

Bölüm 54

OLİGOMETASTATİK HASTALIKTA STEREOTAKTİK RADYOTERAPİ

Rashad RZAZADE

GİRİŞ

Metastatik hastalıkta daha uzun sağkalım elde edilebilen hastaların varlığı, lokal küratif tedavilerin yarar sağlayabileceği metastatik bir alt grubun olduğunu düşündürmüştür. Oligometastatik hastalık diye adlandırılan bu grup, sınırlı evre ve yaygın hastalık arasında tanımlanan bir evredir. Oligometastaz kavramı ilk kez Hellman ve Weichselbaum tarafından tanımlanmıştır. Bu tümörlerin yaygın metastatik hastalıktan farklı bir biyolojiye sahip olduğu, bazılarının küratif amaçla tedavi edilebileceği hipotezini ileri sürülmüşler⁽¹⁾. Bu hipotez sonrası yayınlanan retrospektif serilerde sınırlı metastatik hastalıkta metastazektomi yapılmış vakaların sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. En dikkat çekici olanlar, kolorektal kanser kaynaklı karaciğer metastazlarının rezeksiyonu ve çeşitli histolojiler için pulmoner metastazektomi serileridir^(2,3).

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, daha az invaziv cerrahiler, hedefe yönelik tedaviler ile mikroskopik hastalığın daha iyi kontrolü ve daha yüksek doz ve daha az yan etki ile uygulanan radyoterapi tedavileri ile oligometastatik hastalık kavramına olan ilgiyi arttırmıştır.

OLİGOMETASTATİK HASTALIK KAVRAMI

1995 yılında Hellman ve Weichselbaum primer tümörde metastaz için biyolojik gereklileri sağlayıp sınırlı metastaz kapasitesine sahip hücrelerin

olabileceğini ve bu hücrelerin oligometastazın biyolojik temelini oluştura bileceğini öne sürmüştür¹. Yaygın metastatik hastalık ile oligometastatik hastalık arasındaki fark, primer tümör histolojisi, primer tümör bölgesi, tümör hücrelerindeki mutasyon çeşitleri, metastaz yapılan organ ve metastaz sayısından etkilenebilir^{1,4}.

Oligometastaz tanımının şu an konsensüs tanımı yoktur. Bununla birlikte klinik araştırma protokollerinde 1 ila 3 veya 1 ila 5 metastatik lezyon tanımı kullanılmaktadır⁵. Oligometastatik hastalığın klinik durumunu daha iyi açıklayacak birkaç terim vardır. Metastazın saptanmasının zamanlamasına bağlı olarak senkron (primer ve metastazın eşzamanlı tanısı) ve metakron (primer tümör tanısı ile metastazının tanıları arasında ≥ 6 ay) ayrımı yapılır⁶. Oligorekürrens primer tümörün kontrol altında olduğu ve yeni oluşan sınırlı sayıda metastazların lokal tedaviye uygun olduğu hastalıklardır⁶. Oligo-progresyon ise sistemik tedavi ardından, primer tümör kontrol altındayken, sınırlı sayıda metastatik depozitin progrese olması durumudur⁷. Oligometastatik hastalıkta toplam tümör hacmi ile ilgili bir tanımlama bulunmamaktadır.

Bütün bunlar göz önünde bulundurularak, farklı tümör histolojilerinde oligometastazların biyolojisi ile yeni kanıtlar ortaya çıkmaktadır ve klinik çalışmalar hangi metastatik hastaların Stereotaktik beden radyoterapisinden (SBRT) fayda sağlayabileceği prospektif çalışmalar ile araştırılmaktadır. Ayrıca Oligometastatik hastalıkta

¹ Uzm Dr, Özel Anadolu Sağlık Merkezi

taliksız sağkalım) oranlarını anlamlı derecede arttırdığından (11.9 ay vs 3.9 ay; p=0.0054) çalışma erken kapatıldı³¹. Bu çalışmanın final analizinde ortalama GSK (genel sağ kalım) oranları da, LAT eklenen grupta, diğer gruba göre anlamlı derecede daha uzundu (41.2 ay vs17 ay; p=0.017)³². Benzer şekilde yeni yayınlanan 29 KHDAK hastanın dahil edildiği başka bir faz II tek merkezli çalışmada, birinci basamak kemoterapi sonrası progresse olmayan hastaların, hastaların idame kemoterapisine, metastazlarına yönelik SBRT eklenmesi, ara analizde, idame tedavisine SBRT eklenmeyen gruba göre HSK(hastaliksız sağkalım) oranlarını anlamlı derecede arttırdığından (9.7 ay vs 3.5 ay; p=0.01) bu çalışma da erken kapatıldı³³. Bu çalışmada düşük hasta sayısı nedeniyle GSK oranları verilememiştir.

Bir başka multisentrik faz II randomize çalışmada ekstrakraniyel oligorekürrens prostat kanserinde (metastaz sayısı ≤ 3), metastazlara yönelik LAT (cerrahi veya SBRT; SBRT dozu 3 fraksiyonda30 Gy) grubu ile kontrol grubunu karşılaştırmışlar. Primer sonlanım noktası androjen deprivasyon tedavisiz sağ kalım olan çalışmanın, median takibi 3 yıl idi ve çalışmaya toplam 62 hasta alınmış. LAT grubunda androjen deprivasyon tedavisiz (ADT) sağ kalım kontrol grubuna göre daha uzundu (sırasıyla 21 ay vs 13ay ; HR 0.60, 95% CI 0.40–0.90 ; p=0.11)²².

Yakın zamanda yayınlanan SABR-COMET faz II randomize çalışmasına 99 metakron oligometastatik (metastaz sayısı ≤ 5) hasta alındı. Standart tedaviye ek olarak metastatik lezyonlara SBRT uygulandığı grupta ortalama GSK 41 ay, standart tedavi grubta 28 ay (HR 0.57, 95% CI 0.30 – 1.10; p=0.090), ortalama HSK SBRT kolunda 12 ay, standart kolda 6 ay HR 0.47, 95% CI 0.30 – 0.76; p=0.0012) olarak bildirilmiştir³⁴. Bu çalışmanın, SBRT kolunda tedavi ile ilgili ölüm oranı %4.5 (3 hasta) idi.

Oligometastik meme kanserinde (NRG BR002 -NCT02364557, STEREO-STEIN - NCT02089100) , KHDAK de (NRG LU002 - NCT03137771, OMEGA-NCT03827577, SARON-NCT02417662), prostat kanserinde (PCS IX-NCT02685397) ve tüm histolojilerde (SABR-COMET-3-NCT03862911, SABR-COMET-10-

NCT03721341) sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı araştıran faz III yürümekte olan çalışmalar bulunmaktadır.

SONUÇ

Oligometastatik kanserlerde, metastazlara yönelik SBRT güvenli ve etkin tedavidir. Oligometastatik hastalığın alt tiplerinin arasında ayırım yapılması, SBRT'nin sistemik tedaviler ile kombinasyonu ve sıralaması için dizayn edilecek çalışmalar kanser tedavisinde yeni bir paradigma oluşturmaya yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Weichselbaum, R. R., and S. Hellman. "Oligometastases." *J Clin Oncol* 13.1 (1995): 8-10.
2. Fong, Yuman, et al. "Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases." *Annals of surgery* 230.3 (1999): 309.
3. Pastorino, Ugo, et al. «Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases.» *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 113.1 (1997): 37-49.
4. Corbin, Kimberly S., Samuel Hellman, and Ralph R. Weichselbaum. "Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy." *J Clin Oncol* 31.11 (2013): 1384-1390.
5. Palma, David A., et al. "The oligometastatic state—separating truth from wishful thinking." *Nature reviews Clinical oncology* 11.9 (2014): 549.
6. Niibe, Yuzuru, and Kazushige Hayakawa. "Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy." *Japanese journal of clinical oncology* 40.2 (2010): 107-111.
7. Cheung, Patrick. "Stereotactic body radiotherapy for oligoprogressive cancer." *The British journal of radiology* 89.1066 (2016): 20160251.
8. Palma, David A., et al. "Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): study protocol for a randomized phase II trial." *BMC cancer* 12.1 (2012): 305.
9. Chmura, S. J., et al. "Phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) to multiple metastatic sites: a NRG oncology study." *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 102.3 (2018): S68-S69.
10. Pienta, Kenneth J., et al. "The cancer diaspora: Metastasis beyond the seed and soil hypothesis." *Clinical cancer research* 19.21 (2013): 5849-5855.
11. Reyes, Diane K., and Kenneth J. Pienta. "The biology and treatment of oligometastatic cancer." *Oncotarget* 6.11 (2015): 8491.
12. Chambers, Ann F., Alan C. Groom, and Ian C. Macdonald. "Metastasis: dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites." *Nature Reviews Cancer* 2.8 (2002): 563.

13. Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. "Hallmarks of cancer: the next generation." *cell* 144.5 (2011): 646-674.
14. Gupta, Gaorav P., and Joan Massagué. "Cancer metastasis: building a framework." *Cell* 127.4 (2006): 679-695.
15. Uppal, Abhineet, et al. "14q32-encoded microRNAs mediate an oligometastatic phenotype." *Oncotarget* 6.6 (2015): 3540.
16. Oshima, Go, et al. "DNA methylation controls metastasis-suppressive 14q32-encoded miRNAs." *Cancer research* 79.3 (2019): 650-662.
17. Lussier, Yves A., et al. «MicroRNA expression characterizes oligometastasis (es).» *PloS one* 6.12 (2011): e28650.
18. Shah, Rajal B., et al. "Androgen-independent prostate cancer is a heterogeneous group of diseases: lessons from a rapid autopsy program." *Cancer research* 64.24 (2004): 9209-9216.
19. Ramaswamy, Sridhar, et al. "A molecular signature of metastasis in primary solid tumors." *Nature genetics* 33.1 (2003): 49-54.
20. Gerlinger, Marco, et al. "Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing." *New England journal of medicine* 366.10 (2012): 883-892.
21. Pantel, Klaus, and Ruud H. Brakenhoff. "Dissecting the metastatic cascade." *Nature Reviews Cancer* 4.6 (2004): 448.
22. Ost, Piet, et al. "Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial." (2017).
23. Ashworth, Allison B., et al. "An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer." *Clinical lung cancer* 15.5 (2014): 346-355.
24. Widder, Joachim, et al. "Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy?." *Radiotherapy and Oncology* 107.3 (2013): 409-413.
25. Filippi, Andrea Riccardo, et al. "Exploratory analysis on overall survival after either surgery or stereotactic radiotherapy for lung oligometastases from colorectal cancer." *Clinical Oncology* 28.8 (2016): 505-512.
26. Milano, Michael T., Alan W. Katz, and Paul Okunieff. "Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ." *American journal of clinical oncology* 33.2 (2010): 157-163.
27. Milano, Michael T., et al. "Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 83.3 (2012): 878-886.
28. Hong, Julian C., et al. "Classification for long-term survival in oligometastatic patients treated with ablative radiotherapy: A multi-institutional pooled analysis." *PloS one* 13.4 (2018): e0195149.
29. Van den Begin, Robbe, et al. "The METABANK score: A clinical tool to predict survival after stereotactic radiotherapy for oligometastatic disease." *Radiotherapy and Oncology* 133 (2019): 113-119.
30. Al-Hallaq, Hania A., et al. "Benchmark credentialing results for NRG-BR001: The first National Cancer Institute-sponsored trial of stereotactic body Radiation Therapy for Multiple Metastases." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 97.1 (2017): 155-163.
31. Gomez, Daniel R., et al. "Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study." *The Lancet Oncology* 17.12 (2016): 1672-1682.
32. Gomez, Daniel R., 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." *Journal of Clinical Oncology* (2019): JCO-19.
33. Iyengar, Puneeth, et al. "Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial." *JAMA oncology* 4.1 (2018): e173501-e173501.
34. Palma, David A., 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." *The Lancet* 393.10185 (2019): 2051-2058.