



NÁRODNÝ
ONKOLOGICKÝ ÚSTAV
umenie liečiť

SBRT metastáz oligometastatického karcinómu pľúc

6. konferencia Slovenskej spoločnosti radiačnej onkológie

16. - 17. máj 2024



MUDr. Masaryková Andrea, PhD.
Národný onkologický ústav, Bratislava
andrea.masarykova@nou.sk

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

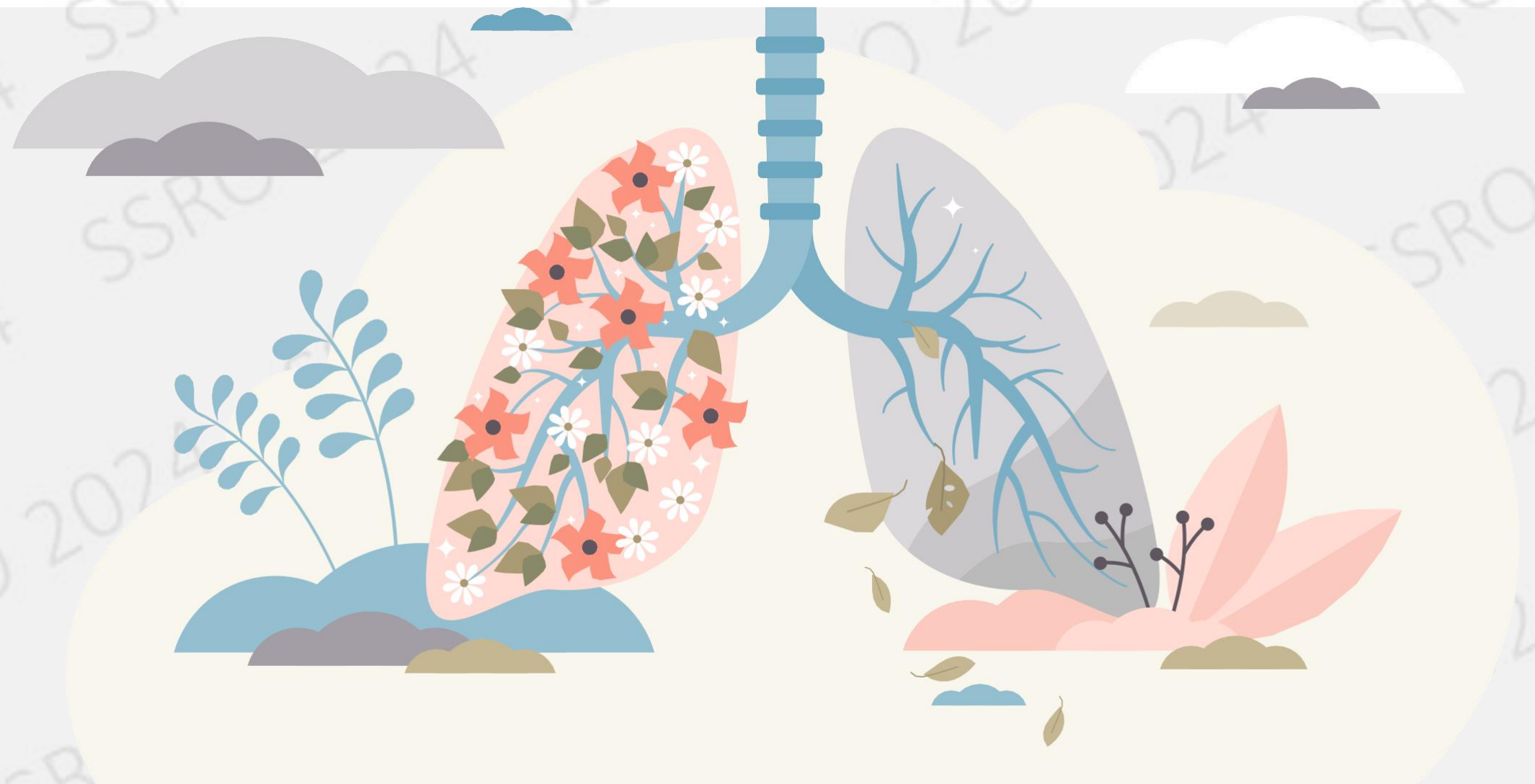
☒ Nemám potenciálny konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúc	
i Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

SBRT metastáz oligometastatického karcinómu pľúc

– cez dôkazy k manažmentu

- 1. OMD NSCLC – od minulosti po súčasnosť**
- 2. SBRT v liečbe OMD – dôkazy z klinických štúdií**
- 3. Jednotlivé miesta metastáz OMD NSCLC stratégia liečby**
- 4. Odporúčania ASTRO/ESTRO**
- 5. Nová budúcnosť**
- 6. Otázky**



Oligometastatický koncept

- **pojem „oligometastáza“ navrhli Hellman a Weichselbaum**
(*J Clin Oncol*, 1995)
- **ako stredné štádium medzi lokálne pokročilým a diseminovaným ochorením, s odlišným biologickým správaním v zmysle indolentného priebehu ochorenia, kde treba uvažovať potenciálne o kurabilite ochorenia**

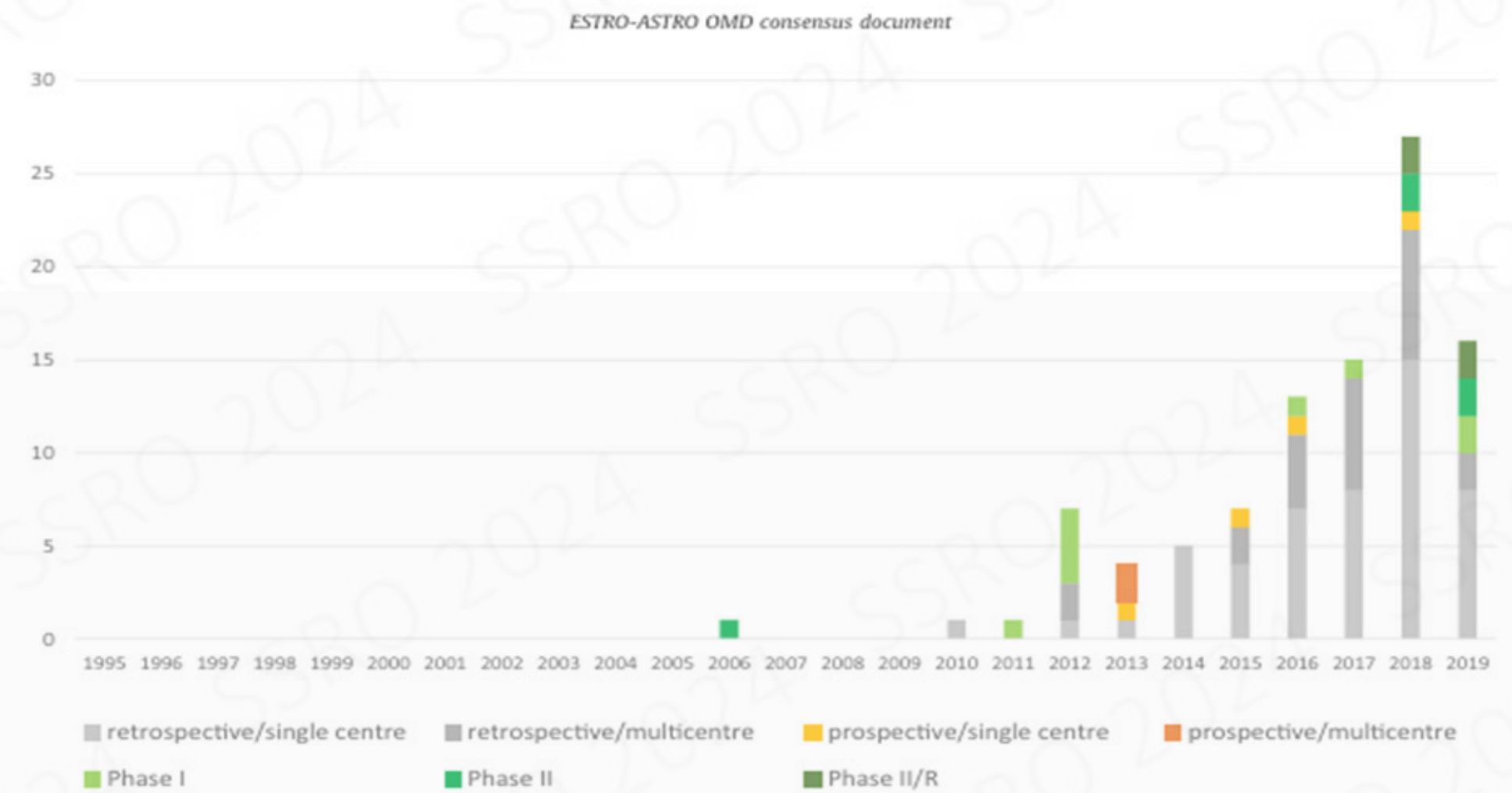


Definovanie oligometastatického ochorenia z pohľadu radiačnej onkológie: Konsenzus ESTRO-ASTRO

> [Radiother Oncol.](#) 2020 Jul;148:157-166. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.003. Epub 2020 Apr 22.

Yolande Lievens¹, Matthias Guckenberger², Daniel Gomez³, Morten Hoyer⁴, Puneeth Iyengar⁵, Isabelle Kindts⁶, Alejandra Méndez Romero⁷, Daan Nevens⁸, David Palma⁹, Catherine Park¹⁰, Umberto Ricardi¹¹, Marta Scorsetti¹², James Yu¹³, Wendy A Woodward³

Záver: Hoci v súčasnej literatúre existuje značná heterogenita v definíciách OMD, dosiahol sa konsenzus vo viacerých kľúčových otázkach. Na základe dostupných údajov možno OMD k dnešnému dňu definovať ako 1-5 metastatických lézií, ale všetky metastatické ložiská musia byť bezpečne liečiteľné. Prebiehajúce štúdie vytvárajú ďalšie dôkazy s cieľom optimalizovať prínos pre pacientov.



Počet publikácií za rok a podľa typu od publikácie Hellmana a Weichselbauma v r. 1995

8. Klasifikácia TNM NSCLC

- **M1a samostatná nádorová uzlina (uzliny) v druhostrannom laloku**
- **M1b jedna extratorakálna metastáza**
- **M1c viaceré extratorakálne metastázy**

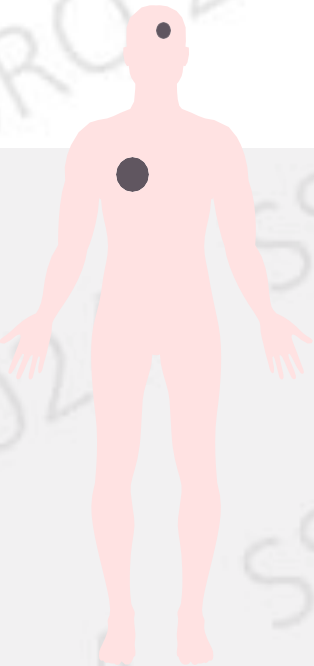


Možnosti liečby s kuratívnym zámerom

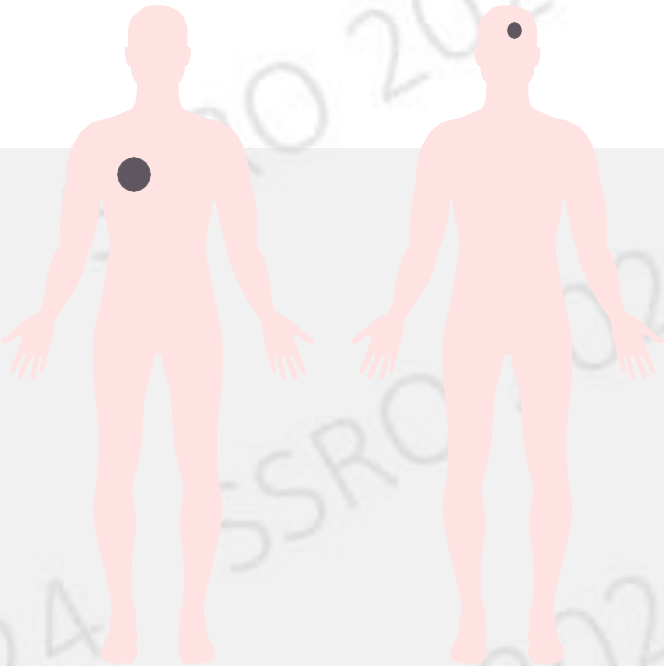
- **kompletná resekcia/radikálna RTH primárneho nádoru**
A
- **liečba všetkých meta ložísk – LAT**
- **(chirurgická metastazektómia, SBRT, RFA, kryoablácia)**
A
- **systemová liečba**



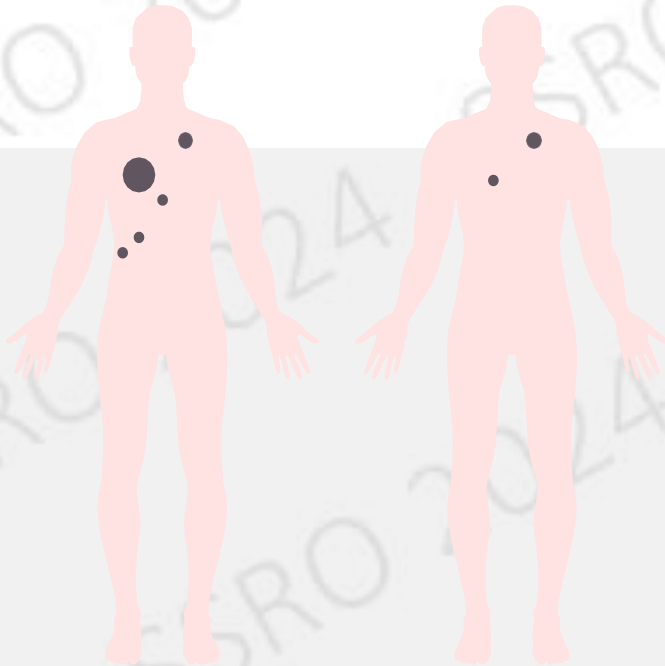
De novo synchronous oligometastatic disease



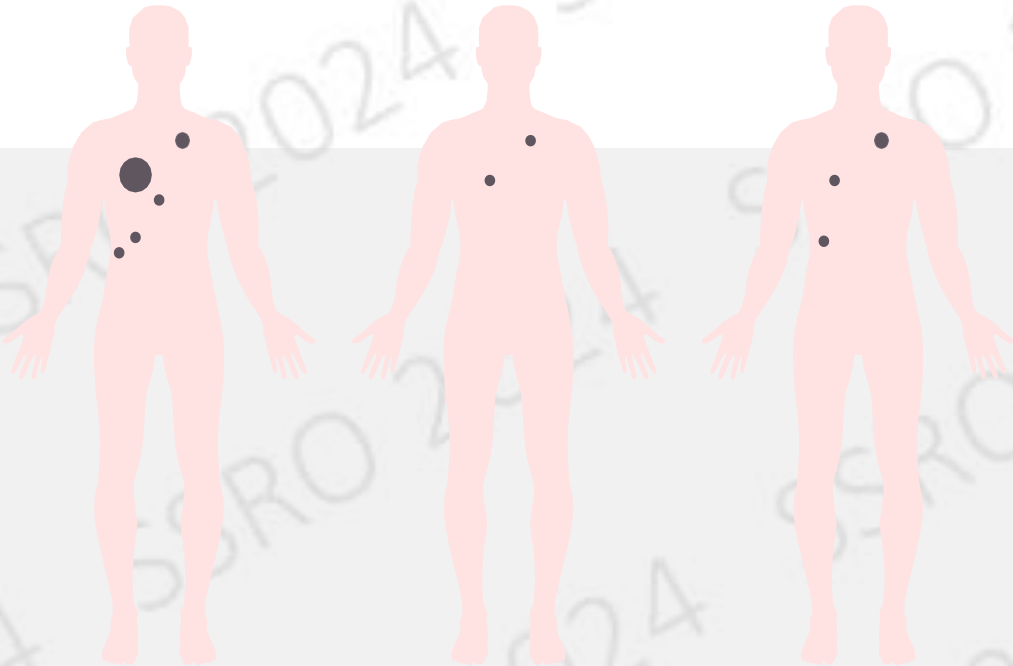
De novo metachronous oligometastatic disease

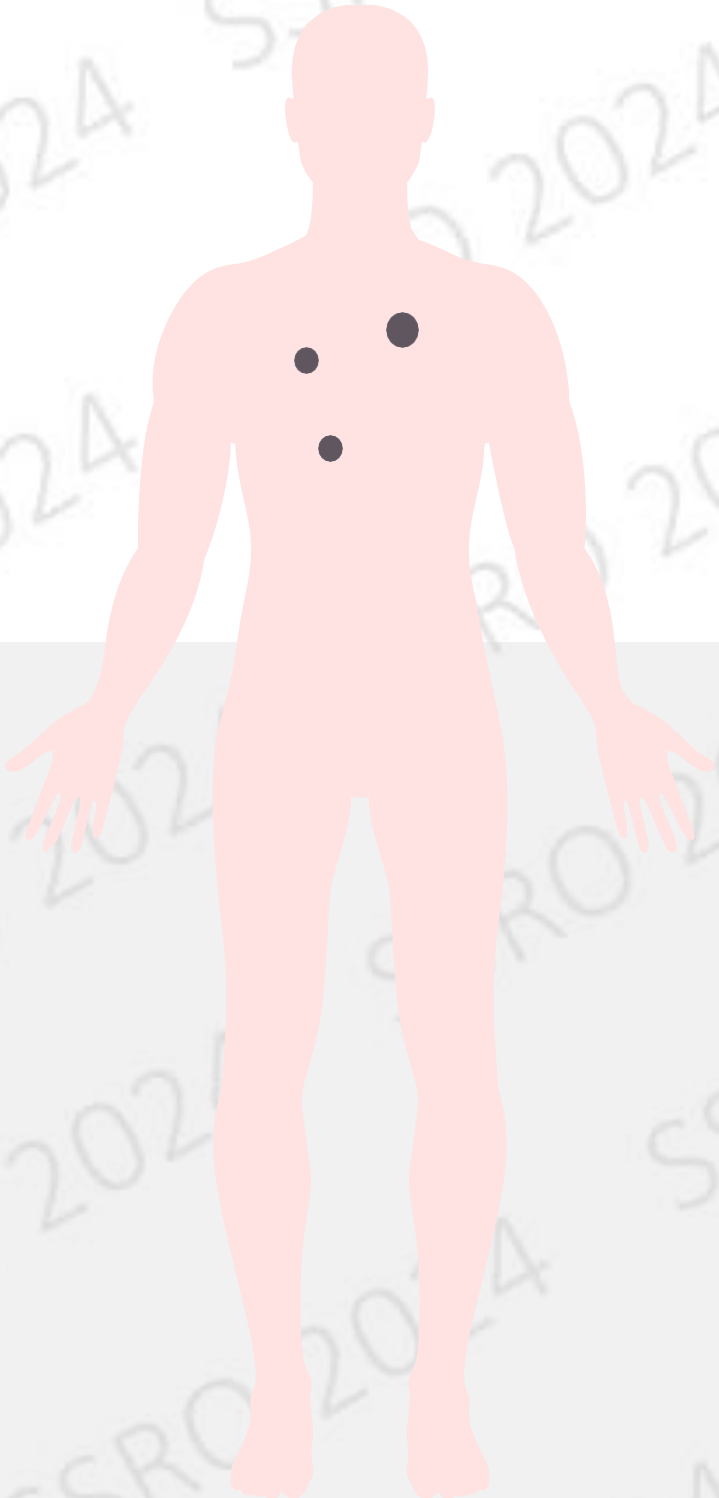


Oligopersistent disease



Oligoprogression



- 
1. Nikdy neexistuje presná hranica pre „oligometastatické“ ochorenie
 2. Väčšina RCT naznačuje prínos ablatívnej liečby
 3. SABR modalita s najpodrobnejšími dôkazmi
 4. SABR môže byť kuratívna
 5. SABR dobre tolerovateľná

6. SABR nákladovo efektívna
7. Uprednostňuje sa liečba všetkých lézií
8. Optimálna úloha a načasovanie systémovej liečby nie je známe
9. Nepočítať s abskopálnym efektom
10. Potrebné inovatívne klinické štúdie

Dôkazy

**nízka kvalita vedeckých údajov do 2018,
len 3 RCT a 2 metaanalýzy, väčšina sú retrospektívne štúdie
– 59 prác uverejnených v roku 2018**



Vybrané RCT – cont s použitím lokálnej ablatívnej terapie na liečbu oligometastáz

TABLE 1. Select Randomized Control Trials Using Local Ablative Therapy to Treat Oligometastases in Non–Small-Cell Lung Cancer

Published Study	Phase	Oligometastatic Definition	No.	Control Arm	Experimental Arm	Outcomes	Toxicity
	II	One to five metastases after first-line chemotherapy	29	Maintenance chemotherapy	Radical tx of primary plus SABR plus maintenance chemotherapy	PFS 9.7 v 3.5 months ($P = .01$)	SABR: 29% G3, no G4-5 Control: 20% G3-4, no G5
	II	One to three metastases after first-line chemotherapy	49	Maintenance therapy or observation	Radical tx of primary plus SABR or surgery	PFS 14.2 v 4.4 months ($P = .022$) OS 41.2 v 17.0 months ($P = .017$)	SABR: 20% G3, no G4-5 Control: 8% G3, no G4-5
	II	One to five metastases (all histologies)	99	SOC	SABR + SOC	PFS 11.6 v 5.4 months ($P = .001$) Initial OS 41 v 28 months ($P = .090$, $\alpha = .20$) Long-term 5-year OS 42.3% v 17.7% ($P = .006$)	SABR: 29% G2+ and 4.5% G5 Control: 9% G2+, no G5

Enrolling Study	Phase	Oligometastatic Definition	Est. Enrollment	Control Arm	Experimental Arm	Primary Outcomes
	III	One to three metastases	340	Systemic therapy	Radical tx of primary plus SABR plus systemic therapy	OS
	II or III	One to three metastases	400	Systemic therapy	Radical tx of primary plus SABR plus systemic therapy	PFS (phase II) OS (phase III)
	III	One to three metastases (all histologies)	297	SOC	SABR + SOC	OS
	III	4-10 metastases (all histologies)	159	SOC	SABR + SOC	OS

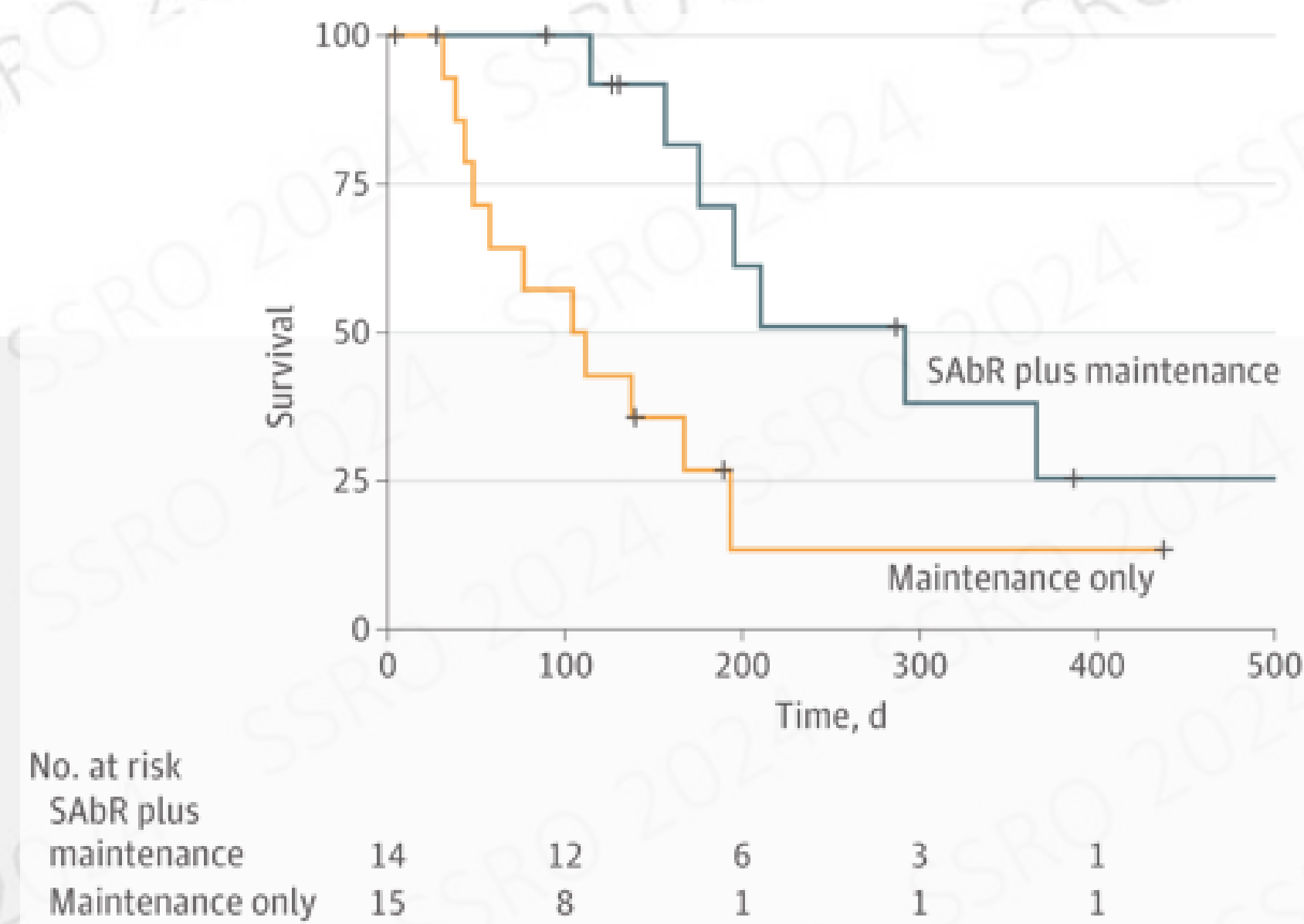
Dôkazy – RCT cont štúdia fázy II

- **malá RCT s jednou inštitúciou**
- **oligometastatický NSCLC (≤ 5 metastáz), bez EGFR alebo ALK- mutácie, PR alebo SD po indukčnej chemoterapii**
- **samotná udržiavacia chemoterapia vs SBRT +udržiavacia chemoterapia**



Dôkazy – RCT cont štúdia fázy II

- **29 pacientov:**
- **14 v intervenčnom ramene**
- **15 pacientov v kontrolnom ramene**
- **PFS: 9,7 mesiaca oproti 3,5 mesiaca (p = 0,01)**
- **aktualizácia bola ukončená po priebežnej analýze**



Dôkazy – metaanalýza

- **757 pacientov s NSCLC, kontrolovaný primárny**
- **1-5 synchrónnych alebo metachrónnych metastáz liečených chirurgickou metastazektómiou, SBRT alebo radikálnou EBRT a kuratívnou liečbou primárneho karcinómu pľúc**
- **medián OS – 26 mesiacov**
- **1-ročná OS 70,2 %**
- **5-ročné OS 29,4 %**



Dôkazy – metaanalýza pokr.

- prognostické faktory, kontrolovaný primárny NSCLC
- metachrónne verzus synchrónne meta ($p < 0,001$)
- N-štádium ($p = 0,002$)
- histológia adenokarcinóm ($p = 0,036$)



Dôkazy – metaanalýza pokr.

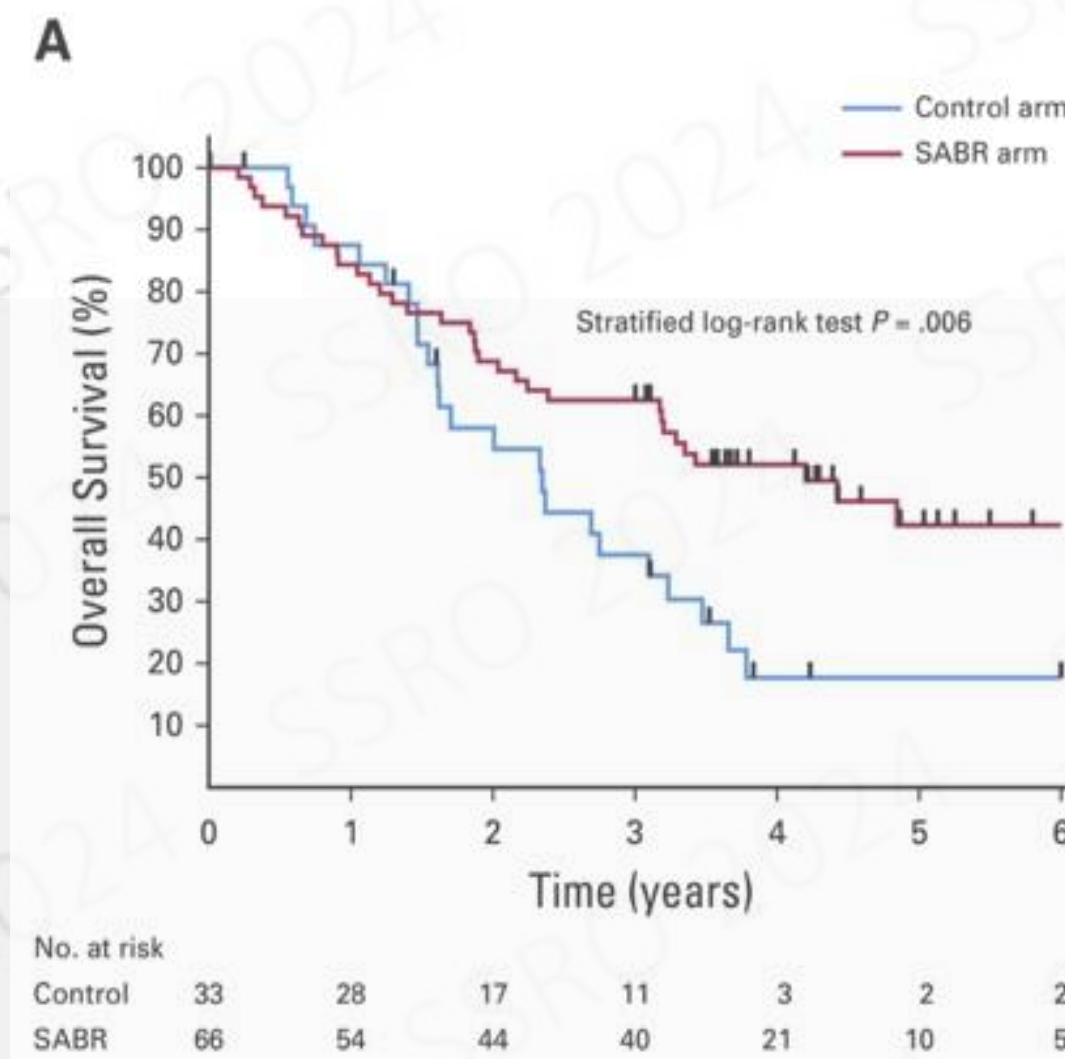
- **nízke riziko: metachrónne metastázy (5-ročné OS, 47,8 %)**
- **stredné riziko: synchrónne metastázy a ochorenie N0 (5-ročné OS, 36,2 %)**
- **vysoké riziko: synchrónne metastázy a ochorenie N1/N2 (5-ročné OS, 13,8 %)**



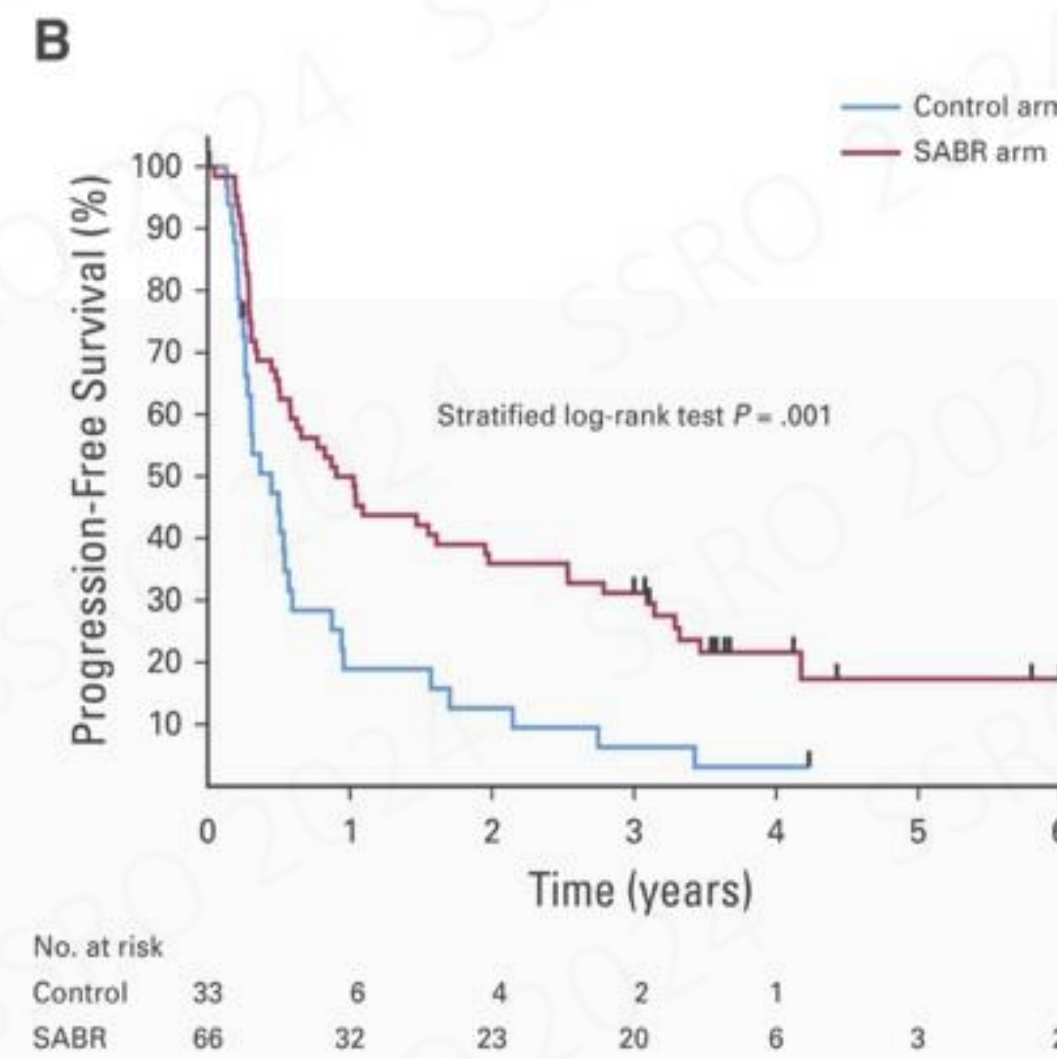
SABR – COMET random.štúdia fázy II
– preukázala 22-mes zlepšenie mediánu OS, absolútny prínos prežívania 25% po 5 r.

99 pacientov 2012-2016

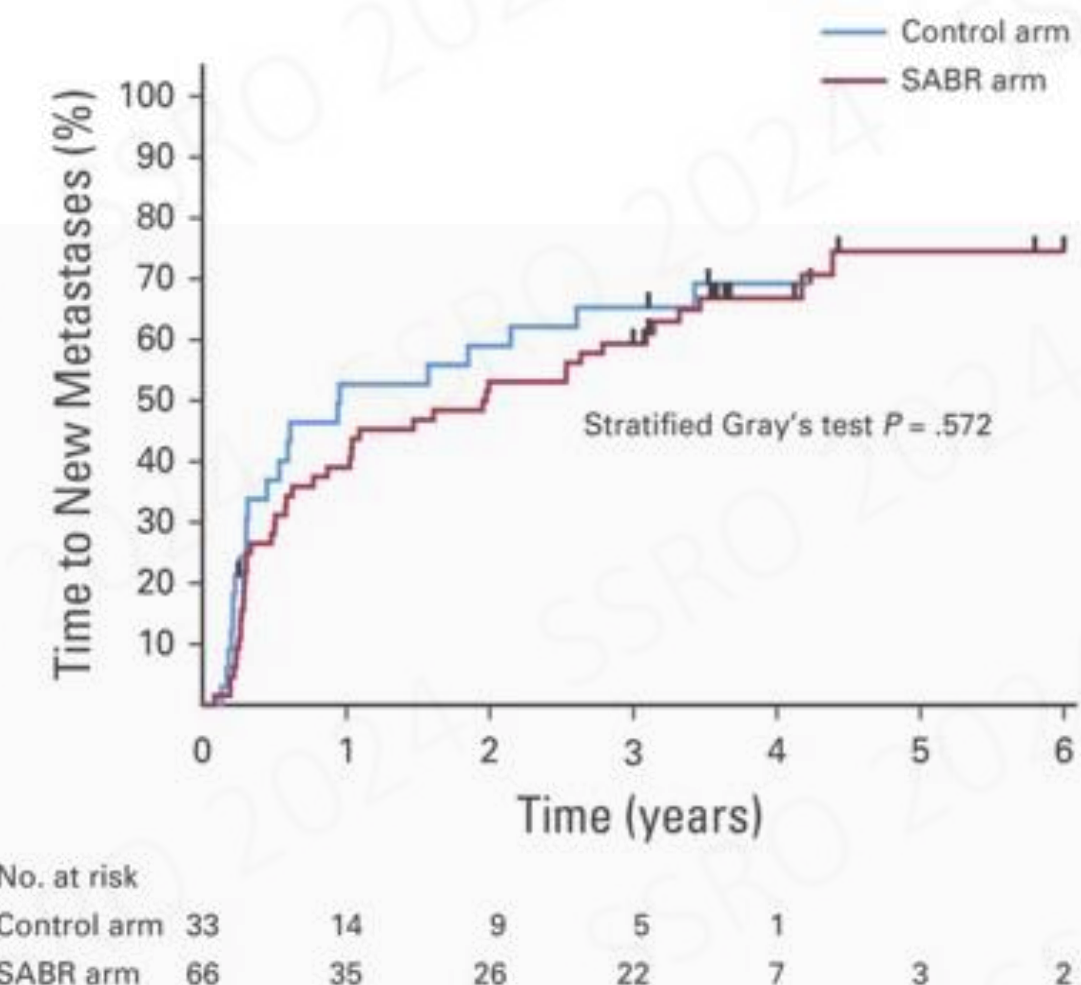
**Vplyv SABR na OS u pacientov s kontrolovaným primárnym nádorom
a 1-5 oligometastázami.**



5r. OS bola 17,7% vs 42,3%



5r. PFS bola 3,2 % vs 17,3%



Dôkazy v súčasnosti

avšak: prebiehajú d’alšie štúdie

SABR-COMET-3 1-3 oligomts (NCT03862911) SABR-COMET 10 4-10 oligomts (NCT03721341)	zameriavajú sa na viaceré histologické typy s kontrolovaným primárnym nádorom
NRG-LU002 1-3 oligomts (NCT03137771) SARON 1-5 oligomts	synchrónne oligometa NSCLC
NORTHSTAR (NCT03410043)	je štúdia fázy II (ukončenie 2025) – osimertinib s LCT alebo bez nej s NSCLC s mutáciami EGFR

Pridanie imunoterapie

Olsen et al. BMC Cancer (2020) 20:380
https://doi.org/10.1186/s12885-020-06876-4

BMC Cancer

STUDY PROTOCOL

Open Access

Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 1–3 Oligometastatic tumors (SABR-COMET-3): study protocol for a randomized phase III trial

Robert Olsen^{1*}, Lindsay Mathews¹, Mitchell Liu², Devin Schellenberg³, Benjamin Mou⁴, Tanya Berrang⁵, Stephen Hanow⁶, Rohann J. M. Comez⁷, Vasudeva Bhat⁸, Howard Pai⁹, Islam Mohamed¹⁰, Stacy Miller¹¹, Famke Schneiders¹², Joanna Laba¹³, Derek Wilke¹⁴, Sathendia Senthil¹⁵, Alexander V. Louie¹⁶, Anand Swaminath¹⁷, Anthony Chalmers¹⁸, Stewart Giede¹⁹, Andrew Warner²⁰, Tanja D. de Gruij²¹, Alison Allan²² and David A. Palma²³

Open access

Protocol

BMJ Open

Study protocol for the SARON trial: a multicentre, randomised controlled phase III trial comparing the addition of stereotactic ablative radiotherapy and radical radiotherapy with standard chemotherapy alone for oligometastatic non-small cell lung cancer

John Coribear,¹ Brendan Chia,¹ Yenting Ngai,² Andrew Tom Bates,³ Nicholas Counsell,⁴ Rushil Patel,⁵ David Eaton,⁶ Corinne Faivre-Finn,⁶ John Fenwick,⁶ Martin Forster,⁷ Gerard G Hanna,⁸ Susan Harden,⁹ Philip Mayles,¹⁰ Syed Moynuddin,¹¹ David Landau^{11,12}

THE UNIVERSITY OF TEXAS

MD Anderson Cancer Center

Study #NRG-LU002

NRG-LU002: Maintenance Systemic Therapy Versus Local Consolidative Therapy (LCT) Plus Maintenance Systemic Therapy for Limited Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Randomized Phase II/III Trial

Prospektívne údaje podporujúce SBRT oligoperzistentného ochorenia

- obmedzené prospektívne údaje, ale malé štúdie sú konzistentné a preukazujú výrazné zlepšenie PFS a OS (*Gomez, 2019, Iyengar 2021*)
- Oligo-reziduálna kohorta, randomizácia po systémovej liečbe, teda silne vybraná populácia, dobre reagujúca na systémové terapie
- Optimálna integrácia ablatívnej terapie so systémovou je predmetom aktívneho skúmania RCT v rámci randomizovanej štúdie fázy II Bauml a kol. hodnotili vplyv pembrolizumabu po lokálnej ablačnej liečbe-PFS 19,1 mes vs 6,6 mes($P=0,005$).



Lokálna liečba oligoprogresie – dôkazy

Prebiehajú viaceré RCT fázy II zahrňajúce NSCLC v súčasnosti:

STOP trial (NCT02756793) Dátum ukončenia štúdie: Jún 2026	Skúma SABR na #5 oligoprogresívnych lokalít pre nádory všetkých histológií
HALT Dátum ukončenia štúdie: Jún 2025	Tiež skúma SABR na oligoprogresívne miesta; je však obmedzený na NSCLC s pozitívnymi mutáciami na inhibítory tyrozínkinázy



SBRT v liečbe mozgových oligometastáz NSCLC

- Nižšie riziko neurokognitívnej toxicity oproti WBRT
- Lepšia LC, aj po metastazektomii
- Možné zlepšenie OS: Štúdie ukazujú med OS medzi 7 a 31 mes s obmedzeným počtom mozgových oligometastáz (*Andrews 2004, Ashworth 2014*)
- Retrospektívne štúdie naznačujú výhody SBRT
- Chýbajú prospektívne randomizované štúdie porovnávajúce chirurgiu a SRS
- SBRT je odporúčaná pre obmedzený počet mozgových metastáz. (*Patchell et al*)
Dôležitejší objem ako ich počet. (*Bhatnagar et al*)
- Budúci výskum a výzvy: potreba presnejších definícií oligometastáz a optimalizácia liečebných stratégií.
- Prebiehajúce klinické štúdie: NCT0376910, NCT04905550



Case Report

Treatment of oligometastatic lung cancer with brain metastases using stereotactic radiosurgery (SRS) and stereotactic body radiation therapy (SBRT)

John Nikitas^a, Michael Roach^b, Cliff Robinson^a, Jeffrey Bradley^c, Jiayi Huang^a, Stephanie Perkins^a, Christina Tsien^a, Christopher Abraham^{a,*}

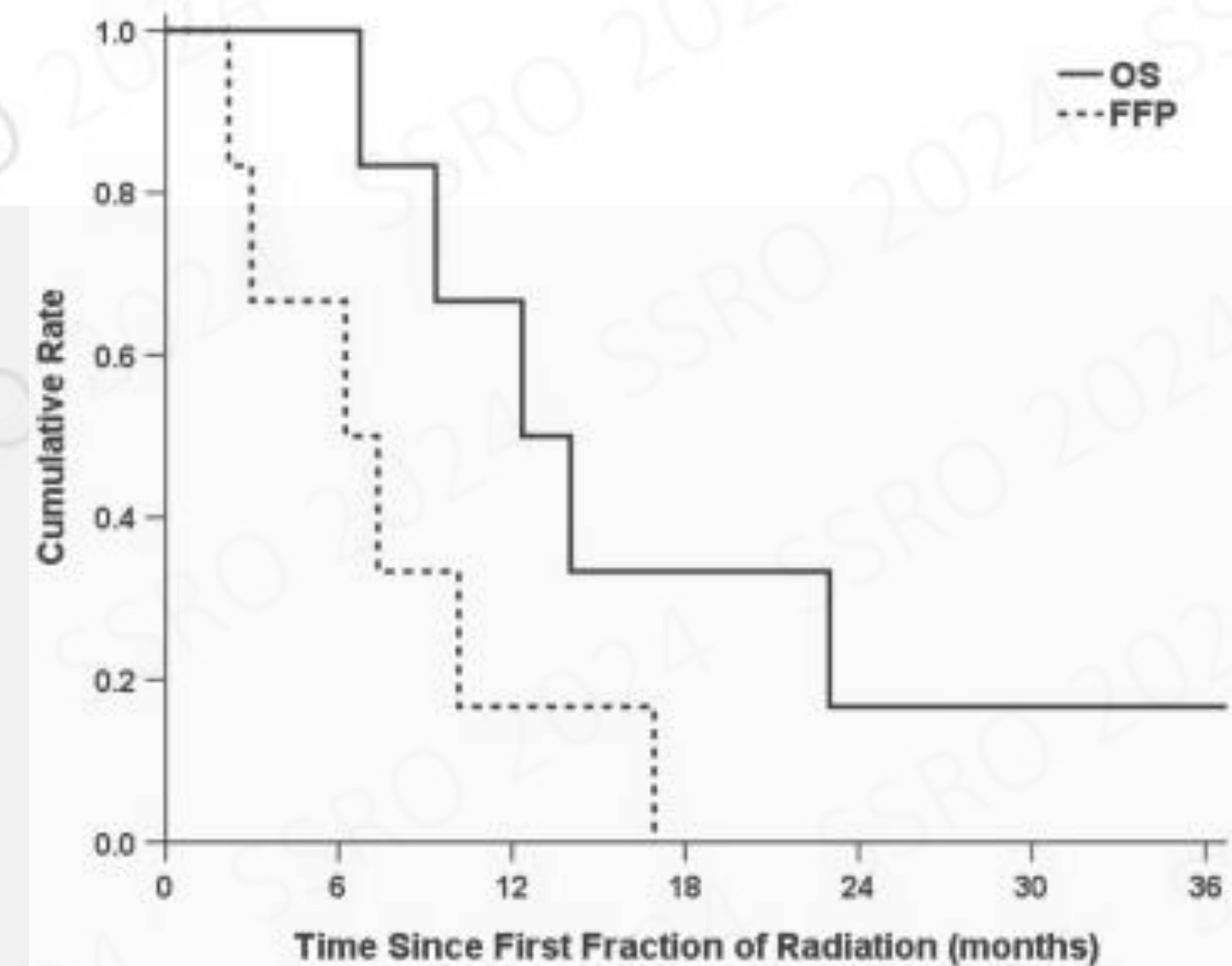
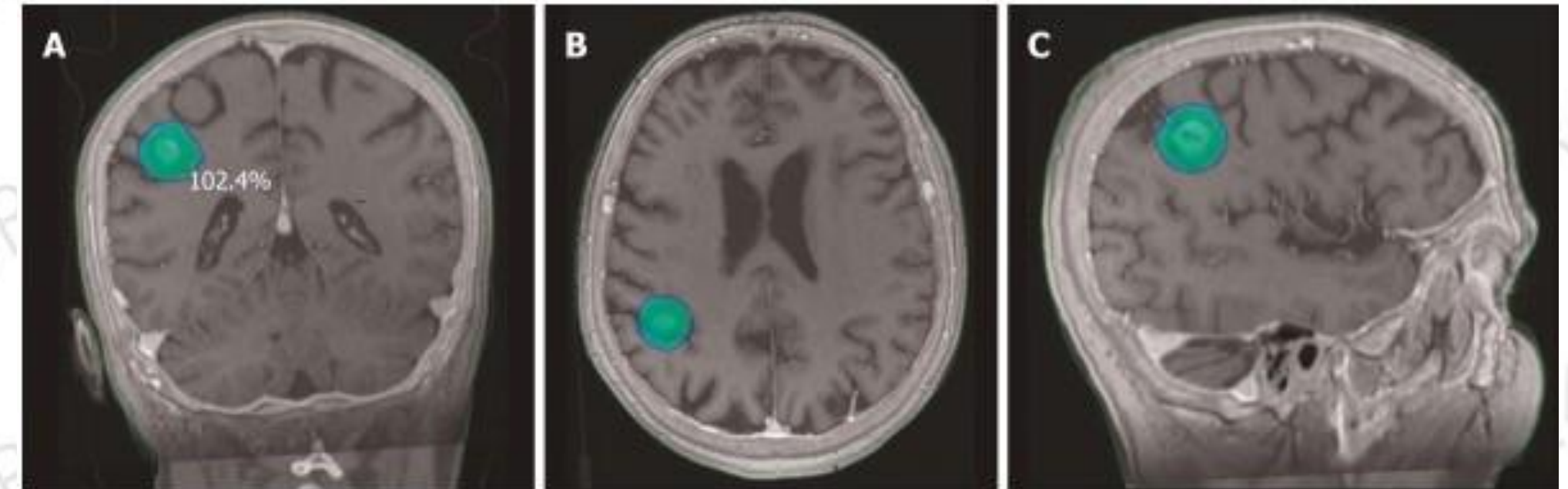
^a Department of Radiation Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110, United States

^b Department of Radiation Oncology, Cancer Center of Hawaii, Honolulu, HI 96817, United States

^c Department of Radiation Oncology, Emory School of Medicine, Atlanta, GA 30322, United States

Conclusion

In patients presenting with oligometastatic lung cancer limited to the brain, treatment with both lung SBRT and brain SRS achieves good LC of all sites with encouraging OS.



Patients at Risk							
	0 mo.	6 mo.	12 mo.	18 mo.	24 mo.	30 mo.	36 mo.
OS	6	6	4	2	1	1	1
FFP	6	4	1	0	0	0	0

OMD NSCLC s oligometa mozgu:
SBRT pľúc aj SRS mozgu dosahuje dobrú LC aj OS

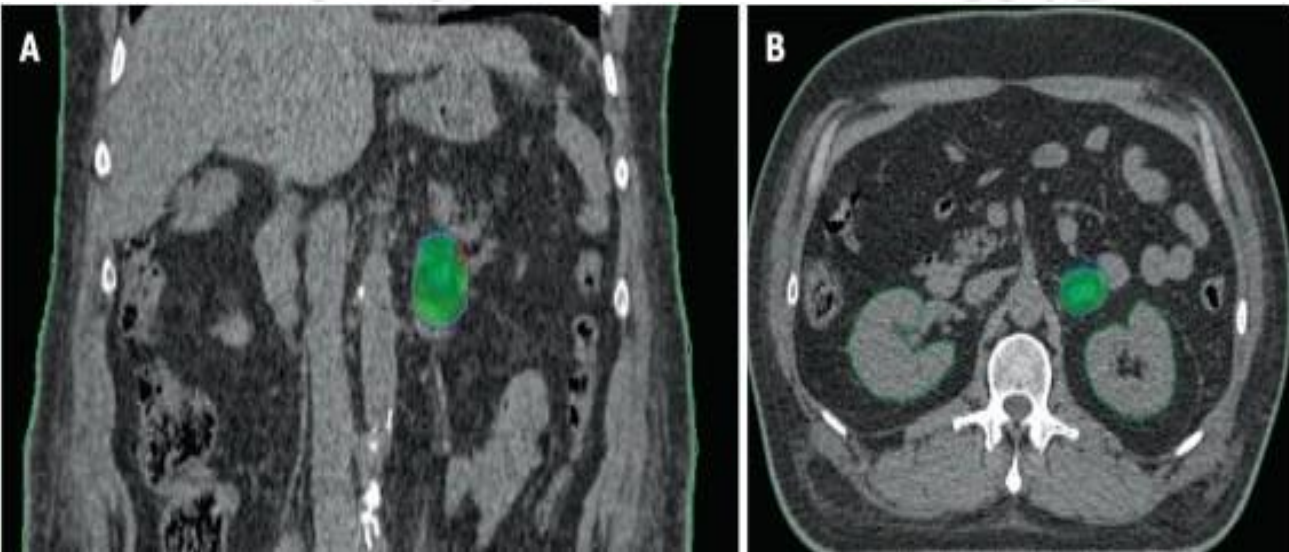
Dávky žiarenia
20-24 Gy pre nádory ≤ 2 cm,
18 Gy pre nádory 2,1-3 cm a
15 Gy pre nádory > 3 cm podľa RTOG 90-05

SBRT v liečbe oligometastáz nadobličiek NSCLC

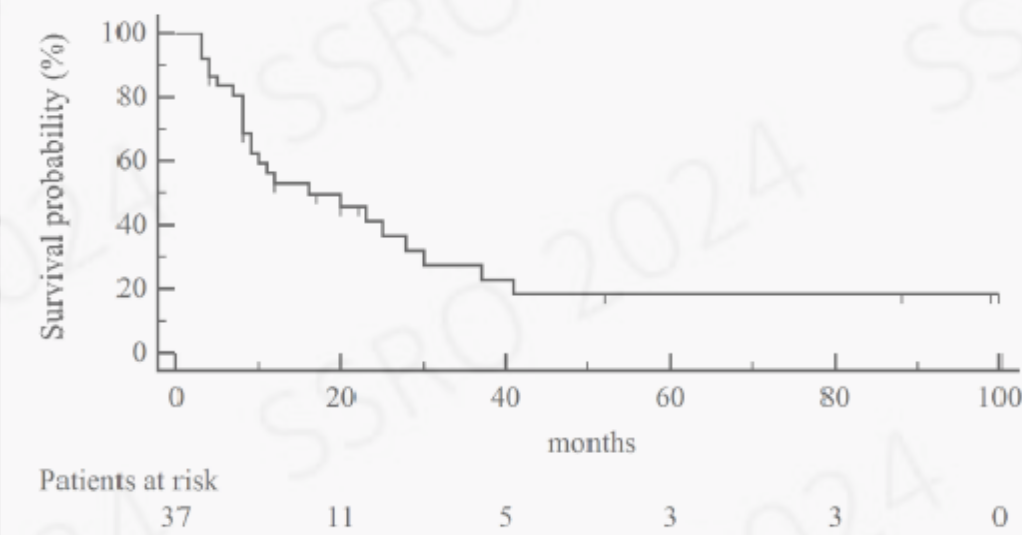
- Alternatíva k chirurgii: SBRT môže byť účinná pre pacientov, ktorí nie sú vhodní na chirurgický zákrok.
- < 10% pacientov s NSCLC má metastázy nadobličiek pri počiatocnej diagnóze.
- Klinické výsledky SBRT
- Jednocentrická štúdia (Konig, L.; *Radiat. Oncol.* 2020): SBRT s BED 75Gy u 28 adrenálnych meta priniesla sľubnú mieru LC
- Odpoveď na liečbu: úplná u 29% lézií a čiastočná u 57% lézií.
- Vyššia BED ≥ 75 Gy: lepší trend v odpovedi na liečbu; ďalšie štúdie sú potrebné
- Dávky SBRT 42 Gy v 6 frakciách, Celik 2017, SBRT 20–40 Gy v 5 frakciách, Holý
- Multicentrická randomizovaná štúdia fázy II (Gomez, D.R.; *J. Clin. Oncol.* 2019): zlepšený PFS u pacientov s NSCLC št IV, vrátane oligometastáz nadobličiek, ktorí dostávali LCT vrátane SBRT.

Stereotactic body radiotherapy for adrenal oligometastasis in lung cancer patients

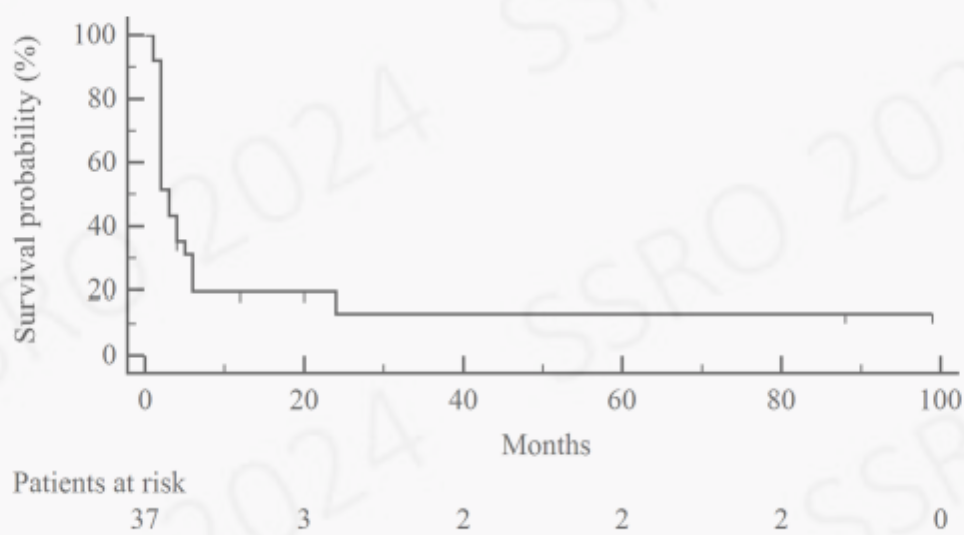
Fabio Arcidiacono ¹, Cynthia Aristei ², Alessandro Marchionni ², Marco Italiani ¹, Cristian Paolo Luca Fulcheri ³, Simonetta Saldi ³, Michelina Casale ¹, Gianluca Ingrosso ², Paola Anselmo ¹, Ernesto Maranzano ¹



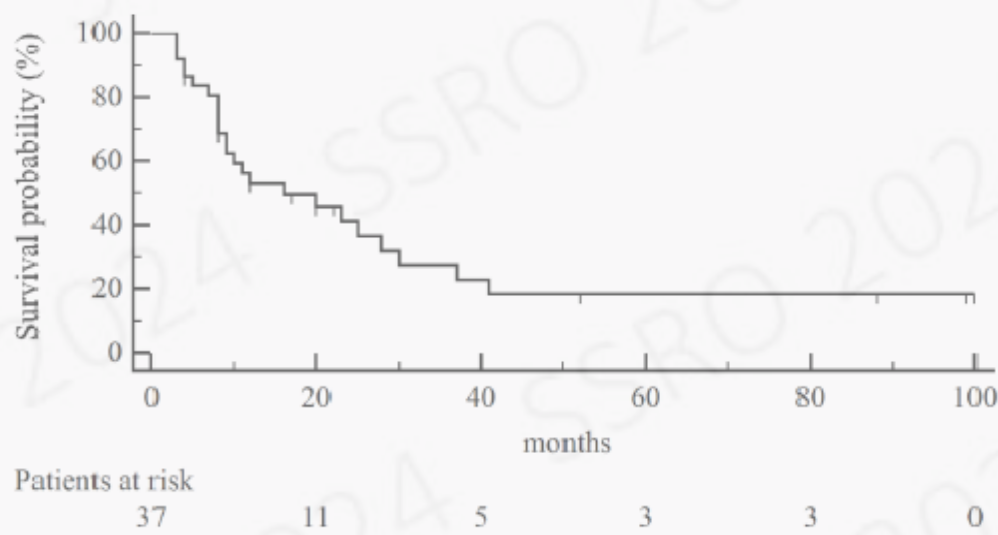
Záver: SBRT bola účinná a bezpečná pri metastázach nadobličiek v rakovine pľúc. Vzťah medzi dávkou a odpoveďou sa zistil medzi BED10 >72 Gy a lepšou lokálnou kontrolou. Nezaznamenala sa žiadna významná toxicita vďaka dodržiavaniu obmedzení dávok a prerušeniu chemoterapie a cieľovej liečby.



Medián OS
16 m (95 % IS: 9–28)
1,2- a 3-ročný výskyt OS bol
53±8,6 %, 41,1±9 %, 27,4±8,8 %



Medián d-PFS 3 m
(95 % IS: 2–5)
1- a 2-ročný výskyt d-PFS bol
19,5±7,3 % a 13±7,2 %



Medián LR-FS
32 m mesiacov (95 % IS: 12–32) s 1-2- a 3roč-
podielom LR-FS 63,5±10 %, 54,4±12 % a 40,8±14,9 %,

SBRT v liečbe kostných oligometastáz NSCLC

Cca 30-40% pt v pokročilom štádiu má kostné mts

SBRT účinná metóda liečby kostných metastáz pri karcinóme pľúc:

- **Presnosť cielenia nádorových lézií v kostiach pomocou pokročilých zobrazovacích techník**
- **Vysoké dávky SBRT (single-fraction 8- 24 Gy) v priebehu niekoľkých sedení**
- **Rýchla liečba**
- **vedie k zvýšeniu kvality života**
- **znižovaniu veľkosti a stabilizácii kostných metastáz**
- **Randomizované štúdie: preukázali výhody SBRT v úľave od bolesti a významnej LC (až 92%)** (*Owen Pract Radiat Onkol 2014*)

Radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy in oligometastatic/oligoprogressive non-small cell lung cancer patients

Multicentrická štúdia

198 oligometastatických a oligoprogresívnych pacientov s NSCLC

- **sľubné výsledky u pac liečených ablatívnou SRT v metastatických lokalitách vrátane kostí**
- **26 z 333 lézií bolo z kostí**
- **toxicita prijateľná**
- **medián OS a PFS bol 29,6 a 10,6 mes**
- **lepší OS pre: PS 0–1**
- **41.8% kontrolovaný primárny nádor v čase SRT, 1–2 lézie**

SBRT v liečbe pľúcnych oligometastáz NSCLC

– prehľad štúdií a výsledkov

Lokálna Kontrola (LC)

SBRT môže dosiahnuť mieru LC porovnateľnú s chirurgickým zákrokom pri BED ≥ 100 Gy.

(Bergsma, 2017; De Rose, 2016; Navarria, 2014)

Faktory ovplyvňujúce celkové prežitie (OS)

PS pred liečbou, veľkosť metastázy, histológia primárneho nádoru, počet metastáz a čas medzi dg a SBRT. *(Rieber, 2016)*

SBRT môže zlepšiť OS u pacientov s menej ako 4 synchronnými metastázami, bez kostných alebo hrudných uzlín môže. *(Mitchell, 2020)*

Riziká a nežiadúce účinky

Vyššie riziko pri léziách blízko bronchiálneho stromu, srdca alebo veľkých ciev.

Život ohrozujúce komplikácie ako krvácanie al bronchoezofageálna fistula pri dávke 60 Gy v 12 frakciách. *(Tekatli, 2016; Loi, 2020)*

SABR u pacientov s NSCLC s pľúčnymi oligometastázami publ.

- **60 pacientov, 90 lézií.**
- **2-roč lokálna kontrola 88,9 %; 1- a 2-ročné OS 94,5 % a 74,6 %**
- **S rastúcim priemerom lézie by sa mala upraviť dávka žiarenia a frakcionácia**
- **SABR je dobre tolerovaná s dobrou rádiologickou odpoveďou a profilom toxicity.**
60 Gy v 3 frakciách na periférne lézie <2 cm,
48 Gy v 4 frakciách na periférne lézie medzi 2 a 5 cm
a 60 Gy v 8 frakciách na centrálné lézie

SBRT na ultracentrálne pľúcne oligometastázy NSCLC v relatívne vysokej dávke

Stereotactic Radiotherapy for Ultra-Central Lung Oligometastases in Non-Small-Cell Lung Cancer

by Mauro Loi ^{1,*} ✉, Davide Franceschini ¹, Luca Dominici ², Ciro Franzese ¹, Ilaria Chiola ¹, Tiziana Comito ¹, Marco Marzo ¹, Giacomo Reggiori ¹, Pietro Mancosu ¹ , Stefano Tomatis ¹ , Joost Nuyttens ³ and Marta Scorsetti ¹

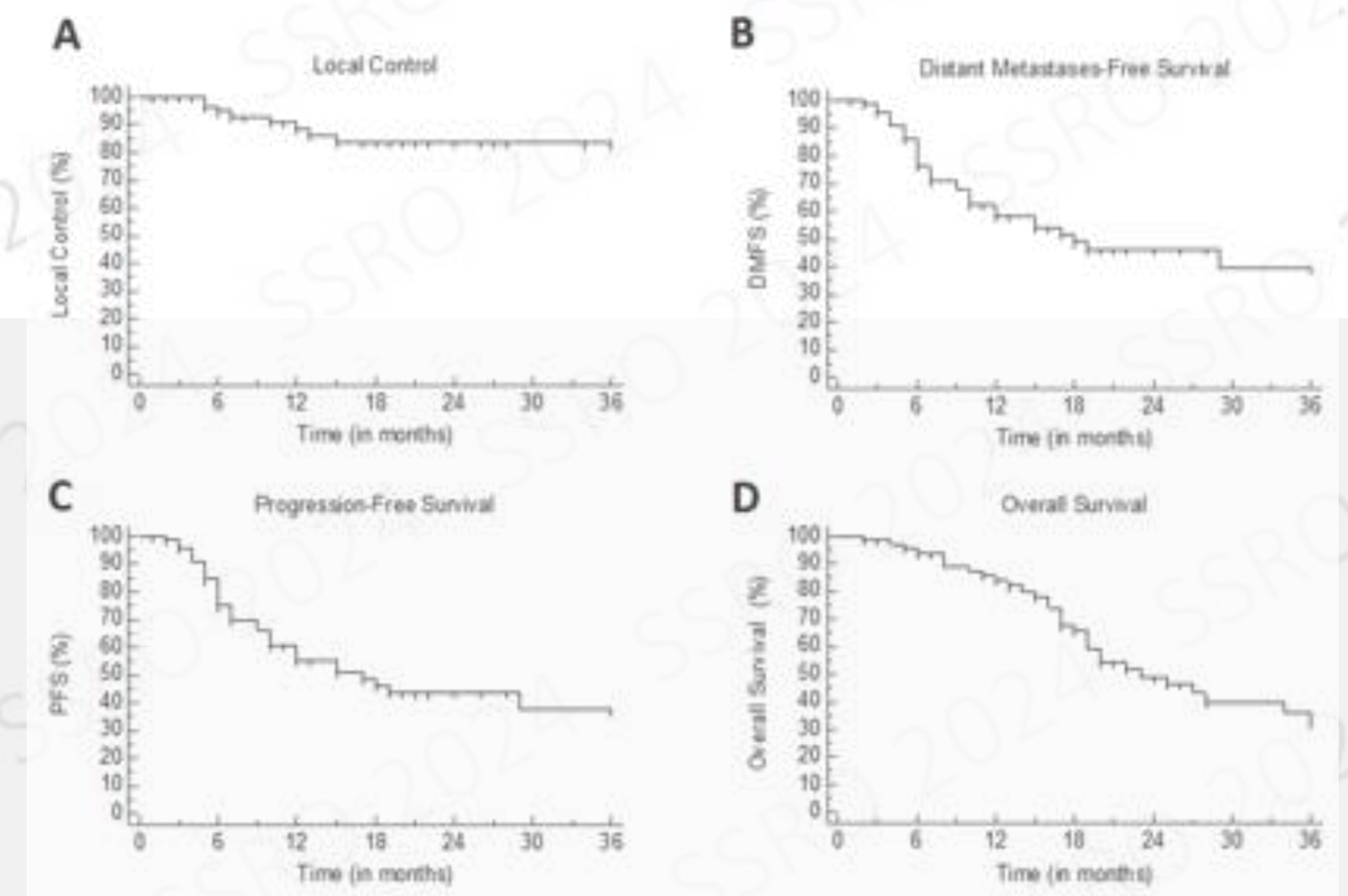
¹ Radiotherapy and Radiosurgery Department, Humanitas Cancer Center, 20089 Rozzano, Milan Area, Italy

² Radiotherapy Department, University of Florence, 50100 Florence, Italy

³ Radiotherapy Department, Erasmus MC Cancer Center, 3015GD Rotterdam, The Netherlands

* Author to whom correspondence should be addressed.

Cancers 2020, 12(4), 885; <https://doi.org/10.3390/cancers12040885>



Záver: SBRT s použitím dávkovo intenzívnych schém zlepšuje výsledky u pacientov s NSCLC. Celková toxicita je prijateľná. Medián biologicky ekvivalentnej dávky (BED) 105 Gy bol prijateľný; vyššia dávka (>75 Gy) preukázala lepšie výsledky.

SBRT v liečbe oligometastáz pečene

- **Alternatíva k Chirurgii: SBRT je vhodná pre pacientov, ktorí nie sú vhodní na chirurgický zákrok**
- **cca 3,8–31% pac s novodg IV št NSCLC má metastázy v pečeni**
- **Retrospektívne Štúdie: Viaceré štúdie hodnotili účinnosť SBRT pre pečeňové oligometastázy rôzneho pôvodu (median dávky SBRT 45 Gy (12–60 Gy) median 3 frak) *Mahadevan, A 2018***
- **2-roč mieru LC 92 % pri režime SBRT 30–60 Gy v 3 frakciách, *Rusthoven a kol, 2009***
- **1-roč OS: 62 % a 80 %. Toxicita SBRT: Klinický prínos bol preukázaný s prijateľným profilom toxicity**

Otázky, na ktoré odpovieme...

- ? Aké sú kritériá výberu lokálnej liečebnej modality pre liečbu OMD NSCLC?**
- ? Aké by malo byť poradie systémovej a lokálnej terapie pre dosiahnutie najlepších výsledkov?**
- ? Aké sú optimálne režimy a techniky RT pre OMD NSCLC**
- ? Kedy by mala byť lokálna liečba využitá v prípade oligoprogresívneho NSCLC?**

Aké sú kritériá výberu lokálnej liečebnej modality pre liečbu OMD NSCLC?

Odporúčania	Sila odporúčania	Kvalita dôkazov
1. U pacientov s OMD NSCLC sa odporúča MDT diskusia zameraná na pacienta o najvhodnejšej lokálnej liečebnej stratégii RT a/alebo chirurgického zákroku buď samostatne, alebo v kombinácii.	silná	stredná 5
2. U pacientov s OMD NSCLC sa ako definitívne lokálne liečebné postupy pre lokoregionálny primárny a všetky oligometastázy odporúča RT a/alebo chirurgia.	silná	stredná 1,2,3,4,5,6
3. U pacientov s OMD NSCLC sa odporúčajú vysoko konformné prístupy RT a minimálne invazívne techniky chirurgického zákroku s cieľom minimalizovať morbiditu.	silná	stredná 3,4,5,7,8
4. U pacientov s OMD NSCLC by sa malo rozhodovať medzi RT a chirurgickým zákrokom ako definitívnou metódou lokálnej liečby: <ul style="list-style-type: none">• uprednostniť RT, ak sa lieči viacero orgánových systémov• uprednostniť RT, ak je klinickou prioritou minimalizovať prestávky v systémovej liečbe• uprednostniť OP, ak je potrebný odber veľkého množstva vzoriek tkaniva na molekulárne vyšetrenie, ktoré usmerní systémovú liečbu	silná	expert

Aké sú optimálne charakteristiky pacienta/choroby s OMD NSCLC pre definitívnu liečbu kombináciou systémovej a lokálnej terapie?

Odporúčania	Sila odporúčania	Kvalita dôkazov
1. U pacientov s OMD NSCLC rozhodnutia prijímať pomocou MDT prístupu	silná	expert
2. Pre pacientov s OMD NSCLC sa začlenenie definitívnej lokálnej liečby odporúča len vtedy, ak je to technicky možné a klinicky bezpečné pre jednotlivé lokality ochorenia	silná	2,3,4 stredná
3. U pacientov s OMD NSCLC sa odporúča definitívna lokálna liečba ako súčasť MDT prístupu bez ohľadu na prítomnosť mutácií	silná	1,2,3 stredná
4. V prípade OMD NSCLC sa definitívna lokálna terapia odporúča len pre pacientov, ktorí majú maximálne 5 vzdialených metastáz potvrdených vhodnými zobrazovacími technikami. <i>Poznámka: Hoci niektoré prospektívne štúdie zahŕňali pacientov s až 5 extrakraniálnymi meta, väčšina pacientov mala 1-2 oligometa. Toto treba zvážiť pri rozhodovaní o liečbe.</i>	silná	1-4 stredná
5. U pacientov so synchronným OMD NSCLC je definitívna lokálna liečba všetkých nádorových ložísk popri štandardnej systémovej liečby podmienene odporúčaná	podmienečná	1-3 stredná
6. U pacientov s metachrónnym oligorekurentným NSCLC je definitívna lokálna liečba všetkých oligorekurentných nádorových ložísk popri štandardnej systémovej liečbe podmienene odporúčaná	podmienečná	4 nízka
7. U pacientov s indukovaným perzistentným OMD NSCLC sa okrem štandardnej systémovej liečby podmienene odporúča aj definitívna lokálna liečba všetkých perzistujúcich nádorových ložísk	podmienečná	2-3 nízka
8. U pacientov s indukovaným oligoprogresívnym NSCLC, ktorí dostávajú systémovú liečbu, sa podmienene odporúča definitívna lokálna liečba všetkých progresívnych miest a zároveň pokračovanie v súčasnej línii systémovej liečby	podmienečná	expert

Aké je vhodné poradie a načasovanie systémovej liečby a definitívnej lokálnej liečby u pacientov s oligometastatickým NSCLC?

Odporúčania	Sila odporúčania	Kvalita dôkazov
U pac so synchronnym OMD NSCLC sa odporúča ≥3mes syst liečby pred def lokálnou liečbou	silná	stredná 1,2
U pac s OMD NSCLC by sa mala uprednostniť definitívna lokálna liečba symptomatických lézií <i>Pozn: Lokality symptomatického ochorenia (napr. MTS mozgu) up-front def lokálna liečba</i>	silná	nízka 3
U pac so synchronnym OMD NSCLC by sa má dočasne dať pauza v syst liečby počas def lok. liečby oproti konkomit liečbe, na základe prístupu MDT	silná	expert
U pac. so synchronnym OMD NSCLC sa udržiavacia systémová liečba odporúča po ukončení def lok. liečby	podmienečná	nízka 1,2

Aké sú optimálne režimy dávkovania a frakcionácie, plánovanie a technika RT pre pacientov s oligometastatickým NSCLC?

Odporúčania	Sila odporúčania	Kvalita dôkazov
U pac. s OMD NSCLC sa odporúča stanovenie štádia pomocou PET/CT, MR mozgu a MR v príp. susp. alebo preukázaných MTS v chrbtici a/pečeňi	silná	vysoká 1-3,4,6,7,8
U pac. s OMD NSCLC sa odpor. Individuálne posúdenie respiračného pohybu pre lož v pľúcach a hornej časti brucha pomocou 4D CT, skiaskopie s vhodnou kompenzáciou pohybu	silná	vysoká 1,3,5,9
Pre pac s OMD NSCLC sa odporúča vysoko komformálna RT s použitím inverzného plánovania dávky, vhodné stratégie riadenia pohybu a zobrazovanie IGRT	silná	stredná 4
Pre pac. s OMD NSCLC sa odporúča prístup prispôsobený riziku využívajúci SBRT (preferované), hypofrakcionovanú RT a/alternatívne def CHT/RT založenú na lokalite a zaťažení ochorením	silná	vysoká 4,6,10
U pac s OMD NSCLC by sa pri def lokálnej RT mali používať dávky a frakcionácie, ktorými sa dosiahne trvalá lokálna kontrola <i>Pozn.: Trvanie lok kontroly def ako minimálne 85% lok kontroly po 2 rokoch</i> <i>Vyššia BED (zvyčajne viac ako 75Gy) pri samotnej SBRT je spojená s optimálnou lokálnou kontrolou</i> <i>Nižšia BED (rozsah 50-75Gy) je spojená s prijateľnou lokálnou kontrolou, typicky v prostredí kombin systémovej liečby a SBRT</i>	silná	vysoká 2,3,7

Aké sú indikácie na ďalšiu lokálnu liečbu po definitívnej lokálnej liečbe oligoprogredujúceho NSCLC?

Odporúčania	Sila odporúčania	Kvalita dôkazov
U pac, ktorí mali predtým def. lokálnu liečbu pre OMD NSCLC a u ktorých sa následne vyvinula rozsiahla progresia alebo recidíva ochorenia, sa odporúča systémová terapia ako preferovaná možnosť liečby	silná	expert
Pacienti, ktorí boli predtým def. lokálnu liečbu pre OMD NSCLC, u ktorých následne dôjde k opakovanej oligoprogresii alebo recidíve, je potrebné použiť ďalšiu lokálnu liečbu, prerokovať pomocou MDT prístupu.	silná	expert
Pacienti, ktorí mal predtým def. lokálnu liečbu pre OMD NSCLC, u ktorých následne dôjde k opakovanej regresii alebo recidíve, sa lokálna liečba podmiennečne odporúča.	podmiennečná	nízka 1
Pacienti, ktorí mal predtým def lokálnu liečbu pre OMD NSCLC, u ktorých sa následne vyskytne opakovaná oligoprogresia alebo recidíva v miestach, kde predtým liečené lokálnou terapiou, sa opätovná liečba odporúča, ak sú systémové možnosti liečby obmedzené a lokálna liečba môže byť použitá s prijateľnou toxicitou	podmiennečná	expert

Čo vieme z klinických štúdií a závery

Zlepšenie OS a PFS vyplýva z účinnejšej systémovej liečby, ale aj z agresívnej konsolidačnej liečby u pacientov s priaznivou biológiou ochorenia.

SBRT poskytuje možnosť zlepšenej lokálnej kontroly.

Lokálna konsolidačná liečba prospešná sekvenčne.

SBRT je účinná a presná metóda liečby OMD NSCLC, umožňujúca vysoké dávky žiarenia s dobrou toleranciou a možnosťou opakovaného použitia.

Horná hranica počtu akceptovateľných lézií OM bola stanovená, nie je jasné, či limit obmedziť na 3, 5 alebo 10.

Najdôležitejší zostáva vhodný výber pacientov, prebiehajúce štúdie fázy III prinesú objasnenie.

Kombinácia SBRT a imunoterapie predstavuje sľubný prístup, ale neistá.

Budúce smery v manažmente liečby oligometastatického NSCLC?

- Lepšia stratifikácia rizika a výber pacientov (konkrétne biomarkery alebo genetické charekteristiky, ktoré prognózujú odpoveď na SBRT a predikujú výsledky)
- Optimalizácia kombinovaných liečebných režimov
- Rozvoj nových technológií SBRT
- Personalizovaná medicína
- Rozvoj nových terapeutických cieľov
- Klinické štúdie a evidencia



Otvorené otázky, na ktoré treba odpovedať...

- ?** molekulárne a genetické mechanizmy určujúce oligometastatické šírenie
- ?** optimálna stratégia sledovania zameraná na včasné odhalenie oligometastatickej recidívy
- ?** rozlíšenie medzi skutočným OMD a diseminovaným ochorením
- ?** správny výber a postupnosť multimodálnej liečby
- ?** prevencia komplikácií súvisiacich s liečbou



ĎAKUJEM ZA POZORNOST

