu 2024.

Sinhrona oligometastatska bolezen

Sinhrono OMB imajo po definiciji bolniki z 1–5 zasevki ob diagnozi primarne bolezni (7). Bolniki so zdravljeni s standardnim sistemskim zdravljenjem (ang. standard of care – SoC) za primarno razsejano bolezen in takojšnjim ali odloženim ablativnim lokalnim zdravljenjem (1). Tri letos objavljene raziskave ne dajejo odgovora na to, ali imajo bolniki s sinhrono OMB brez progressa po sistemskem zdravljenju dobrobit z lokalnim zdravljenjem. V dveh raziskavah so uporabili nestandardno sistemsko zdravljenje, v NRG LU002 pa vključili tudi bolnike z oligoinducirano boleznijo (2, 3, 5).

Metahrona oligometastatska bolezen

O metahronem oligoprogresu govorimo, ko se zasevki pojavijo ≥ 6 mesecev po zdravljenju. V primeru kontroliranega primarnega tumorja jo imenujemo tudi oligoponovitev. Ta skupina bolnikov ima boljšo prognozo v primerjavi z bolniki s sinhronimi zasevki, najdaljše preživetje imajo bolniki z izoliranim oligoprogresom v pljučih (8). V randomizirani raziskavi SABR-COMET so pri bolnikih z metahronimi zasevki solidnih tumorjev z dodatkom SBRT ob SoC izboljšali srednje celokupno preživetje (CP) z 28 na 53 mesecev (9).

Inducirana oligometastatska bolezen in oligoostanek bolezni

O inducirani oligometastatski bolezni govorimo pri bolnikih s polimetastatsko boleznijo, ki imajo po sistemskem zdravljenju SoC oligoostanek bolezni. Ni znano, ali po 4–6 krogih SoC z dodanim lokalnim ablativnim zdravljenjem izboljšamo prognozo, saj so štiri pozitivne randomizirane raziskave izvedene pred

dobro imunoterapije in TKI tretje generacije (10, 11). Zaradi mešane vključitve sinhrono OMD in oligoinducirane OMD v NRG LU 002 zaključkov o dobrobiti SBRT za to skupino ne moremo postaviti (3).

Pri bolnikih z vodilno onkogeno mutacijo se rezistenca na TKI pogosto razvije v oligoostanku bolezni. V raziskavi LungSORT so pri bolnikih, ki so prejeli TKI tretje generacije, ablativno obsevali oligoostanek bolezni in rezultate primerjali s historično kohorto. Ugotovili so izboljšanje srednjega preživetja brez bolezni z 19,0 na 29,9 meseca (13). Na svetovnem kongresu o pljučnem raku so letos predstavili zgodnje rezultate prospektivne raziskave faze II BOOSTER, v kateri so bolnike na 1. liniji z inhibitorji kontrolnih točk (IKT) s kemoterapijo ali brez nje in doseženo oligoinducirano bolezenijo randomizirali v SoC z ablativnim zdravljenjem ali brez njega. Lokalno zdravljeni bolniki so dosegli značilno daljše srednje preživetje brez bolezni (26,7 proti 11,7 meseca) in srednje celokupno preživetje (ni doseženo proti 32,9 meseca) (14).

Inducirana oligoprogresivna bolezen

Pri bolnikih na sistemskem zdravljenju ob dobrem odgovoru lahko pride do izolirane rezistence v določenem klonu celic, kar vodi do oligoprograsa ob sicer nadzirani polimetastatski bolezni. Glede na retrospektivne raziskave je z ablativnim lokalnim zdravljenjem mogoče podaljšati čas sicer učinkovitega sistema zdravljenja za 7–9 mesecev za mešano skupino bolnikov (11) in do 17 mesecev pri bolnikih z oligoprogresom po 1. liniji IKT (15). V raziskavi CURB so randomizirali bolnike z NDRP in rakom dojke z oligoprogresom po vsaj 1. liniji v SoC in SoC + SBRT. Bolniki s pljučnim rakom so imeli izrazito izboljšano srednje preživetje brez bolezni (2,2 proti 10,0 mesecev) (4). Dodatek SBRT terapiji SoC so proučevali tudi v randomizirani raziskavi faze II STOP. Raziskava je bila negativna, brez izboljšanja srednjega preživetja brez bolezni in srednjega celokupnega preživetja, vendar pa je kar 35 % bolnikov v roki SoC prejelo tudi ablativno obsevanje (kršitev protokola). Zaradi počasnega vključevanja so morali vključevanje razširiti iz NDRP tudi na druge rake, tako da odgovora o dobrobiti za rak pljuč nimamo (6).

Zaključek

Obravnava bolnika z oligometastatskim pljučnim rakom postaja vedno bolj kompleksna. Razvoj standardiziranih protokolov in meril izbora bolnikov, ki temeljijo na prognostičnih ocenah, bodo temeljnega pomena za opredelitev enotnega pristopa k zdravljenju in za vodenje odločitev na multidisciplinarnih konzilijih. Poglobljena analiza zasevkov različnih tkiv lahko pomaga izboljšati naše razumevanje razvoja metastatske bolezni in opredeliti bioloških značilnosti, ki lahko vplivajo na odločitve o zdravljenju.

Viri in literatura:

1. Iyengar P, All S, Berry MF, Boike TP, Bradfield L, Dingemans AMC, et al. Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: An ASTRO/ESTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2023;13:393–412. doi:10.1016/j.prro.2023.04.004.
2. ESTRO - About ESTRO n.d. <https://www.astro.org/About/Newsroom/Newsletter/Congresses/Lung-Proffered-Papers-at-ESTRO-2024> (accessed October 28, 2024).
3. Iyengar P, Hu C, Gomez DR, Timmerman RD, Simone CB, Robinson CG, et al. NRG-LU002: Randomized phase II/III trial of maintenance systemic therapy versus local consolidative therapy (LCT) plus maintenance systemic therapy for limited metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2024;42:8506–8506. doi:10.1200/jco.2024.42.16_suppl.8506.
4. Tsai CJ, Yang JT, Shaverdian N, Patel J, Shepherd AF, Eng J, et al. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (Consolidative Use of Radiotherapy to Block (CURB) oligoprogression): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet* 2024;403:171–82. doi:10.1016/S0140-6736(23)01857-3.
5. Sun H, Li M, Huang W, Zhang J, Wei S, Yang Y, et al. Thoracic Radiotherapy Improves the Survival in Patients With EGFR-Mutated Oligo-Organ Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors: A Multicenter, Randomized, Controlled, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2024;JCO2302075. doi:10.1200/JCO.23.02075.
6. Schellenberg D, Gabos Z, Duimering A, Debenham B, Fairchild A, Huang F, et al. Stereotactic Ablative Radiation for Oligoprogressive Cancers: Results of the Randomized Phase 2 STOP Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;0. doi:10.1016/j.ijrobp.2024.08.031.

7. 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. doi:10.1016/j.radonc.2020.04.003.
8. Werner R, Steinmann N, Opitz I, Decaluwe H, Date H, De Ruyscher D. Complex situations in lung cancer: multifocal disease, oligoprogression and oligorecurrence. *Eur Respir Rev* 2024;33. doi:10.1183/16000617.0200-2023.
9. Palma D, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. OC-0104 Stereotactic radiation for treatment of oligometastases (SABR-COMET) – Extended long-term outcomes. *Radiother Oncol* 2022;170:S88. doi:10.1016/s0167-8140(22)02480-x.
10. Peng P, Gong J, Zhang Y, Zhou S, Li Y, Han G, et al. EGFR-TKIs plus stereotactic body radiation therapy (SBRT) for stage IV Non-small cell lung cancer (NSCLC): A prospective, multicenter, randomized, controlled phase II study. *Radiother Oncol* 2023;184:109681. doi:10.1016/j.radonc.2023.109681.
11. Werner R, Steinmann N, Opitz I, Decaluwe H, Date H, De Ruyscher D. Complex situations in lung cancer: multifocal disease, oligoprogression and oligorecurrence. *Eur Respir Rev* 2024;33:230200. doi:10.1183/16000617.0200-2023.
12. Ricciuti B, Gariazzo E, Gorria T, Thummalapalli R, Citarella F, Gandhi MM, et al. Clinical outcomes and post-progression retreatment in patients with metastatic NSCLC who complete two years of treatment with immune checkpoint blockade. *J Clin Oncol* 2024;42:8633–8633. doi:10.1200/jco.2024.42.16_suppl.8633.
13. Zhou Y, Ni J, Zhu Z. Consolidative Stereotactic Radiotherapy in Metastatic EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Receiving First-Line Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Prospective Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol* 2024;120:S94. doi:10.1016/j.ijrobp.2024.07.167.
14. Yang S, Chen B, Yu J, Liu X, Jiang T, Wu F, et al. OA05.03 Ablation to Oligo-Residual Sites Plus ICIs Improved Survival of Patients with Advanced NSCLC: Preliminary Results of a Prospective Phase II Trial. *J Thorac Oncol* 2024;19:S17–8. doi:10.1016/j.jtho.2024.09.037.
15. Brown LJ, Ahn J, Gao B, Gee H, Nagrial A, Pires da Silva I, et al. Radiotherapy Improves Survival in NSCLC After Oligoprogression on Immunotherapy: A Cohort Study. *JTO Clin Res Reports* 2024;5:100695. doi:10.1016/j.jtocrr.2024.100695.