

## O futuro na doença oligometastática

Fernanda Estevinho<sup>1,\*</sup> , Paulo Costa<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Serviço de Oncologia da Unidade Local Saúde Matosinhos, Matosinhos, Portugal

<sup>2</sup> Clínica de Radioterapia do Porto, Porto, Portugal

\* [fernandaestevinho@gmail.com](mailto:fernandaestevinho@gmail.com)

Desde a introdução de um novo conceito de doença oncológica oligometastática por Hellman e Weichselbaum em 1995<sup>1</sup>, múltiplos autores têm tentado uniformizar a definição desta entidade clínica. O conceito inicial considerava a existência de um estado intermédio da doença entre uma fase localizada e a sua apresentação disseminada. Este estado – oligometastático, com um número limitado de lesões poderia ser abordado de forma individualizada, controlando focalmente todas as apresentações. De igual importância para a construção deste conceito é o *timing* de aparecimento das lesões. O seu surgimento à data do diagnóstico (doença síncrona) em oposição ao seu surgimento após o tratamento do primário (doença metácrona) parece implicar um melhor prognóstico para esta última<sup>2</sup>. A sua definição no que respeita ao número de lesões ainda hoje não é consensual. A maioria dos estudos publicados engloba doentes com 5 ou menos lesões metastáticas. Mais recentemente, Dingemans *et al*<sup>3</sup> no consenso publicado em 2019 definiu o estado de doença síncrona oligometastática como a presença de até 5 lesões em não mais de 3 órgãos en-

volvidos, não considerando a doença ganglionar mediastínica como doença metastática.

Estima-se que a prevalência de doença oligometastática em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) estadio IV seja aproximadamente 25-50%<sup>4</sup>.

Embora tenhamos vindo a assistir a progressos significativos na abordagem terapêutica do cancro do pulmão com doença avançada, o prognóstico destes doentes continua a revelar-se desanimador com sobrevidas medianas a rondarem os 12 meses<sup>5</sup>. A identificação de alterações genéticas que condicionem a existência de alvos terapêuticos susceptíveis de tratamento dirigido tem vindo a mudar de forma substancial neste contexto, o prognóstico destes doentes, podendo as sobrevidas medianas atingir valores até cerca de 46 meses<sup>6</sup>. A par com a evolução das terapêuticas sistémicas, nomeadamente terapêuticas alvo ou imunoterapia, observou-se um aumento de frequência de oligoprogressão e presença de doença oligometastática metácrona<sup>4</sup>.

Por sua vez, de acordo com a evidência atual, a progressão após uma primeira linha de tera-

pêutica sistêmica ocorre frequentemente em locais de doença presentes ao diagnóstico<sup>7</sup>.

Torna-se premente a personalização da abordagem a cada doente, integrando um estadiamento rigoroso com confirmação da natureza metastática das lesões e exclusão de segundos tumores primários e uma avaliação multidisciplinar, podendo ser auxiliada pelo recurso a nomogramas e modelos preditivos<sup>4</sup>.

Na presença de doença localmente avançada e em contexto de CPNPC vários estudos revisaram o valor e a importância das terapêuticas focais, nomeadamente a Cirurgia e a Radioterapia em doentes com um número limitado de lesões metastáticas ou recorrentes<sup>8</sup>.

A meta-análise de Ashworth *et al*.<sup>9</sup>, publicada em 2014, inclui 757 doentes com CPNPC oligometastático submetidos a tratamento ablativo de todos os locais de doença. Apresenta como principais fatores preditivos para a sobrevivência a longo prazo o *timing* da doença metastizada (síncrona *versus* metácrona), o envolvimento ganglionar intratorácico e o diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma<sup>9</sup>. Nesta meta-análise a sobrevivência mediana foi de 26 meses e no grupo definido como sendo de baixo risco a sobrevivência global aos 5 anos foi de 50%<sup>9</sup>.

Li *et al*, em 2018, numa meta-análise que incluiu 24 estudos e 1935 doentes com CPNPC oligometastático confirmou que a realização de terapêutica focal no tumor primário pulmonar, ausência de envolvimento ganglionar, diagnóstico de adenocarcinoma, género feminino e o discriminador de estadiamento (y)pT quando aplicável, se associam a prognóstico favorável<sup>10</sup>.

Entre as limitações destes estudos é de realçar a heterogeneidade da população e dos tratamentos realizados, na sua maioria na era pré-imunoterapia<sup>4</sup>. De igual forma, alguns estudos incluíram doentes com metástases pulmonares,

não sendo possível, pelo seu desenho retrospectivo confirmar a natureza metastática ou a existência de um segundo tumor primário<sup>4</sup>.

Mais recentemente, Gomez *et al* reportou também num estudo randomizado multicêntrico um aumento da sobrevida livre de progressão em doentes oligometastáticos com CPNPC após primeira linha de tratamento sistémico tratados com terapêutica focal (Cirurgia e Radioterapia)<sup>4</sup>. Neste ensaio clínico de fase II foram incluídos 49 doentes com CPNPC estadio IV e até 3 metástases e ausência de progressão em 3 meses após o início de terapêutica sistémica. A randomização (1:1) distribuiu os doentes em 2 ramos: manutenção da terapêutica sistémica / vigilância *versus* terapêutica focal nos locais de doença ativa<sup>4</sup>. O tratamento foi bem tolerado, sem toxicidade G3 ou superior<sup>4</sup>. A sobrevivência livre de progressão no ramo da terapêutica focal foi 14,2 meses (IC95% [7,4; 23,1]) *versus* 4,4 meses (IC 95%: 2,2; 8,3]) no ramo da terapêutica sistémica / vigilância; p=0,022<sup>4</sup>. A sobrevivência global mediana foi 41,2 meses (IC95% [18,9; NA]) *versus* 17 meses (IC95% [10,1;39,8]); p=0,017<sup>4</sup>. De referir que 3% dos doentes no grupo da terapêutica focal apresentavam mutação do gene EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*)<sup>4</sup>.

Esta população de doentes foi avaliada no ensaio clínico SINDAS<sup>11</sup>, de fase III, randomizado, multicêntrico aberto que incluiu apenas doentes com adenocarcinoma, mutação no gene EGFR preditiva de resposta a inibidor da tirosinacina do EGFR e doença oligometastática (1-5 lesões), bom estado geral com *performance status* Zubrod 0-2, e sem metastização cerebral<sup>11</sup>. Os 133 doentes incluídos foram distribuídos pelos 2 ramos de tratamento: a) terapêutica com inibidor da tirosinacina do EGFR de primeira geração (gefitinib, erlotinib ou icotinib) (n=65); b) radioterapia estereotáxica inicial em todos os focos de doença

e tratamento com inibidor da tirosinacina-se do EGFR (n=68)<sup>11</sup>. Observou-se que a combinação de terapêutica focal com inibidor da tirosinacina-se do EGFR gerou um aumento significativo da sobrevivência livre de progressão e da sobrevivência global<sup>11</sup>. A sobrevivência livre de progressão foi no braço da combinação 20,2 meses *versus* 12,5 meses (HR 0,6188; IC95% [0,3949-0,9697]; p<0,001)<sup>11</sup>. A sobrevivência global foi no ramo da associação a terapêutica focal 25,5 meses *versus* 17,4 meses (HR 0,6824; IC95% [0,4654-1,001]; p<0,001)<sup>11</sup>. No que se refere ao perfil de tolerância: não ocorreu incremento de eventos adversos, observou-se pneumonite G3/4 em 7,3% dos doentes que realizaram terapêutica focal e 2,9% na monoterapia (p>0,05), esofagite G3/4 ocorreu respetivamente em 4,4% e 3% (p>0,05) e não se registaram eventos G5<sup>11</sup>. Como limitações deste estudo é de referir que foi realizado tratamento com um inibidor da tirosinacina-se do EGFR de primeira geração em primeira linha e aquando da progressão era recomendada terapêutica com quimioterapia, bem como não foi realizada radioterapia estereotáxica com intuito ablativo na maioria dos doentes.

Um ensaio clínico de fase II, unicêntrico, apresentado por Iyengar, *et al*<sup>12</sup>, avaliou o impacto da radioterapia estereotáxica em doentes com CPNPC e doença oligometastática, como consolidação após a realização de 4 a 6 ciclos de quimioterapia em primeira linha baseada em duplo de platino e sem progressão de doença. Foram excluídos doentes com mutação do gene EGFR ou rearranjo no gene ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) sob terapêutica alvo em primeira linha<sup>12</sup>. Vinte e nove doentes foram randomizados para: manter quimioterapia de manutenção *versus* realizar tratamento de radioterapia seguido de quimioterapia em manutenção<sup>12</sup>. Observou-se um aumento estatisticamente significativo da so-

breviência livre de progressão (HR 0,304; IC95% [0,113;0,815]; p=0,01)<sup>12</sup>. Após progressão, 13% dos doentes no braço de manutenção com quimioterapia, realizaram radioterapia estereotáxica com intuito ablativo o que poderá ter limitado a avaliação do benefício na sobrevivência global<sup>12</sup>. Outras limitações do estudo incluíram o tamanho da amostra, a natureza unicêntrica, a heterogeneidade dos protocolos de quimioterapia realizados, bem como a não inclusão de doentes sob novas terapêuticas como inibidores do *checkpoint* imunológico<sup>12</sup>.

Destaca-se o ensaio clínico SABR-COMET<sup>13</sup> que teve como objetivo determinar o impacto da radioterapia estereotáxica com intuito ablativo (SABR) na sobrevivência global de doentes com tumor primário controlado e 1 a 5 oligometástases. Trata-se de um ensaio clínico de fase II, aberto, multicêntrico, um estudo *basket*, que incluiu doentes com diferentes tumores primários, controlados e 1 a 5 lesões metastáticas abordáveis com SABR<sup>13</sup>. Os doentes foram randomizados para SABR ou radioterapia paliativa (grupo controlo)<sup>13</sup>. Em ambos os grupos foi realizada terapêutica sistémica conforme o estado da arte<sup>13</sup>. Foram incluídos 99 doentes, 18 dos quais com o diagnóstico de cancro do pulmão<sup>13</sup>. Observou-se aumento da sobrevivência global no grupo de doentes que realizaram SABR: 50 meses *versus* 28 meses (HR, 0,47; IC 95% [0,27; 0,81])<sup>13</sup>. A taxa de sobrevivência aos 5 anos foi respetivamente 42,3% (IC 95% [28%; 56%]) no ramo de tratamento com SABR e 17,7% (IC 95% [6%;34%])<sup>13</sup>. A sobrevivência livre de progressão foi superior, 11,6 meses, no grupo de doentes que realizaram SABR *versus* 5,4 meses no grupo controlo (HR, 0,48; IC 95% [0,31; 0,76])<sup>13</sup>. Verificou-se ausência de progressão das lesões iniciais em 46% no grupo controlo e 63% no grupo de tratamento com SABR, correspondendo a um aumento ab-

soluto de 17% de controlo das lesões iniciais (IC 95% [1%; 33%])<sup>13</sup>. Não se verificou deterioração da qualidade de vida<sup>13</sup>. O tratamento com SABR foi bem tolerado na maioria dos doentes, observando-se toxicidade de grau igual ou superior a 2 em 29% dos casos<sup>13</sup>. Contudo, ocorreram 3 mortes no grupo que realizou SABR o que corresponde a 4,5% do total dos doentes que efetuaram esta terapêutica<sup>13</sup>.

A ESMO (*European Society for Medical Oncology*) recomenda a inclusão de doentes com CPNPC e doença oligometastática, síncrona ou metácrona, e doentes com CPNPC e oligoprogressão, em ensaios clínicos<sup>14</sup>.

## CONCLUSÃO

Muitas perguntas continuam ainda sem resposta nomeadamente quanto ao *timing* e a melhor sequência das terapêuticas focais, bem como à importância desta abordagem em conjugação com terapêuticas dirigidas e a imunoterapia. Tais respostas são fundamentais para se poderem obter incrementos de controlo local e sobrevida com manutenção de baixos índices de toxicidade. Os estudos lançados e actualmente em curso poderão num futuro próximo introduzir mais conhecimento e respostas quanto às opções mais adequadas neste contexto clínico.

Esta é sem dúvida uma das áreas onde a inovação terapêutica e sofisticação tecnológica continuarão a abrir novos caminhos e introduzir soluções adicionais, tornando de importância fulcral a integração destes conhecimentos numa forma multidisciplinar de abordagem de tratamento. A individualização das escolhas dentro de um vasto leque de opções terapêuticas é sem dúvida o maior desafio que a doença oligometastática nos poderá trazer nos próximos tempos.

## ORCID

Fernanda Estevinho  0000-0002-2694-3993

Paulo Costa  0000-0002-9140-6035

## BIBLIOGRAFIA

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10.
- Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget*. 2015;6(11):8491-524.
- Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol*. 2019;14(12):2109-19.
- Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Jr., Hernandez M, Lee JJ, 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):1558-65.
- Suh YG, Cho J. Local ablative radiotherapy for oligometastatic non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol J*. 2019;37(3):149-55.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
- Agolli L, Arcangeli S. Consolidative ablative radiotherapy improves outcomes in oligometastatic non-small cell lung cancer: a further step toward new evidence. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(2):621-4.
- Yano T, Okamoto T, Haro A, Fukuyama S, Yoshida T, Kohno M, et al. Local treatment of oligometastatic recurrence in patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;82(3):431-5.
- Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, et al. An individual patient data meta-analysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2014;15(5):346-55.

10. Li S, Zhu R, Li D, Li N, Zhu X. Prognostic factors of oligometastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2018;10(6):3701-13.
11. Wang XS, Bai YF, Verma V, Yu RL, Tian W, Ao R, et al. Randomized Trial of First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor With or Without Radiotherapy for Synchronous Oligometastatic EGFR-Mutated NSCLC. *J Natl Cancer Inst.* 2022.
12. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(1):e173501.
13. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(25):2830-8.
14. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.

Publicação online:

<https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumors/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>.