

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-31-43>

Роль локальных и системных методов контроля в лечении олигометастатического рака молочной железы с учетом биологических подтипов опухоли (обзор литературы)

Т.И. Севостьянова¹, Т.Ю. Семиглазова^{1, 2}, О.И. Понасенко¹, В.А. Лященко¹, Ш.Р. Абдуллаева¹, Л.В. Филатова¹, Ж.В. Брянцева¹, Б.С. Каспаров¹, Р.М. Палтуев¹, В.В. Семиглазов^{1, 3}, П.В. Криворотько¹, С.Н. Новиков¹, В.Ф. Семиглазов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Татьяна Юрьевна Семиглазова tsemiglazova@mail.ru

Комбинированные методы терапии олигометастатического рака молочной железы (ОМРМЖ) на основе системного лекарственного лечения и локальных методов лечения – стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) или хирургического лечения – не включены в действующие клинические рекомендации. Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендует использование методов локального контроля для больных ОМРМЖ без учета биологического подтипа опухоли. В данном обзоре представлено современное понимание олигометастатического биологического подтипа на основе данных клинических исследований по этой теме, которое могло бы способствовать в принятии решений в реальной клинической практике.

Цель обзора – анализ эффективности комбинированных методов лечения: системной лекарственной терапии и локальных методов лечения (СТЛТ) или хирургического лечения ОМРМЖ различных молекулярно-генетических подтипов.

Для оценки клинической эффективности различных подходов к лечению ОМРМЖ в зависимости от биологического подтипа опухоли был проведен поиск научных публикаций в библиографической базе данных Medline. Проспективные и ретроспективные исследования демонстрируют повышение эффективности лечения путем комбинации системной терапии и методов локального контроля (хирургическое лечение или СТЛТ) ОМРМЖ в зависимости от биологического подтипа опухоли. При гормоноположительном ОМРМЖ с поражением костей наиболее предпочтительно проведение СТЛТ, тогда как при висцеральных олигометастазах – хирургическое лечение. Для иммунокомпетентных опухолей трижды негативного и HER2-положительного (HER2+) биологических подтипов рака молочной железы хирургическое лечение олигометастатического биологического подтипа не рекомендуется, за исключением случаев, когда положительный статус HER2 сочетается с высоким уровнем экспрессии гормональных рецепторов или метастатическим поражением костей.

Результаты текущих проспективных исследований с акцентом на определенные биологические подтипы рака молочной железы помогут в дальнейшем определить роль этой стратегии в лечении данной когорты пациентов. Понимание биологических характеристик ОМРМЖ позволит персонализировать лечение данной категории больных.

Ключевые слова: олигометастатический рак молочной железы, комбинированное лечение, стереотаксическая лучевая терапия, хирургическое лечение

Для цитирования: Севостьянова Т.И., Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И. и др. Роль локальных и системных методов контроля в лечении олигометастатического рака молочной железы с учетом биологических подтипов опухоли (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):31–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-31-43>

The role of local and systemic control methods in the treatment of oligometastatic breast cancer, taking into account biological subtypes (literature review)

T.I. Sevostyanova¹, T. Yu. Semiglazova^{1, 2}, O.I. Ponasenko¹, V.A. Lyaschenko¹, Sh.R. Abdullaeva¹, L.V. Filatova¹, Zh.V. Bryantseva¹, B.S. Kasparov¹, R.M. Paltuev¹, V.V. Semiglazov^{1, 3}, P.V. Krivorotko¹, S.N. Novikov¹, V.F. Semiglazov¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Tatyana Yuryevna Semiglazova tsemiglazova@mail.ru

Combined methods of treatment of oligometastatic breast cancer (OMBC) based on systemic drug treatment and local treatment methods – stereotactic radiation therapy (SRT) or surgical treatment – are not included in current clinical guidelines. The European Society of Medical Oncology (ESMO) recommends the use of local control methods for patients with breast cancer without taking into account the biological subtype of the tumor. This review presents a modern understanding of the oligometastatic biological subtype based on data from clinical studies on this topic, which could contribute to decision-making in real clinical practice.

The aim of the review is analysis of the effectiveness of combined treatment methods: systemic drug therapy and local treatment methods (SRT) or surgical treatment of breast cancer of various molecular genetic subtypes.

To assess the clinical effectiveness of various approaches to the treatment of breast cancer, depending on the biological subtype, a search was conducted for scientific publications in the Medline bibliographic database. Prospective and retrospective studies demonstrate an increase in the effectiveness of treatment through a combination of systemic therapy and local control methods (surgical treatment or SRT) OMBC depending on the biological subtypes. In hormone-positive breast cancer with bone damage, SRT is most preferable, whereas in visceral oligometastases, surgical treatment is recommended. For immunocompetent tumors of triple-negative and HER2-positive biological subtypes of breast cancer, surgical treatment of OMBC is not recommended, except in cases where the positive status of HER2 is combined with a high level of expression of hormonal receptors or metastatic bone damage.

The results of current prospective studies focusing on certain biological subtypes of breast cancer will help further determine the role of this strategy in the treatment of this cohort of patients. Understanding the characteristics of the tumor process in breast cancer will allow you to personalize the treatment of patients with this disease.

Keywords: oligometastatic breast cancer, combined treatment, stereotactic radiation therapy, surgical treatment

For citation: Sevostyanova T.I., Semiglazova T.Yu., Ponasenko O.I. et al. The role of local and systemic control methods in the treatment of oligometastatic breast cancer, taking into account biological subtypes (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(3):31–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-31-43>

Введение

Термин «олигометастазы» был сформулирован в 1995 г. двумя учеными: Samuel Hellman и Ralph Weichselbaum. Согласно теории авторов, если первичный очаг находится под контролем, дополнительное локальное воздействие на олигометастазы приведет к увеличению показателя выживаемости без прогрессирования [1]. В 2018 г. профессор Ralph Weichselbaum получил премию памяти Дэвида А. Карновского за развитие концепции олигометастатического процесса. И уже в 2020 г. группой международных экспертов Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) и Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO) был опубликован консенсус, регламентирующий классификацию олигометастатической болезни (ОМБ), но не подходы к лечению этого состояния. Согласно консенсусу, в настоящее время под ОМБ подразумевают состояние злокачественного процесса с на-

личием 1–5 отдаленных метастазов, потенциально излечимых при помощи методов локального контроля, включающее такие 4 основные состояния, как:

- синхронная ОМБ – состояние, при котором отдаленные метастазы диагностируются одновременно с первичной опухолью;
- олигорецидив (метакронная ОМБ) – состояние, при котором олигометастазы диагностируются после окончания системного метастатического заболевания;
- олигопрогрессирование (метакронная ОМБ) – состояние, при котором наблюдается рост одного или нескольких метастатических очагов при стабилизации первичной опухоли и других очагов на фоне системной терапии;
- олигоперсистенция – состояние, при котором наблюдается стабилизация всех метастатических очагов на фоне системного лечения [2] (рис. 1).

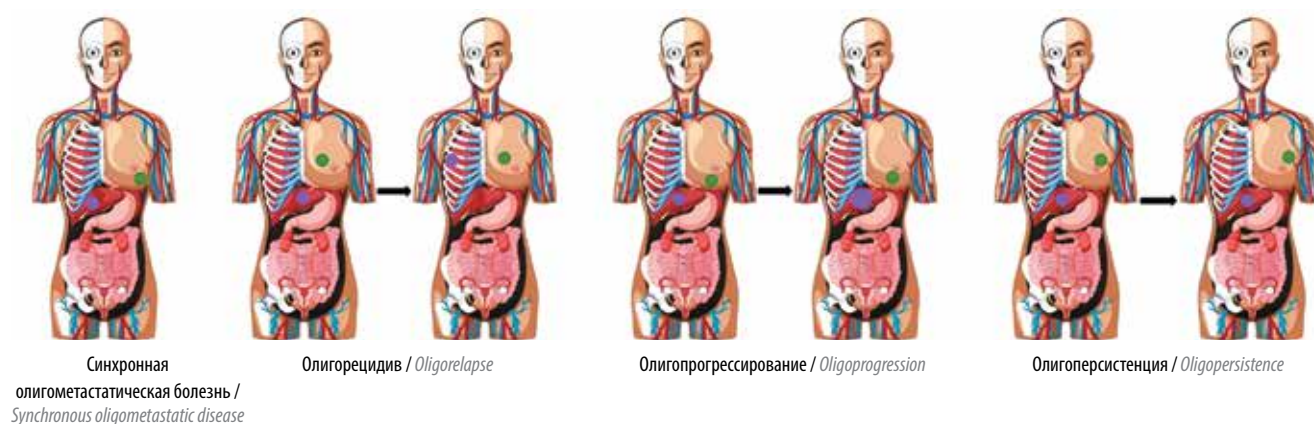


Рис. 1. Основные формы олигометастатической болезни

Fig. 1. Main forms of oligometastatic disease

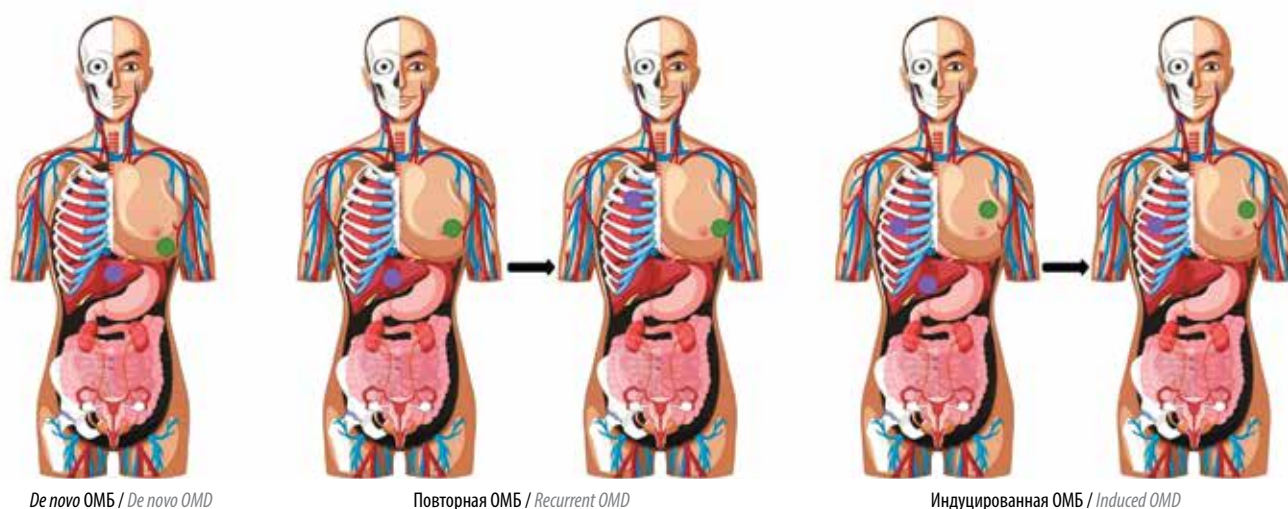


Рис. 2. Фазы олигометастатической болезни (ОМБ)

Fig. 2. Phases of oligometastatic disease (OMD)

Вместе с тем были предусмотрены и 3 фазы ОМБ, которые могут находиться в вышеперечисленных состояниях:

- *de novo* ОМБ — впервые выявленная ОМБ:
 - синхронная;
 - олигорецидив;
 - олигопрогрессирование;
- повторная ОМБ — ранее леченная ОМБ, диагностированная снова:
 - олигорецидив;
 - олигопрогрессирование;
 - олигоперсистенция;
- индуцированная ОМБ — ранее диагностированная полиметастатическая болезнь:
 - олигорецидив;
 - олигопрогрессирование;
 - олигоперсистенция [2] (рис. 2).

Таким образом, олигорецидив, олигопрогрессирование и олигоперсистенция не являются постоянным

состоянием для больного ОМРМЖ, а могут переходить друг в друга в зависимости от ответа на системное и/или локальное противоопухолевое лечение.

Данные ретроспективных клинических исследований показывают, что пациенты с ограниченной метастатической нагрузкой и успешно применяемыми методами местного лечения, такими как хирургия или стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) в комбинации с системной терапией, могут рассчитывать на достижение длительного полного ответа [3] (рис. 3).

Применение системного лекарственного лечения и стереотаксической лучевой терапии: эффективность и безопасность

Стереотаксическая лучевая терапия — вид дистанционной лучевой терапии, позволяющий в короткие сроки проводить максимально точную доставку к опухоли высокой дозы излучения с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей. Метод был

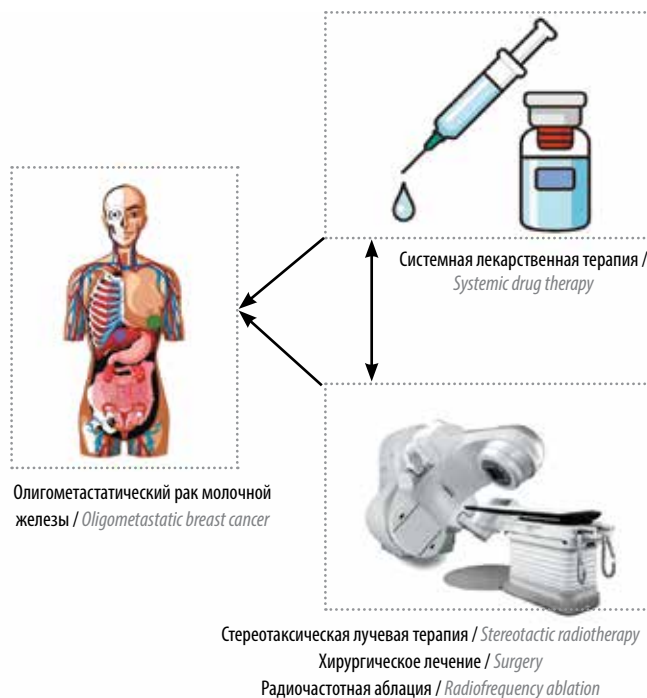


Рис. 3. Мультимодальный подход к лечению олигOMETASTATического рака молочной железы с учетом биологического подтипа опухоли

Fig. 3. Multimodal approach to the treatment of oligometastatic breast cancer, taking into account the biological subtype of the tumor

внедрен в практику в 1967 г. и долгое время применялся только при лечении интракраниального опухолевого распространения. Лишь в 90-е годы XX века СТЛТ начали использовать для лечения экстракраниальных метастазов. В 2001 г. СТЛТ для лечения экстракраниальной патологии была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США, а в настоящее время она включена в мировые стандарты лечения [4].

Следует отметить, что с биологической точки зрения, в дополнение к прямой цитотоксичности СТЛТ может задействовать новый механизм радиационно-индуцированного повреждения опухолевой ткани, включающий повреждение микрососудов и эндотелиальный апоптоз, что приводит к нарушению микроциркуляторного русла и гибели ткани, питаемой этой сосудистой сетью. Более того, СТЛТ может также индуцировать эффект вакцинации *in situ*, способный активировать механизмы клеточного противоопухолевого иммунитета [5].

Для достижения большего эффекта возникает идея комбинации системной лекарственной терапии с методами локального контроля, в частности СТЛТ. Согласно результатам ретроспективных исследований, применение комбинированного лечения дает синергетический эффект, однако следует учитывать безопасность применяемой комбинации. В обзорной статье I. Meattini и соавт. представлены перечень таргетных

препаратов и степень безопасности их комбинации с лучевой терапией (табл. 1). Так, например, применение иммунотерапии в комбинации с лучевой терапией безопасно, и возможно их совместное применение. Применение PI3K-ингибиторов совместно с лучевой терапией не рекомендуется по причине неизвестной степени увеличения токсичности. Сочетание PARP-ингибиторов с методом локального контроля, несмотря на увеличение эффективности, следует проводить с осторожностью по причине роста частоты токсических эффектов. Применение анти-HER2-терапии совместно с лучевой терапией безопасно и потенцирует эффект лечения [6].

Применение стереотаксической лучевой терапии при олигOMETASTATической болезни различных локализаций

Роль СТЛТ в лечении ОМБ изучена в ряде проспективных и ретроспективных исследований.

В июне 2020 г. в Journal of Clinical Oncology были опубликованы результаты исследования SABR-COMET — открытого рандомизированного международного исследования II фазы [7]. В этом исследовании 99 пациентов с ОМБ различных локализаций были стратифицированы по количеству метастатических очагов (1–3 очага против 4–5 очагов) и рандомизированы в соотношении 1:2 в группы стандартных методов лечения и комбинированного метода лечения (системная терапия + СТЛТ). Наиболее распространенными типами первичных опухолей были опухоли молочной железы ($n = 18$), легких ($n = 18$), толстой кишки ($n = 18$) и предстательной железы ($n = 16$). Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ), а вторичными конечными точками — выживаемость без прогрессирования (ВБП), токсичность и качество жизни. Медиана срока наблюдения составила 51 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 46–58), медиана ОВ — 28 мес (95 % ДИ 18–39) в группе системной лекарственной терапии и 50 мес в группе экспериментального комплексного лечения (отношение рисков (ОР) 0,47; $p = 0,006$), 5-летняя ОВ — 17,7 и 42,3 % соответственно. Прогрессирование заболевания произошло у 74 пациентов: 88 % в контрольной группе и 68 % в экспериментальной группе. Применение лучевой терапии статистически значимо увеличивало ВБП: 5,4 мес против 11,6 мес (ОР 0,48; $p = 0,001$). Повторная СТЛТ понадобилась 30 % пациентов, выживших в течение 5 лет. Стоит отметить, что применение СТЛТ не было связано с увеличением числа осложнений II–V степени тяжести и не влияло на качество жизни пациентов [7]. Исследование SABR впервые показало многообещающие результаты сочетанной терапии ОМБ при различных злокачественных опухолях.

Чувствительность рака молочной железы (РМЖ) к лучевой терапии была также изучена в проспективном

Таблица 1. Применение системного лекарственного лечения и стереотаксической лучевой терапии: эффективность и безопасность

Table 1. Use of systemic drug treatment and stereotactic radiotherapy: efficacy and safety

Группа препаратов Group of drugs	Препарат Drug	Эффективность Efficiency	Токсичность Toxicity	Рекомендации по сочетанному применению Recommendations for combined use
CDK4/6-ингибиторы CDK4/6 inhibitors	Палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб Palbociclib, ribociclib, abemaciclib	Увеличивается Increases	Увеличивается Increases	С осторожностью Carefully
PI3K-ингибиторы PI3K inhibitors	Алпелисиб Alpelisib	Увеличивается Increases	Неизвестна Unknown	Не рекомендуется Not recommended
Анти-HER2-тар- гетные препараты Anti-HER2 targeted drugs	Трастузумаб Trastuzumab	Увеличивается Increases	Безопасно Safely	Возможно Maybe
	Пертузумаб Pertuzumab	Увеличивается Increases	Безопасно Safely	Возможно Maybe
	Лапатиниб Lapatinib	Увеличивается Increases	Безопасно Safely	Возможно Maybe
	Трастузумаб эмтанзин Trastuzumab emtansine	Неизвестна Unknown	Неизвестна/безопасно Unknown/safely	С осторожностью Carefully
PARP-ингибиторы PARP inhibitors	Олапариб Olaparib	Увеличивается Increases	Увеличивается Increases	С осторожностью Carefully
	Талазопариб Talzoparib	Увеличивается Increases	Увеличивается Increases	С осторожностью Carefully
Иммунотерапия Immunotherapy	Атезолизумаб Atezolizumab	Неизвестна Unknown	Безопасно Safely	Возможно Maybe
	Пембролизумаб Pembrolizumab	Неизвестна Unknown	Безопасно Safely	Возможно Maybe

исследовании M.T. Milano и соавт., в которое были включены 129 пациентов с ОМБ, из которых 32 % имели ОМРМЖ ($n = 39$). У больных ОМРМЖ медиана срока наблюдения составила 4,5 года (7,1 года для 16 из 39 пациентов, оставшихся в живых на момент последнего контрольного визита) по сравнению с 1,7 года у пациентов с другими опухолями (7,3 года для 7 из 82 пациентов, оставшихся в живых на момент последнего контрольного визита). При ОМРМЖ частота 2-летней ОВ, доля случаев без отдаленного прогрессирования заболевания и частота локального контроля составили 74, 52 и 87 % соответственно, в то время как у пациентов с другими опухолями – 39, 28 и 74 % соответственно. Наблюдалось значимое увеличение 6-летней ОВ (47 %) у больных ОМРМЖ по сравнению с другими гистологическими подтипами (9 %). Согласно результатам многофакторного анализа, метастатическое поражение костей и единичный метастатический очаг были связаны со снижением риска смерти в 4 и 3 раза соответственно ($p = 0,055$) [8].

Применение системного лекарственного лечения и методов локального контроля при различных биологических подтипах рака молочной железы. Гормоноположительный олигометастатический рак молочной железы

На ASCO 2022 были представлены результаты II фазы исследования NRG-BR002, в которое были включены больные ОМРМЖ с ≤ 4 экстракраниальными метастазами. Все метастатические очаги подвергались СТЛТ, а максимальный диаметр любого метастаза составлял 5 см. Пациенты были стратифицированы по количеству метастазов, статусу гормональных рецепторов, статусу HER2 и предшествующей системной терапии по поводу метастатического РМЖ. У большинства ($n = 99$ (79 %)) пациентов наблюдался эстроген-рецептор-положительный (ER+) HER2-отрицательный (HER2-) подтип опухоли. Трижды положительный и трижды негативный подтипы наблюдались в 13 (10 %) и 10 (8 %) случаях соответственно. Наименьшую по численности подгруппу (3 (2 %)) составляли пациенты

с HER2+ биологическим подтипом. При медиане срока наблюдения 36 мес у больных ОМРМЖ, получавших комплексное лечение, ВБП составила 19,5 мес против 23 мес у пациентов, получавших только системную терапию, а 3-летняя ОВ — 68,9 % (95 % ДИ 55,1–82,6) против 71,8 % (95 % ДИ 58,9–84,7) соответственно [9].

Таким образом, добавление СТЛТ к стандартной системной терапии не привело к увеличению ВБП или ОВ у больных в основном ER+ ОМРМЖ. Однако важно отметить, что наблюдение в течение 36 мес не является пределом для больных ОМРМЖ.

В 2020 г. был опубликован ретроспективный многоцентровой анализ данных 49 пациентов, получавших местное лечение по поводу ER+ HER2– рецидивирующего ОМРМЖ. Оценивались такие показатели, как ВБП и ОВ. Методы локального контроля применялись у 33 (67,3 %) пациентов: 27 (82 %) получили лучевую терапию, 5 (18 %) — хирургическое лечение, к 1 пациентке были применены оба метода лечения. Выбор в пользу лучевой терапии был обусловлен локализацией олигометастазов: у большинства пациентов (23 (69,7 %)) диагностировано поражение костей. Наблюдалось значительное увеличение медианы ВБП у больных ОМРМЖ, получивших СТЛТ и/или хирургическое вмешательство (30,0 мес против 18,0 мес, $p = 0,049$), однако это не привело к статистически значимому увеличению медианы ОВ (72,3 мес против 91,0 мес, $p = 0,272$) [10].

Результаты данного ретроспективного анализа значительно отличаются от результатов SABR-COMET, что может быть связано с заведомо благоприятным прогнозом у больных ER+ РМЖ и локализацией метастазов в костях у большинства пациентов.

Данные о положительном влиянии СТЛТ у больных ОМРМЖ подтверждаются проспективным австралийским исследованием, в которое было включено 15 пациенток с олигометастатическим поражением костей (количество метастатических очагов от 1 до 3). Большинство (13 (86 %)) пациентов имели ER+ РМЖ, и только у 1 пациентки наблюдался трижды негативный ОМРМЖ. При медиане срока наблюдения 24 мес выживаемость без локального прогрессирования составила 100 %, а выживаемость без отдаленного прогрессирования — 67 %. Болевой синдром как наиболее частое побочное явление при проведении СТЛТ наблюдался у 14 (93 %) пациентов. Выраженной токсичности (III или IV степени) отмечено не было [11].

Итальянское исследование II фазы, проведенное М. Trovo и соавт. (2017), включало 54 пациента с ОМРМЖ (количество метастатических очагов < 6 , общее количество 92). Распределение метастазов было следующим: 60 поражений скелета, 23 — лимфатических узлов, 4 — легких, 5 — печени. В исследование были включены пациенты с различными биологическими подтипами РМЖ: у 43 (80 %) был ER+ подтип, у 7 (13 %) —

трижды негативный, у оставшихся 4 пациентов — HER2+. Сорок восемь (89 %) пациентов получали системную терапию одновременно с лучевой терапией. Гормональная терапия была назначена 9 (17 %) пациентам, химиотерапия — 35 (65 %), трастузумаб — 6 (11 %) пациентам с ОМРМЖ. СТЛТ или интенсивно-модулированная лучевая терапия (методы локального контроля) проводилась одновременно с системной терапией в 89 % случаев. Первичной конечной точкой была ВБП, вторичными конечными точками — ОВ, локальный контроль и токсичность проводимого лечения. При медиане срока наблюдения 30 мес 1- и 2-летняя ВБП составила 75 и 53 % соответственно. Двухлетний локальный контроль и ОВ составили 97 и 95 % соответственно. При проведении комплексного лечения не было зарегистрировано токсичности III степени [12].

В систематический обзор, опубликованный T.G. Yoo и соавт. (2017), было включено 43 ретроспективных исследования с участием 1686 пациентов, перенесших резекцию печени по поводу метастатического РМЖ. Большая часть пациентов имела гормоноположительный биологический подтип РМЖ. Резекция R0 была выполнена в 83 % случаев. Медиана ОВ составила 36 мес. В то же время медиана 1-, 3- и 5-летней ОВ составила 90, 56 и 37 % соответственно [13].

Было проведено проспективное исследование, в которое включена 81 пациентка, получившая хирургическое лечение по поводу метастатического поражения легких. У 81,5 % пациенток была достигнута резекция R0, что связано со значительно более длительной медианой ОВ, чем после резекции R1 или R2 (103,4 мес по сравнению с 23,6 и 20,2 мес соответственно, $p < 0,001$). При многофакторном анализе такие факторы, как резекция R0 и гормоноположительный биологический подтип опухоли, увеличивали ОВ. Наличие метастазов в лимфатических узлах средостения и подвздошных лимфатических узлах коррелировало со снижением выживаемости только при однофакторном анализе (32,1 мес против 103,4 мес, $p = 0,095$) [14].

В 2012 г. был опубликован ретроспективный анализ данных 75 пациентов, получавших лечение по поводу ОМРМЖ с апреля 1980 г. по март 2010 г. Исследователи идентифицировали ОМБ как заболевание, при котором метастазами поражается 1–2 органа при количестве метастатических очагов < 5 (на 1 орган) и размерах очагов < 5 см. Метастатическое поражение внутренних органов было обнаружено примерно в половине случаев (48 %). Метастазы в печени — случаи с наихудшим прогнозом — были обнаружены у 10 пациентов. Биологические подтипы РМЖ были распределены следующим образом: люминальный А — 35 % случаев, трижды негативный — 24 %, HER2+ и люминальный В — 17 и 9 % случаев соответственно. Как правило, первым

этапом проводилась системная лекарственная терапия. По достижении полного или частичного ответа дополнительно применялись методы локального контроля (хирургическое лечение или лучевая терапия) и продолжалась системная терапия (при отсутствии клинических проявлений заболевания). В 44 (59 %) случаях наблюдалось метастатическое поражение 1 органа, в 31 (41 %) – 2 органов. Частичный или полный ответ при применении только системной терапии был достигнут в 48,5 и 47,1 % случаев соответственно при общей частоте ответа 95,6 %. При применении комбинированного лечения полный ответ был отмечен в 64 % случаев, частичный – в 30,7 % (при общем объективном ответе в 94,7 %). Показатели полного ответа при применении системной терапии (60,5 %) и комбинированного лечения (79,5 %) были значительно выше у пациентов, имеющих метастатическое поражение 1 органа. В тех случаях, когда достигался полный ответ, ОВ была статистически значимо выше, чем у пациентов, достигших частичного ответа или стабилизации заболевания ($p = 0,0001$). Предполагаемая медиана ОВ в случаях полного ответа составила 192,2 мес, ОВ при 60-месячном наблюдении – 92,4 % (95 % ДИ 84,5–100), при 120-месячном – 79,6 % (95 % ДИ 67,0–94,6), при 180-месячном – 68,9 % (95 % ДИ 52,8–89,8) и при 240-месячном – 45,9 % (95 % ДИ 27,0–78,2). Безрецидивная выживаемость составила 45,0 % через 5 лет (95 % ДИ 34,6–58,6) и 27,4 % через 10, 15 и 20 лет (95 % ДИ 17,9–42,0). Три пациента по достижении полного ответа далее жили без признаков прогрессирования заболевания [15].

В 2021 г. исследователи опубликовали обновленный отчет, исключая случаи изолированного локального рецидива. Средняя продолжительность наблюдения составила 151 (12–350) мес. Без учета случаев локального рецидива ОВ составила 28,3 и 18,9 %, а БРВ – 26,7 % через 20 и 25 лет соответственно. При многофакторном анализе поражение 1 органа и 3 или менее метастатических поражений на орган были связаны с более длительным интервалом без прогрессирования и без рецидивов [16].

В 2021 г. T.G. Steenbruggen и соавт. опубликовали результаты исследования реальной клинической практики, в которое было включено 517 пациентов, получивших лечение по поводу ОМРМЖ (количество метастатических очагов ≤ 3) в период с 2000 по 2007 г. Метастатическое поражение костей встречалось в 55,9 % ($n = 289$) случаев, печени – в 34 % ($n = 176$), легких – в 10,4 % ($n = 54$). Большинство (315 (60,9 %)) пациентов, включенных в исследование, имели ER+ биологический подтип опухоли. Примерно у одинакового числа пациентов наблюдались трижды положительный и HER2+ подтипы РМЖ – 63 (12,2) и 66 (12,7 %) пациентов соответственно. Наименьшую когорту пациентов (36 (7 %)) составляли больные

с трижды негативным биологическим подтипом. Методы локального контроля первичной опухоли применялись в 215 (41,6 %) случаях: хирургическое лечение ($n = 125$), лучевая терапия ($n = 30$) или комбинация этих методов ($n = 60$). Также эти методы применялись у пациентов и в отношении олигометастатических очагов (124 (24 %)): 104 пациента получили СТЛТ, 15 – хирургическое лечение, 4 – комбинацию этих методов, 1 – термическую абляцию. По результатам исследования, 10-летняя ОВ у пациентов с ≤ 3 метастатическими очагами составила 14,9 % по сравнению с 3,4 % у пациентов с более чем 3 метастазами ($p < 0,001$). Факторы, связанные с повышением ОВ и ВБП у пациенток с ОМБ вне зависимости от локального контроля первичной опухоли включали пре- и перименопаузальный статус, отсутствие метастазов в легких и методы локального контроля метастатических очагов [17]. Результаты исследований представлены в табл. 2.

Согласно анализу результатов данных исследований, можно предположить, что при ER+ ОМРМЖ проведение СТЛТ оправданно при метастатическом поражении костей. При висцеральных метастазах предпочтительно использовать хирургический метод лечения в комбинации с системной лекарственной терапией.

Трижды негативный олигометастатический рак молочной железы

В 2011 г. был опубликован систематический обзор, включающий 19 исследований и данные 533 пациентов с РМЖ различных биологических подтипов, которым выполнялось хирургическое удаление метастатических очагов печени. Согласно представленным данным, среднее время до появления метастатических очагов в печени составило 40 мес, смертность и частота осложнений – 0 и 21 % соответственно, медиана ОВ – 40 мес, а медиана 5-летней выживаемости – 40 %. При многофакторном анализе такие показатели, как положительный край резекции (R1, R2) и гормонорезистентный ОМРМЖ, являлись факторами негативного прогноза [18].

В 2022 г. были опубликованы результаты проспективного исследования E2108, в которое было включено 256 пациентов с ОМРМЖ. На первом этапе участники получали системную терапию в течение 16–32 нед в зависимости от биологического подтипа опухоли. В случае отсутствия прогрессирования заболевания по данным контрольного обследования пациентов рандомизировали в 2 группы: продолжение системной лекарственной терапии ($n = 131$) и хирургическое лечение первичной опухоли с последующей лучевой терапией ($n = 125$). Распределение биологических подтипов РМЖ в группе хирургического лечения было следующим: у большинства (73 (60,8 %)) пациентов диагностирован ER+ HER2– подтип, HER2+ и трижды негативный

Таблица 2. Применение системного лекарственного лечения и методов локального контроля при гормоноположительном олигометастическом раке молочной железы**Table 2.** Use of systemic drug treatment and local control methods for hormone-positive oligometastatic breast cancer

Автор/ исследова- ние Author/study	Тип исследования (результат исследования) Type of study (research result)	Число участников Number of participants	Тип лечения Type of treatment	Результаты Results
S.J. Chmura et al. NRG-BR002 [9]	Открытое рандомизиро- ванное международное исследование II фазы (негативный) Open randomized international phase II trial (negative)	99	CT vs CT + СТЛТ ST vs ST + SRT	ВБП 23 мес vs 19,5 мес 3-летняя ОВ 71,8 % vs 68,9 % PFS 23 month vs 19,5 month 3-year OS 71.8 % vs 68.9 %
C. Cha et al. [10]	Ретроспективное (позитивный) Retrospective (positive)	49	CT vs CT + СТЛТ/X ST vs ST + SRT/S	ВБП 18,0 мес vs 30,0 мес ($p = 0,049$) ОВ 72,3 мес vs 91,0 мес ($p = 0,272$) PFS 18.0 month vs 30.0 month ($p = 0.049$) OS 72.3 month vs 91.0 month ($p = 0.272$)
S. David et al. [11]	Проспективное (позитивный) Prospective (positive)	13	CT + СТЛТ ST + SRT	2-летняя ВБМП 100 % 2-летняя ВБОП 67 % 2-year LPFS 100 % 2-year LTFS 67 %
M. Trovo et al. [12]	Проспективное (позитивный) Prospective (positive)	43	CT + СТЛТ ST + SRT	1-летняя ВБП 75 % 2-летняя ВБП 53 % 1-year PFS 75 % 2-year PFS 53 %
T.G. Yoo et al. [13]	Систематический обзор Systematic review	1686	CT + X ST + S	1-летняя ОВ 90 % 2-летняя ОВ 56 % 3-летняя ОВ 37 % 1-year OS 90 % 2-year OS 56 % 3-year OS 37 %
G. Meima- rakis et al. [14]	Проспективное (позитивный) Prospective (positive)	81	CT + X ST + S	ОВ 103,4 мес OS 103.4 month
T. Kobayashi et al. [15]	Ретроспективное (позитивный) Retrospective (positive)	68	CT vs CT + ЛК ST vs ST + LC	ПО 47 % vs 64 % ЧО 48,5 % vs 30,7 % 5-летняя ОВ 92,4 % 10-летняя ОВ 79,6 % 15-летняя ОВ 68,9 % 10-летняя ОВ 45,9 % 5-летняя ВБП 45 % 10-летняя ВБП 27,4 % CR 47 % vs 64 % PR 48.5 % vs 30.7 % 5-year OS 92.4 % 10-year OS 79.6 % 15-year OS 68.9 % 10-year OS 45.9 % 5-year PFS 45 % 10-year PFS 27.4 %
T.G. Steen- bruggen et al. [17]	Исследование реальной клинической практики (позитивный) Real clinical practice research (positive)	315	CT + СТЛТ/X ST + SRT/S	10-летняя ОВ (≤ 3 МО) 14,9 % vs 3,4 % (> 3 МО) 10-year OS (≤ 3 MF) 14.9 % vs 3.4 % (> 3 MF)

Примечание. СТ – системная терапия; СТЛТ – стереотаксическая терапия; X – хирургическое лечение; ЛК – методы локального контроля; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ЛК – локальный контроль; ВБОП – выживаемость без отдаленного прогрессирования; ВБМП – выживаемость без местного прогрессирования; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; МО – метастатический очаг.

Note. ST – systemic therapy; SRT – stereotactic radiotherapy; S – surgery; LC – methods of local control; OS – overall survival; PFS – progression-free survival; LC – local control; LTFS – long-term progression-free survival; LPFS – local progression-free survival; CR – complete response; PR – partial response; MF – metastatic focus.

подтипы наблюдались в 38 (31,7 %) и 9 (7,5 %) случаях соответственно. Трехлетняя ОВ составила 67,9 и 68,4 % в группах системной терапии и хирургического лечения соответственно (ОР 1,11; 90 % ДИ 0,82–1,52; $p = 0,57$). Медиана ОВ также не различалась в 2 группах: 53,1 мес против 54,9 мес. Однако местный рецидив реже возникал в группе пациентов, получивших хирургическое лечение: 3-летняя частота рецидива составила 16,3 % против 39,8 %, $p < 0,001$. При подгрупповом анализе не выявлено различий в показателях ОВ для больных HER2+ РМЖ: 80 % в группе системной терапии против 75 % в группе хирургического лечения (ОР 1,05; 95 % ДИ 0,49–2,24) и для больных ER+ РМЖ: 70 % в обеих подгруппах (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,59–1,51). При трижды негативном биологическом подтипе ОМРМЖ риск смерти повышался в 3,5 раза у больных, которых после прекращения системного лечения вели по протоколам раннего РМЖ (ОВ составила 36 % в группе продолжения системной терапии и 15 % в группе хирургического лечения; ОР 3,50 (95 % ДИ 1,16–10,57) [19].

Анализ исследований (табл. 3) свидетельствует о том, что выполнение хирургического удаления первичной опухоли при трижды негативном ОМРМЖ не может быть рекомендовано из-за высокого риска преждевременной смерти.

HER2-положительный олигометастатический рак молочной железы

Согласно результатам ретроспективного анализа P.L. Dorn и соавт., опубликованного в 2011 г., с включением сведений о 1869 больных HER2+ РМЖ (I–III стадии), получивших лечение за 27 лет (с 1978 по 2005 г.), ОМРМЖ был зарегистрирован у 16,9 % пациентов. У больных ОМРМЖ ОВ была более продолжительной по сравнению с пациентами с диссеминированным процессом (107,7 мес против 22 мес соответственно). Больные ОМРМЖ характеризовались более высоким показателем 5-летней ОВ по сравнению

с пациентами, страдавшими от диссеминированного заболевания (59,6 % против 11,6 % соответственно) [20].

В 2023 г. были опубликованы результаты ретроспективного анализа данных 998 пациентов, получавших лечение по поводу РМЖ с 2014 по 2018 г. ОМРМЖ выявлен у 113 (11,3 %) пациентов. Среди них у 63,7 % были метастазы в кости, у 54,9 % – метастазы только в кости, у 19,5 % – метастазы во внутренние органы, у 17,7 % – метастазы в лимфатические узлы, у 7,1 % – метастазы в головной мозг и у 3,5 % – другие метастазы. Сорок одному (36,3 %) пациенту было назначено комбинированное лечение – сочетание системной терапии и аблационного лечения первичной опухоли, или локального рецидива, или всех отдаленных метастазов. При медиане срока наблюдения 67,2 мес (95 % ДИ) ВБП составила 35,2 % (95 % ДИ) в группе пациентов, получавших только системную терапию, и 50 % в группе пациентов, получавших комплексное лечение, ОВ – 67,0 % (95 % ДИ) и 87,5 % соответственно. При многофакторном анализе HER2+ ОМРМЖ (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,21–0,90; $p = 0,024$) такие факторы, как только метастатическое поражение костей (ОР 0,46; 95 % ДИ; $p = 0,004$) и “intent-to-cure treatment” (лечение с намерением излечить), были достоверно связаны с более длительной ВБП. Однако увеличение ОВ достоверно связано только с “intent-to-cure treatment” (ОР 0,24; 95 % ДИ; $p = 0,002$). При однофакторном анализе метастатическое поражение печени было связано с уменьшением ОВ (ОР 3,13; 95 % ДИ; $p = 0,003$) [21].

В 2019 г. Y. Wong и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования вероятности долгосрочной выживаемости 483 больных с *de novo* метастатическим HER2+ РМЖ, получивших лечение в период с 1998 по 2015 г. Все пациенты получали трастузумаб, а 94 (20 %) пациента также получали пертузумаб в качестве терапии 1-й линии. Шестьдесят три (13 %) пациента достигли полного ответа. В группе пациентов с полным ответом применялись методы локального

Таблица 3. Применение системного лекарственного лечения и методов локального контроля при трижды негативном олигометастатическом раке молочной железы

Table 3. Use of systemic drug treatment and local control methods for triple-negative oligometastatic breast cancer

Автор/исследование Author/study	Тип исследования (результат исследования) Type of study (research result)	Число участников Number of participants	Тип лечения Type of treatment	Результаты Results
T.C. Chua et al. [18]	Систематический обзор (негативный) Systematic review (negative)	533	СТ + X ST + S	5-летняя ОВ 40 % 5-year OS 40 %
S.A. Khan et al. E2108 [19]	Проспективное (негативный) Prospective (negative)	38	СТ vs СТ + X ST vs ST + S	ОВ 36,0 % vs 15,0 % OS 36.0 % vs 15.0 %

Примечание. СТ – системная терапия; X – хирургическое лечение; ОВ – общая выживаемость.

Note. ST – systemic therapy; S – surgery; OS – overall survival.

контроля первичной опухоли: хирургическое лечение и лучевая терапия – в 59 и 57 % случаев соответственно. У пациентов с полным ответом чаще наблюдалось метастатическое поражение 1 органа (79 % против 51 %, $p = 0005$) и чаще проводилось хирургическое лечение первичной опухоли или метастатического очага (59 % против 22 %, $p < 0,001$). В группе полного ответа ОВ составила 98 % (95 % ДИ 94,6–100) как через 5, так и через 10 лет. Через 5 и 10 лет ни у одной пациентки, достигшей полного ответа, не возникло прогрессирования заболевания. В группе пациентов, не достигших полного ответа, ОВ составила 45 % (95 % ДИ 38,4–52,0) и 4 % (95 % ДИ 1,3–13,2), а ВБП – 12 % (95 % ДИ 4,5–30,4) и 0 % через 5 и 10 лет соответственно. При многофакторном анализе наличие единственного метастатического очага, хирургическое лечение (первичной опухоли или метастатического очага), олигOMETастическое поражение костей и центральной нервной системы были связаны с полным ответом. Достижение полного ответа (ОР 0,014; $p < 0,001$) и ER+ опухоли (70 %) (ОР 0,72; $p = 0,04$) были достоверно связаны с длительной ОВ [22].

Исходя из результатов представленных исследований (табл. 4), можно сделать вывод о том, что применение СТЛТ при HER2+ ОМРМЖ оправданно при метастатическом поражении костей.

Продолжающиеся исследования, посвященные олигOMETастическому раку молочной железы

Большинство проводимых в настоящее время исследований сравнивают эффективность стандартной

терапии с комбинированным лечением (стандартная терапия + СТЛТ) (табл. 5).

Рандомизированное контролируемое исследование III фазы SABR-COMET-3 включает пациентов с различными онкологическими заболеваниями с 1–3 метастатическими очагами. Пациенты будут рандомизированы в группы стандартной терапии и комбинированного лечения с применением СТЛТ [23].

Целью исследования SABR-COMET-10 является оценка роли СТЛТ у пациентов с 4–10 метастатическими поражениями. Пациенты будут рандомизированы по виду злокачественной опухоли и получаемой системной терапии [24].

Другим примером рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего стандартную терапию и стандартную терапию + СТЛТ, является исследование CORE. В исследование будут включены больные ОМРМЖ, раком предстательной железы, немелкоклеточным раком легкого (количество метастатических очагов ≤ 3 в 2 и менее органах). Первичной конечной точкой является ВБП [41].

Одним из немногих исследований, включающих пациентов с метастатическим поражением головного мозга, является OLIGOMA – рандомизированное контролируемое многонациональное и многоцентровое клиническое исследование. Пациенты с 5 метастатическими очагами рандомизируются в группы стандартной системной терапии с применением или без применения СТЛТ на все метастатические очаги. Право на участие в этом исследовании имеют пациенты с максимум 3 метастазами в головном мозге. Первичными конечными точками являются ВБП и качество

Таблица 4. Применение системного лекарственного лечения и методов локального контроля при HER2-положительном олигOMETастическом раке молочной железы

Table 4. Use of systemic drug treatment and local control methods for HER2-positive oligometastatic breast cancer

Автор/ исследование Author/study	Тип исследования (результат исследования) Type of study (research result)	Число участников Number of participants	Тип лечения Type of treatment	Результаты Results
J. L. Lacaze et al. [21]	Ретроспективное (позитивный) Retrospective (positive)	22	СТ vs CT + СТЛТ ST vs ST + SRT	ВБП 35,2 % vs 50 % ОВ 67,0 % vs 87,5 % PFS 35,2 % vs 50 % OS 67,0 % vs 87,5 %
Y. Wong et al. [22]	Ретроспективное (позитивный) Retrospective (positive)	483	СТ vs CT + СТЛТ/X ST vs ST + SRT/S	5-летняя ОВ 45 % vs 98 % 10-летняя ОВ 4 % vs 98 % 5-летняя ВБП 12 % vs 100 % 10-летняя ВБП 0 % vs 100 % 5-year OS 45 % vs 98 % 10-year OS 4 % vs 98 % 5-year PFS 12 % vs 100 % 10-year PFS 0 % vs 100 %

Примечание. СТ – системная терапия; СТЛТ – стереотаксическая терапия; X – хирургическое лечение; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.

Note. ST – systemic therapy; SRT – stereotactic radiation therapy; S – surgery; PFS – progression-free survival; OS – overall survival.

Таблица 5. Продолжающиеся исследования, посвященные олигометастическому раку молочной железы
Table 5. Ongoing trials of oligometastatic breast cancer

Исследование/ссылка Trial/reference	Биологический подтип Biological subtype	Метод лечения Treatment method
[23–27, 29, 30, 33–35, 38, 39, 41]	Любой подтип РМЖ Any subtype of BC	СТ 24.07.2024 СТ + ЛК ST vs ST + LC
[28, 31, 32, 37, 40, 42]	Гормоноположительный РМЖ Hormone-positive BC	СТ vs СТ + ЛК ST vs ST + LC
[32, 36]	HER2-положительный РМЖ HER2-positive BC	СТ vs СТ + ЛК ST vs ST + LC
[43]	Трижды негативный РМЖ Triple negative BC	СТ vs СТ + ЛК ST vs ST + LC
NCT06299852 [44]	HER2-положительный РМЖ HER2-positive BC	Трастузумаб эмтанзин + СТЛТ Trastuzumab emtanzine + SRT

Примечание. РМЖ — рак молочной железы; СТ — системная терапия; ЛК — локальный контроль; СТЛТ — стереотаксическая лучевая терапия.

Note. BC — breast cancer; ST — systemic therapy; LC — local control; SRT — stereotactic radiation therapy.

жизни, в то время как ОВ — вторичной конечной точкой [30].

В настоящее время на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова проводится апробация клинического исследования «Комбинированное лечение пациентов с HER2+ ОМРМЖ» [44]. Новый подход к лечению подразумевает проведение СТЛТ с дальнейшей терапией трастузумабом эмтанзином. Проведение СТЛТ включает следующие этапы: планирование лучевой терапии, предлучевая подготовка, определение объема облучения (внутренний объем опухоли, клинический объем мишени, планируемый объем мишени), проведение корректной топометрии, дозиметрическое и радиобиологическое планирование. При проведении СТЛТ используются следующие режимы подведения дозы в зависимости от локализации олигометастаза:

- при периферическом очаге/очагах в плащевой и промежуточной зоне легкого: 60 Гр, 3 фракции;
- при периферическом очаге/очагах с тесным контактом с грудной стенкой: 52 Гр, 4 фракции;
- при центральной локализации олигометастазов в легких: 52 Гр, 4 фракции;
- при олигометастазах в печень: 60 Гр, 3–6 фракций;
- при олигометастазах в кости: 30–50 Гр, 3–6 фракций;
- при олигометастазах в головной мозг: 14–24 Гр, 1–5 фракций.

Таргетную терапию трастузумабом эмтанзином следует проводить через 24 ч после окончания СТЛТ. Рекомендуемая доза трастузумаба эмтанзина составляет 3,6 мкг/кг внутривенно продолжительностью

1 день за каждый цикл с перерывами в 21 день, суммарно до 4 циклов. Оценка опухолевых очагов будет проводиться по системе RECIST 1.1 после каждого 2-го цикла.

Первичными конечными точками являются частота и длительность объективного ответа, вторичными конечными точками — ВБП, частота нежелательных явлений, качество жизни.

В настоящее время лечение в рамках исследования получили 25 пациентов. Набор пациентов продолжается.

Заключение

Данные о результатах проспективных и ретроспективных исследований подтверждают значимое увеличение многих статистических показателей при комбинации системной терапии и методов локального контроля (хирургическое лечение, СТЛТ) при лечении ОМРМЖ. Согласно этим данным, можно полагать, что при ER+ ОМРМЖ проведение СТЛТ целесообразно при метастатическом поражении костей. В случае наличия висцеральных метастазов предпочтительнее применять хирургический метод лечения. Для иммунокомпетентных опухолей (трижды негативный и HER2+ биологические подтипы РМЖ) применение хирургического лечения ОМБ не рекомендуется. Проведение СТЛТ при HER2+ (особенно при HER2+ ER+) ОМРМЖ оправдано при метастатическом поражении костей. В настоящее время проводятся проспективные исследования, которые позволят уточнить роль локальных методов лечения у пациентов с ОМРМЖ различных биологических подтипов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8–10.
- Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B. et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: A European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020;21(1):e18–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1
- Pagani O., Senkus E., Wood W. et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: Can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):456–63. DOI: 10.1093/jnci/djq029
- Борисова Т.Н., Назаренко А.В., Ткачев С.И. и др. Стереотаксическая гипофракционная радиотерапия больных раком легкого I–IIA клинической стадии: роль оценки SUVMAX при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ для контроля за результатами лечения. *Вопросы онкологии* 2017;63(4):632–8. Borisova T.N., Nazarenko A.V., Laktionov K.K. et al. Stereotactic hypofractionated radiotherapy of clinical stage I–IIA lung cancer patients: The role of SUVMAX assessment in ¹⁸F-FDG PET/CT to monitor treatment outcomes. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2017;63(4):632–8. (In Russ.).
- Паньшин Г.А. Роль дистанционной стереотаксической абляционной радиотерапии тела при олигометастатической болезни (общие вопросы). *Вопросы онкологии* 2023;69(4):599–605. Panshin G.A. The role of remote stereotactic body radiation therapy in oligometastatic disease (general issues). *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2023;69(4):599–604. (In Russ.).
- Meattini I., Livi L., Lorito N. et al. Integrating radiation therapy with targeted treatments for breast cancer: From bench to bedside. *Cancer Treat Rev* 2022;108:102417. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102417
- Harrow S., Palma D.A., Olson R. et al. Stereotactic radiation for the comprehensive treatment of oligometastases (SABR-COMET): Extended long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;114(4):611–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.004
- Milano M.T., Katz A.W., Zhang H., Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: Long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):878–86. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.036
- Chmura S.J., Winter K.A., Al-Hallaq H.A. et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical ablation for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol* 2019;37:TPS1117.
- Cha C., Ahn S.G., Yoo T.K. et al. Local treatment in addition to endocrine therapy in hormone receptor-positive and HER2-negative oligometastatic breast cancer patients: A retrospective multicenter analysis. *Breast Care (Basel)* 2020;15(4):408–14. DOI: 10.1159/000503847
- David S., Tan J., Savas P. et al. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for bone only oligometastatic breast cancer: A prospective clinical trial. *Breast* 2020;49:55–62. DOI: 10.1016/j.breast.2019.10.016
- Trovo M., Furlan C., Polesel J. et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol* 2018;126(1):177–80. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.08.032
- Yoo T.G., Cranshaw I., Broom R. et al. Systematic review of early and long-term outcome of liver resection for metastatic breast cancer: Is there a survival benefit? *Breast* 2017;32:162–72. DOI: 10.1016/j.breast.2017.02.003
- Meimarakis G., Rüttinger D., Stemmler J. et al. Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer. *Ann Thorac Surg* 2013;95(4):1170–80. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.043=
- Kobayashi T., Ichiba T., Sakuyama T. et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer* 2012;19:218–37. DOI: 10.1007/s12282-012-0347-0
- Nagasaki E., Kudo R., Tamura M. et al. Long-term outcomes of oligometastatic breast cancer patients treated with curative intent: An updated report. *Breast Cancer* 2021;28:1051–61. DOI: 10.1007/s12282-021-01240
- Steenbruggen T.G., Schaapveld M., Horlings H.M. et al. Characterization of oligometastatic disease in a real-world nationwide cohort of 3447 patients with *de novo* metastatic breast cancer. *JNCI Cancer Spectr* 2021;5(3):pkab010. DOI: 10.1093/jncics/pkab010
- Chua T.C., Saxena A., Liauw W. et al. Hepatic resection for metastatic breast cancer: A systematic review. *Eur J Cancer* 2011;47(15):2282–90. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.024
- Khan S.A., Zhao F., Goldsteine L. et al. Early local therapy for the primary site in *de novo* stage IV breast cancer: Results of a randomized clinical trial (E2108). *J Clin Oncol* 2022;40(9):978–87. DOI: 10.1200/JCO.21.02006
- Dorn P.L., Meriwether A., LeMieux M. et al. Patterns of distant failure and progression in breast cancer: Implications for the treatment of oligometastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:S643. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1901
- Lacaze J.L., Cabarrout B., Glemarec G. et al. Prognostic factors in hormone receptor positive oligometastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2023;16(Suppl):1058. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1058
- Wong Y., Raghavendra A.S., Hatzis C. et al. Long-term survival of *de novo* stage IV human epidermal growth receptor 2 (HER2) positive breast cancers treated with HER2-targeted therapy. *Oncologist* 2019;24(3):313–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0213
- British Columbia Cancer Agency. Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of oligometastatic (1–3 metastases) cancer (SABR-COMET-3). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03862911>.
- Lawson Health Research Institute. Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of 4–10 oligometastatic tumors (SABR-COMET 10). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03721341>.
- King Hussein Cancer Center. SBRT for breast cancer oligometastases. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04424732>.
- National Cancer Institute. Metastases directed therapy for oligometastatic breast cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06144346>.
- Chinese Academy of Medical Sciences. Radiotherapy for extracranial oligometastatic breast cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04646564>.
- Instituto do Cancer do Estado de São Paulo. Local therapy for ER/PR-positive oligometastatic breast cancer (LARA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04698252>.
- Vastra Gotaland Region. Stereotactic Ablative Radiotherapy for Oligometastatic Breast Cancer (TAORMINA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05377047>.
- University Hospital Schleswig-Holstein. Metastases-directed radiotherapy in addition to standard systemic therapy in patients with oligometastatic breast cancer (OLIGOMA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04495309>.
- Cancer Campus, Grand Paris. Trial of superiority of stereotactic body radiation therapy in patients with breast cancer (STEREO-SEIN). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089100>.

32. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A study on adding precisely targeted radiation therapy (stereotactic body radiation therapy) to the usual treatment approach (drug therapy) in people with breast cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05534438>.
33. The Netherlands Cancer Institute. Continue the SaMe systemic therapy after local ablative therapy for oligoprogression in metastatic breast cancer – the COSMO study (COSMO). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05301881>.
34. Istituto Clinico Humanitas. Study on SBRT for inoperable lung and liver oligometastases from breast cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581670>.
35. Tokyo Medical and Dental University. Metastasis-directed therapy for oligometastases of breast cancer (OLIGAMI). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06135714>.
36. The Netherlands Cancer Institute. Basket study for oligometastatic breast cancer (ANISE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05982678>.
37. Ankara Oncology Research and Training Hospital. Preoperative radiotherapy and systemic therapy following surgery in *de novo* metastatic breast cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05334459>.
38. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Randomized study of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with oligoprogressive metastatic cancers of the breast and lung. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03808662>.
39. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Investigating the effectiveness of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in addition to standard of care treatment for cancer that has spread beyond the original site of disease. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03808337>.
40. Weill Medical College of Cornell University. Combined immunotherapies in metastatic ER+ breast cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04563507>.
41. Royal Marsden NHS Foundation Trust. Conventional care *versus* radioablation (stereotactic body radiotherapy) for extracranial oligometastases (CORE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759783>.
42. Weill Medical College of Cornell University. Combined immunotherapies in metastatic ER+ breast cancer (CIMER). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04220476>.
43. Dana-Farber Cancer Institute. Atezolizumab + stereotactic radiation in triple negative breast cancer and brain metastasis. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03483012>.
44. N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Stereotactic radiation therapy for HE2-positive oligometastatic breast cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06299852>.

Вклад авторов

Т.И. Севостьянова, О.И. Понасенко, В.А. Лященко: сбор и обработка материала, написание статьи;
Ш.Р. Абдуллаева, Л.В. Филатова, Ж.В. Брянцева, Б.С. Каспаров, Р.М. Палтеев, П.В. Криворотко, Т.Ю. Семиглазова, В.В. Семиглазов, С.Н. Новиков, В.Ф. Семиглазов: редактирование статьи.

Authors' contributions

T.I. Sevostyanova, O.I. Ponasenko, V.A. Lyashchenko: collection and processing of material, writing the article;
Sh.R. Abdullaeva, L.V. Filatova, Zh.V. Bryantseva, B.S. Kasparov, R.M. Paltuev, P.V. Krivorotko, T.Yu. Semiglazova, V.V. Semiglazov, S.N. Novikov, V.F. Semiglazov: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.И. Севостьянова / T.I. Sevostyanova: <https://orcid.org/0000-0002-0398-790X>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
О.И. Понасенко / O.I. Ponasenko: <https://orcid.org/0009-0005-1517-8228>
В.А. Лященко / V.A. Lyashchenko: <https://orcid.org/0009-0005-7141-6286>
Ш.Р. Абдуллаева / Sh.R. Abdullaeva: <https://orcid.org/0000-0002-6601-2528>
Л.В. Филатова / L.V. Filatova: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>
Ж.В. Брянцева / Zh.V. Bryantseva: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>
Б.С. Каспаров / B.S. Kasparov: <https://orcid.org/0000-0003-3844-2085>
Р.М. Палтеев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>
В.В. Семиглазов / V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>
П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>
С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>
В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 18.04.2024. **Принята к публикации:** 13.05.2024. **Опубликована онлайн:** 08.11.2024.

Article submitted: 18.04.2024. **Accepted for publication:** 13.05.2024. **Published online:** 08.11.2024.