

Lung oligometastatic disease

Citation for published version (APA):

Londero, F. (2022). *Lung oligometastatic disease: redefining cancer pathogenesis from a surgical perspective*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20220308f>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220308f](https://doi.org/10.26481/dis.20220308f)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Cancer is one of the leading causes of death worldwide, and its incidence is constantly on the rise. Development of metastases accounts for 90% of deaths in cancer patients and, despite the enormous body of scientific publications on this phenomenon, it remains one of the less understood aspects of tumor pathogenesis. Albeit the introduction of new-generation, highly effective drugs is changing the perspective of cure in this setting, patients with a metastatic state are usually referred for pharmacological systemic treatments with a very limited benefit *quoad vitam*. However, the development of metastases may occur with several different patterns, from a widespread disease involving many districts of the body, to more mitigated scenarios, wherein metastases are limited in terms of number of deposits and organs involved. Lung is one of the favorite target organs of the metastatic process, and it frequently emerges as the only site of pathological involvement. In those cases where cancer recurs in a limited, oligometastatic fashion, and lung nodules are deemed amenable of resection, surgery may play an important role in prolonging survival or even being curative. Nonetheless, the majority of patients still develop further recurrence and die of progressive disease. Since the first large experience of the International Registry of Lung Metastases and the identification of the main determinants of survival in patients undergoing pulmonary metastasectomy, very little advances in the knowledge of this phenomenon have been made. Notwithstanding, pre-clinical and translational research allow to shed a new light on the complex interplay between cancer and host. Many investigations suggested that cancer behavior depends on the interconnections between tumor cells, the tumor microenvironment and systemic factors, such as the nutritional status, the immune system and the pattern of soluble mediators. Indeed, the prognosis of patients with resected lung metastases showed to depend on the levels of CRP and circulating immune cells (Chapter 6). Furthermore, high impact surgical procedures may affect immune tumor surveillance and lead to impaired prognostic outcomes. The introduction of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) enabled to perform even complex surgical procedures with reduced impact on the patient. However, pulmonary metastasectomy is still widely performed by standard thoracotomy, since minimally invasive approaches hamper lung palpation that frequently allows the identification of further lung no-

dules. With the aim of providing a surgical resection through a minimally invasive approach without concerns regarding oncological radicality, the role of intraoperative lung ultrasound by VATS for the identification of lung nodules is under appraisal (Chapter 8). Nonetheless, cancer behavior also seems to be influenced by the nutritional status (Chapter 5), whereas the skeletal muscle representation does not seem to be influenced by the tumor burden (Chapter 7). Nevertheless, patients may be too compromised by the course of disease to safely undergo a surgical resection, and in this case, alternative ablative treatments might be considered. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) represents the main alternative to surgery. However, this treatment is based on tomographic investigations that may have a suboptimal sensitivity in detecting all lung nodules or identifying nodal metastases that, if left untreated, can sustain tumor progression. This translates into an overall shorter time to recurrence and long-term survival for patients treated with SBRT compared with surgery (Chapter 2).

On the other hand, the spread of tumor cells through the lymphatic route is a phenomenon associated with a dismal prognosis, and this pattern of disease surpasses the definition of “oligometastatic disease”. In this case, lymphadenectomy, apart for its acknowledged role in prognostic stratification, does not seem to confer a survival advantage (Chapter 3 and 4).

Therefore, the evolution of cancer and the development of metastases seems to be deeply influenced by the interaction with the host, although the precise mechanisms are not fully understood. A better comprehension of this phenomena might lead to the prevention or stabilization of metastases, with a dramatic impact on the possibility of cure of cancer patients.

Samenvatting

Kanker is een van de belangrijkste doodsoorzaken wereldwijd en de incidentie ervan neemt voortdurend toe. De ontwikkeling van metastasen is verantwoordelijk voor 90% van de sterfgevallen bij kankerpatiënten en, ondanks de enorme hoeveelheid wetenschappelijke publicaties over dit fenomeen, blijft het een van de minder begrepen aspecten van tumorpathogenese. Hoewel de introductie van nieuwe generatie, zeer effectieve geneesmiddelen het perspectief op genezing in deze setting verandert, worden patiënten met een gemetastaseerde toestand meestal doorverwezen voor farmacologische systemische behandelingen met een zeer beperkt voordeel *quoad vitam*. De ontwikkeling van metastasen kan echter plaatsvinden met verschillende patronen, van een wijdverbreide ziekte waarbij veel delen van het lichaam zijn betrokken, tot meer gematigde scenario's, waarbij metastasen beperkt zijn in termen van aantal afzettingen en betrokken organen. De long is een van de favoriete doelorganen van het metastatische proces en komt vaak naar voren als de enige plaats van pathologische betrokkenheid. In die gevallen waarin kanker op een beperkte, oligometastatische manier terugkeert en longknobbeltjes vatbaar worden geacht voor resectie, kan een operatie een belangrijke rol spelen bij het verlengen van de overleving of zelfs curatief zijn. Desalniettemin ontwikkelt de meerderheid van de patiënten nog steeds een verder recidief en sterft ze aan een progressieve ziekte. Sinds de eerste grote ervaring met het Internationaal Register van Longmetastasen en de identificatie van de belangrijkste determinanten van overleving bij patiënten die pulmonale metastasectomie ondergaan, is er zeer weinig vooruitgang geboekt in de kennis van dit fenomeen. Desalniettemin laten preklinisch en translationeel onderzoek toe om een nieuw licht te werpen op het complexe samenspel tussen kanker en gastheer. Veel onderzoeken suggereerden dat kankergedrag afhangt van de onderlinge verbanden tussen tumorcellen, de tumormicro-omgeving en systemische factoren, zoals de voedingsstatus, het immuunsysteem en het patroon van oplosbare mediators. De prognose van patiënten met geresceerde longmetastasen bleek inderdaad af te hangen van de niveaus van CRP en circulerende immuuncellen (Hoofdstuk 6). Bovendien kunnen chirurgische ingrepen met een hoge impact de bewaking van immuuntumoren beïnvloeden en leiden tot verminderde prognostische resultaten. De introductie van Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) maakte het mogelijk zelfs

complexe chirurgische procedures uit te voeren met minder impact op de patiënt. Pulmonale metastasectomie wordt echter nog steeds op grote schaal uitgevoerd door standaard thoracotomie, aangezien minimaal invasieve benaderingen longpalpatie belemmeren, waardoor vaak verdere longknobbeltjes kunnen worden geïdentificeerd. Met het doel om een chirurgische resectie te bieden door middel van een minimaal invasieve benadering zonder zorgen over oncologische radicaliteit, wordt de rol van intraoperatieve longechografie door VATS voor de identificatie van longknobbeltjes onderzocht (Hoofdstuk 8). Desalniettemin lijkt kankergedrag ook te worden beïnvloed door de voedingsstatus (Hoofdstuk 5), terwijl de representatie van de skeletspieren niet wordt beïnvloed door de tumorbelasting (Hoofdstuk 7). Desalniettemin kunnen patiënten te zeer worden aangetast door het ziekteverloop om veilig een chirurgische resectie te ondergaan, en in dit geval kunnen alternatieve ablatieve behandelingen worden overwogen. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) is het belangrijkste alternatief voor chirurgie. Deze behandeling is echter gebaseerd op tomografische onderzoeken die een suboptimale gevoeligheid kunnen hebben voor het detecteren van alle longknobbeltjes of het identificeren van nodale metastasen die, indien onbehandeld, tumorprogressie kunnen ondersteunen. Dit vertaalt zich in een algehele kortere tijd tot recidief en overleving op lange termijn voor patiënten die worden behandeld met SBRT in vergelijking met chirurgie (Hoofdstuk 2).

Anderzijds is de verspreiding van tumorcellen via de lymfatische route een fenomeen dat gepaard gaat met een sombere prognose, en dit ziektepatroon overtreft de definitie van “oligometastatische ziekte”. In dit geval lijkt lymfadenectomie, afgezien van zijn erkende rol in prognostische stratificatie, geen overlevingsvoordeel te bieden (Hoofdstukken 3 en 4).

Daarom lijkt de evolutie van kanker en de ontwikkeling van metastaten sterk te worden beïnvloed door de interactie met de gastheer, hoewel de precieze mechanismen niet volledig worden begrepen. Een beter begrip van dit fenomeen zou kunnen leiden tot het voorkomen of stabiliseren van metastasen, met een dramatische impact op de mogelijkheid van genezing van kankerpatiënten.