

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-16-22>

Локорегионарная лучевая терапия как этап комплексного лечения больных первично-диссеминированным раком молочной железы

Е.В. Тимошкина, С.И. Ткачев, О.П. Трофимова, М.В. Черных, Ю.И. Прямикова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Екатерина Валерьевна Тимошкина doctoretim@gmail.com

Введение. В настоящее время с целью повышения как локального контроля, так и безрецидивной и общей выживаемости больных первично-диссеминированным раком молочной железы, помимо системной терапии, проводятся и локальные методы воздействия, в частности дистанционная лучевая терапия на область первичного опухолевого очага. Лучевая терапия может быть проведена как в адъювантном, так и в радикальном режиме. Данные о сопоставимости эффективности лучевого и хирургического методов лечения с точки зрения общей выживаемости в настоящее время противоречивы.

Цель исследования – сравнение выживаемости без прогрессирования и частоты достижения локального контроля со стороны первичной опухоли среди больных первично-диссеминированным раком молочной железы, которым в рамках комплексного лечения был проведен курс дистанционной лучевой терапии по радикальной программе или операция с последующим курсом адъювантной лучевой терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 89 пациенток, из которых 50 (56 %) больным лучевая терапия проводилась в адъювантном режиме после выполненной операции на первичном очаге, 39 (44 %) – по радикальной программе. В облучаемый объем была включена ипсилатеральная половина передней грудной стенки или молочная железа, в зависимости от объема операции, а также зоны регионарного лимфооттока, при наличии клинических показаний, в 1-й группе, и молочная железа и зоны регионарного лимфооттока во 2-й группе.

Результаты. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила 74 % в группе адъювантной лучевой терапии и 67 % в группе радикальной лучевой терапии, двухлетний локальный контроль – 100 и 82 % соответственно. В обеих подгруппах прогрессирование наиболее часто выявлялось у пациенток с люминальным В HER2-отрицательным подтипом рака молочной железы.

Выводы. Оба представленных варианта проведения лучевой терапии показали свою эффективность с точки зрения достижения локального контроля и выживаемости без прогрессирования. Необходимы дальнейшие исследования роли лучевой терапии в комбинированном лечении больных первично-диссеминированным раком молочной железы, в том числе для поиска подгрупп больных, у которых проведение дистанционной лучевой терапии в том или ином варианте приведет к дальнейшему повышению как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости.

Ключевые слова: первично-диссеминированный рак молочной железы, радикальный курс лучевой терапии, адъювантная лучевая терапия

Для цитирования: Тимошкина Е.В., Ткачев С.И., Трофимова О.П. и др. Локорегионарная лучевая терапия как этап комплексного лечения больных первично-диссеминированным раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):16–22.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-16-22>

Locoregional radiation therapy as a stage of complex stage for *de novo* metastatic breast cancer

E.V. Timoshkina, S.I. Tkachev, O.P. Trofimova, M.V. Chernykh, Yu.I. Pryamikova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Ekaterina Valeryevna Timoshkina doctoretim@gmail.com

Background. At the moment, in order to increase both local control and relapse-free and overall survival in patients with *de novo* metastatic breast cancer, in addition to systemic therapy, local methods of therapy are also used, such as radiation therapy to the primary tumor. Radiation therapy can be performed both in the adjuvant and radical regimen. The data about the comparability of effectiveness of radiation and surgical methods of treatment in terms of overall survival are currently contradictory.

Aim. To compare rates of progression-free survival and the frequency of achieving local control of the primary tumor among patients with *de novo* metastatic breast cancer after a radical course of radiotherapy or surgery followed by adjuvant radiation therapy as part of combined treatment.

Materials and methods. The study cohort comprised 89 patients, from which in 50 (56 %) patients radiation therapy was performed as an adjuvant treatment after surgery on the primary site, and in 39 (44 %) patients, it was performed as a radical treatment. The irradiated volume included the ipsilateral half of the anterior chest wall or the breast, depending on the extent of surgery, and the regional lymphatic drainage zones, if it was clinically indicated, in the first group, and the breast and regional lymph nodes in the second group.

Results. Two-year progression-free survival was 74 % in the adjuvant radiotherapy group and 67 % in the radical radiotherapy group, two-year local control was 100 % and 82 %, respectively. In both subgroups, progression was most frequently detected in patients with luminal B HER2-negative subtype.

Conclusion. Both presented options of radiotherapy showed their effectiveness in terms of achieving local control and progression-free survival. Further research is needed on the role of radiation therapy in the combined treatment of patients with *de novo* metastatic breast cancer, including search of subgroups of patients for whom radiotherapy in one regimen or another will lead to further improvement in both progression-free survival and overall survival.

Keywords: *de novo* primary breast cancer, radical course of radiotherapy, adjuvant radiotherapy

For citation: Timoshkina E.V., Tkachev S.I., Trofimova O.P. et al. Locoregional radiation therapy as a stage of complex stage for *de novo* metastatic breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(3):16–22. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-16-22>

Введение

Первично-диссеминированный рак молочной железы (ПДРМЖ) составляет от 5 до 10 % всех случаев впервые выявленного рака молочной железы (РМЖ) [1, 2]. Медиана общей выживаемости при метастатическом РМЖ составляет 3 года, 5-летняя общая выживаемость — 25 % [3]. В настоящее время с целью повышения как локального контроля, так и безрецидивной и общей выживаемости больным ПДРМЖ, помимо системной терапии, проводятся и локальные методы воздействия — как на отдаленные проявления заболевания, так и на опухолевый очаг в молочной железе и метастатически пораженные регионарные лимфатические узлы. Согласно различным источникам литературы, локальные методы лечения первичной опухоли у больных ПДРМЖ применяются в 37–61 % случаев [4]. Локальное воздействие в сочетании с системной терапией позволяет уменьшить общую опухолевую нагрузку и интенсивность отсева опухолевых клеток из первичного очага, что снижает вероятность появления новых отдаленных метастазов [5–9]. Согласно результатам ретроспективного анализа данных 8761 больной ПДРМЖ, которым диагноз был установлен в период с 1988 по 2003 г., медиана общей выживаемости составила 14 мес среди тех пациенток, которым не была выполнена операция, 23 мес — среди тех, кому была выполнена органосохраняющая операция, и 28 мес — среди тех, кому была выполнена мастэктомия ($p < 0,0001$) [3].

Важным условием для рассмотрения возможности локального лечения является положительная динамика или длительная стабилизация со стороны отдаленных метастазов. При достижении операбельного состояния со стороны первичного очага целесообразно рассмотреть хирургическое вмешательство или, как альтернативный метод, проведение курса дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) по радикальной программе. Хотя оба указанных локальных метода лечения достоверно повышают выживаемость без локорегионарного прогрессирования, данные о сопоставимости эффективности лучевого и хирургического методов лечения с точки зрения общей выживаемости в настоящее время противоречивы. Так, в указанном выше исследовании при многофакторном анализе было продемонстрировано снижение относительной смертности на 28 % при выполнении органосохраняющей операции, на 42 % — после мастэктомии и на 10 % — при проведении лучевой терапии (ЛТ) [3], а в работе D. Nguyen и соавт. не было выявлено достоверного различия в 5-летней общей выживаемости в зависимости от вида локального лечения ($p = 0,38$) [10].

Цель исследования — сравнение выживаемости без прогрессирования и частоты достижения локального контроля со стороны первичной опухоли среди больных ПДРМЖ, которым в рамках комплексного лечения был проведен курс ДЛТ по радикальной программе или операция с последующим курсом адъювантной ЛТ.

Материалы и методы

В исследование было включено 89 пациенток: 50 (56 %) больным ЛТ проводилась в адъювантном режиме после выполненной операции на первичном очаге, 39 (44 %) — по радикальной программе. В группу адъювантной ЛТ были включены больные ПДРМЖ, которым после проведения системной терапии было выполнено хирургическое вмешательство на первичной опухоли и зонах регионарного метастазирования. В группу курса радикальной ЛТ были включены пациентки, которым в связи с локорегионарным прогрессированием на фоне системного лечения или недостижением операбельного состояния была проведена ДЛТ до радикальных суммарных доз.

Основные клинические характеристики включенных в исследование пациенток представлены в табл. 1.

В группе адъювантной ДЛТ число линий системной терапии, проведенной до хирургического вмешательства, варьировало от 1 до 7, у 7 (14 %) пациенток было проведено 2 линии, по 1 (2 %) пациентке получили 3 и 7 линий соответственно. Восемнадцать (36 %) пациенткам проводились иные локальные методы воздействия в рамках комплексного лечения: 12 (24 %) была выполнена двусторонняя овариоэктомия, 6 (12 %) — вертебропластика, 3 (6 %) — ДЛТ на метастатические очаги с паллиативной целью. Кроме того, 2 (4 %) пациенткам на первом этапе была выполнена резекция молочной железы.

Операция была выполнена в срок 4,6–58,2 мес с дня начала комплексного лечения, медиана — 13,5 мес.

Двенадцати (24 %) больным была выполнена органосохраняющая операция, 38 (76 %) — мастэктомия. Согласно данным послеоперационного гистологического заключения, полный патоморфологический ответ (pathologic complete response, pCR) наблюдался у 6 (12 %) пациенток, RCB-I — у 6 (12 %), RCB-II — у 20 (40 %), RCB-III — у 14 (28 %), у 4 (8 %) данные не представлены.

Лучевая терапия больным, включенным в данную группу, проводилась согласно клиническим рекомендациям по лечению РМЖ в соответствии со стадиями Т и на молочную железу или половину передней грудной стенки (в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства) и зоны регионарного лимфооттока при наличии показаний. Всем пациенткам ЛТ проводилась в режиме гипофракционирования с разовой дозой 2,67 Гр; у 34 (68 %) суммарная доза составила 40,05 Гр (15 фракций), у 9 (18 %) — 42,72 Гр (16 фракций) в случае N3-стадии и незначительной степени лечебного патоморфоза в метастатически пораженных лимфатических узлах. Семи (14 %) пациенткам дополнительно проводился буст на ложе удаленной опухоли.

В группе радикального курса ДЛТ число линий системной терапии, проведенной до начала лучевого лечения, варьировало от 1 до 7: у 10 (25 %) пациенток было проведено 2 линии, у 5 (12 %) — 3 линии, у 4 (10 %) — 4 и более. Двенадцати (31 %) пациенткам в процессе комплексного лечения проводились иные методы локального воздействия: 8 (20,5 %) была

Таблица 1. Основные клинические характеристики включенных в исследование пациенток
Table 1. Basic clinical characteristics of the patients included into study

Показатель Parameter	Группа адъювантной дистанционной лучевой терапии Adjuvant external beam radiotherapy group	Группа радикальной дистанционной лучевой терапии Radical external beam radiotherapy group	p
Число пациенток, n Number of patients, n	50	39	—
Возраст, лет: Age, years: медиана median	33–75 52	29–66 47	—
Т-стадия, n (%): T stage, n (%):			
T1	2 (4)	3 (8)	НД/ND
T2	15 (30)	5 (12)	НД/ND
T3	4 (8)	3 (8)	НД/ND
T4	29 (58)	28 (72)	НД/ND
N-стадия, n (%): N stage, n (%):			
N0	5 (10)	2 (5)	НД/ND
N1	16 (32)	10 (26)	НД/ND
N2	15 (30)	6 (15)	НД/ND
N3	14 (28)	21 (54)	0,0133

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter	Группа адъювантной дистанционной лучевой терапии Adjuvant external beam radiotherapy group	Группа радикальной дистанционной лучевой терапии Radical external beam radiotherapy group	p
Гистологический подтип рака, n (%): Histological subtype of cancer, n (%):			
протоковый ductal	43 (86)	35 (88)	НД/ND
дольковый lobular	5 (10)	4 (12)	НД/ND
иные other	2 (4)	0	НД/ND
Степень злокачественности, n (%): Grade, n (%):			
G ₁	3 (6)	0	НД/ND
G ₂	32 (64)	13 (33)	0,0041
G ₃	13 (26)	14 (36)	НД/ND
нет данных no data	2 (4)	12 (31)	НД/ND
Молекулярный подтип, n (%): Molecular subtype, n (%):			
люминальный А luminal A	3 (6)	3 (8)	НД/ND
люминальный В HER2– luminal B HER2–	25 (50)	10 (26)	0,0196
люминальный В HER2+ luminal B HER2+	10 (20)	5 (12)	НД/ND
HER2+ HER2+	9 (18)	9 (24)	НД/ND
трижды негативный triple negative	3 (6)	12 (31)	НД/ND
Отдаленные метастазы*, n (%): Distant metastases*, n (%):			
кости bones	36 (72)	17 (43,5)	0,0067
печень liver	8 (16)	11 (28)	НД/ND
легкие lungs	5 (10)	8 (20,5)	НД/ND
нерегинарные лимфатические узлы non-regional lymph nodes	7 (14)	13 (33)	0,0302
иная локализация other localization	2 (4)	2 (5)	НД/ND
Неoadъювантная системная терапия, n (%): Neoadjuvant systemic therapy, n (%):			
химиотерапия chemotherapy	10 (20)	21 (54)	0,0009
гормонотерапия hormone therapy	11 (22)	8 (20,5)	НД/ND
таргетная терапия targeted therapy	5 (10)	7 (18)	НД/ND
химиотаргетная терапия chemotargeted therapy	21 (42)	15 (38)	НД/ND
ингибиторы CDK4/6 CDK4/6 inhibitors	15 (30 %)	7 (18 %)	НД/ND

*У 7 (14 %) пациенток из группы адъювантной лучевой терапии и 11 (28 %) пациенток из группы радикального курса было выявлено метастатическое поражение более чем 1 органа или системы.

Примечание. НД — разница статистически недостоверна, $p > 0,05$.

*7 (14 %) patients from adjuvant course group and 11 (28 %) patients from radical course group had metastases in more than one organ or subsite.

Note. ND — difference statistically unreliable, $p > 0.05$.

выполнена двусторонняя овариоэктомия, 2 (5 %) — вертебропластика, 4 (10 %) — ДЛТ на метастатические очаги с паллиативной целью.

Лучевая терапия пациенткам, включенным в данную группу, проводилась на молочную железу и зоны регионарного лимфооттока с поэтапным уменьшением облучаемых объемов. Всем пациенткам ЛТ проводилась в режиме гипофракционирования с разовой дозой 2,67 Гр. Общая суммарная доза на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфатические узлы за все этапы радикального курса ДЛТ составила от 48,06 Гр (18 фракций) до 58,74 Гр (22 фракции), медиана — 56,07 Гр (21 фракция). Суммарная доза определялась в зависимости от распространенности опухолевого поражения, переносимости лечения и выраженности лучевых реакций.

Результаты

В группе адъювантной лучевой терапии срок наблюдения составил от 1 до 42,5 мес, медиана — 11 мес. Было выявлено 13 (26 %) случаев прогрессирования заболевания в виде отдаленного метастазирования в срок от 1,52 до 22 мес с дня окончания лучевого лечения (рис. 1). Одно- и двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила 82 и 74 % соответственно, двухлетний локальный контроль — 100 %.

В группе радикальной ЛТ срок наблюдения составил от 1 до 24 мес, медиана — 5,9 мес. Было выявлено 13 (33 %) случаев прогрессирования заболевания в срок от 0,5 до 14,5 мес с дня окончания лучевого лечения, из них в 6 (15 %) случаях наблюдалось прогрессирование, в том числе по первичному очагу (см. рис. 1).

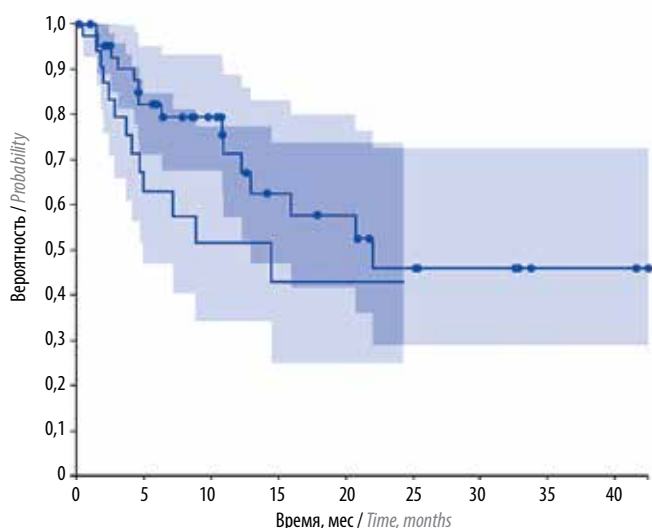


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования среди больных после адъювантного курса лучевой терапии (линия с точками) и среди больных после радикального курса лучевой терапии (линия без точек)

Fig. 1. Progression-free survival of patients after adjuvant course (line with dots) and after radical course of radiotherapy (line without dots)

Одно- и двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила 69 и 67 % соответственно, однолетний локальный контроль — 85 %, двухлетний — 82 %.

Была проанализирована частота возникновения прогрессирования в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. В обеих подгруппах прогрессирование наиболее часто выявлялось у пациенток с люминальным В HER2-отрицательным подтипом — 7 (50 %) случаев в группе адъювантной ЛТ и 6 (46 %) случаев в группе радикальной ЛТ.

Обсуждение

Первично-диссеминированный рак долгое время рассматривался как инкурабельное заболевание с невысокой ожидаемой продолжительностью жизни пациента, однако развитие методов лекарственной терапии позволило значительно увеличить общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Достижение как положительной динамики, так и длительной стабилизации со стороны первичной опухоли и отдаленных метастазов позволяет выполнить хирургический этап комплексного лечения у этих больных; в случае, если операбельное состояние не было достигнуто, стало возможным провести в качестве локального лечения ЛТ в радикальной дозе на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфатические узлы.

В настоящее время активно изучается роль локальных методов в комплексном лечении больных ПДРМЖ. Ряд опубликованных работ наглядно демонстрируют их положительный эффект с точки зрения выживаемости. Так, D. Nguyen и соавт. включили в исследование 733 больных, из которых 378 (52 %) было проведено локальное лечение: 253 (67 %) — хирургическое лечение, 83 (22 %) — ЛТ с суммарной дозой 40–50 Гр и 42 (11 %) — хирургическое лечение в сочетании с лучевым. Медиана срока наблюдения составила 1,9 года. Пятилетняя общая выживаемость составила 21 % среди пациенток, которым проводилось локальное лечение, и 14 % среди пациенток без локальных методов лечения ($p < 0,001$), пятилетняя выживаемость без прогрессирования — 72 и 46 % соответственно ($p < 0,001$). Также при многофакторном анализе локальное лечение было ассоциировано с большей общей выживаемостью (отношение рисков (ОР) 0,78; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,94; $p = 0,009$) [10]. В работе E. Pons-Tostivint и соавт. (2020) было достигнуто значимое повышение общей выживаемости у больных как после проведения только ЛТ на первичный очаг (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,25–0,85), так и после операции с последующей ЛТ (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,27–0,84) в сравнении с пациентками, которым проводилось только системное лечение. Снижение риска смерти составило 46 % (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,43–0,68) в подгруппе пациенток с проведенной ЛТ

и 44 % (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,45–0,70) в подгруппе пациенток после комбинированного лечения [11].

В рамках нашего исследования проводилось сравнение эффективности локальных методов лечения больных ПДРМЖ с точки зрения выживаемости без прогрессирования и частоты достижения локального контроля. Выживаемость без прогрессирования, как одно-, так и двухлетняя, была выше среди больных, которым ЛТ проводилась в адъювантном режиме, однако статистически значимой разницы выявлено не было (82 и 69 % ($p = 0,1592$), 74 и 67 % ($p = 0,4503$) соответственно). Полученные результаты согласуются с представленными в литературе. Так, в статье G. P. Mauro и соавт. 3-летняя общая выживаемость была достоверно выше среди пациенток, которым ЛТ проводилась в адъювантном режиме, нежели среди тех, кому проводился радикальный курс (31,2 и 14 % соответственно, $p = 0,0471$) [12]. С. Bourcier и соавт. приводят результаты лечения 239 больных, из которых 147 проводилась только локорегионарная ЛТ, а 92 – радикальное хирургическое вмешательство с адъювантной ЛТ или без нее. При медиане прослеженности 6,5 года показатели 3-летней выживаемости без прогрессирования составили 20 и 39 % соответственно; статистически значимых различий между 2 группами не наблюдалось ($p > 0,05$) [13].

Группа радикального курса ЛТ также продемонстрировала худшие показатели двухлетнего локального контроля, нежели группа адъювантной ЛТ, – 82 и 100 % соответственно. Аналогичные данные представлены и в источниках литературы: в работе S. H. Choi и соавт. 5-летняя выживаемость без местного рецидива составила 70 % в группе операции с последующей адъювантной ЛТ и 27 % в группе радикальной ЛТ [14].

Однако из вышеизложенного не следует, что проведение ЛТ в радикальном варианте нецелесообразно. Очевидно, что недостижение операбельного состояния в результате системной терапии само по себе является прогностически неблагоприятным признаком, но и у этих пациенток с целью увеличения срока до прогрессирования и улучшения качества жизни за счет профилактики появления симптомов со стороны первичного очага возможно рассмотреть ЛТ как единственный локальный метод. В ряде работ показано, что

проведение ЛТ по сравнению с только системной терапией имеет преимущества – например, в работе В. Лу и соавт. из 3905 больных, которым не был выполнен хирургический этап лечения, 1473 была проведена ЛТ. Медиана общей выживаемости составила 16 мес в случае проведения ЛТ и 13 мес без ЛТ ($p = 0,0003$) [4]. Ретроспективное исследование, выполненное R. Le Scodan и соавт., продемонстрировало достоверное увеличение показателей общей выживаемости: 3-летняя общая выживаемость составила 43,4 % в группе радикальной ЛТ и 26,7 % в группе только системного лечения [15].

Наиболее вероятными кандидатами на получение локальных методов лечения рассматриваются больные с люминальными подтипами опухоли [8, 10]. В подгрупповом анализе данных исследования KROG 19–02 было продемонстрировано, что проведение адъювантной ЛТ выступило как значимый фактор благоприятного прогноза выживаемости без прогрессирования для всех молекулярных подтипов РМЖ, кроме трижды негативного, при любой стадии Т [16]. В нашей работе, напротив, наиболее часто прогрессирование выявлялось у пациенток с люминальным В HER2-отрицательным подтипом.

Выводы

Наше исследование ограничено небольшим сроком прослеженности, что связано с относительно недавним введением в рутинную клиническую практику назначения ЛТ у больных ПДРМЖ как в адъювантном, так и радикальном варианте. Радикальный курс ЛТ, ранее рассматриваемый как сугубо паллиативное вмешательство при наличии симптоматики со стороны первичной опухоли, в настоящее время может рассматриваться как полноценный этап комбинированного лечения; также расширяются возможности выполнения операции на первичном опухолевом очаге, что ставит вопрос о целесообразности проведения адъювантной ЛТ. Необходимы дальнейшие исследования роли ЛТ в комбинированном лечении больных ПДРМЖ, в том числе для выявления подгрупп больных, у которых проведение ДЛТ в том или ином варианте приведет к дальнейшему повышению как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Reinhorn D., Mutai R., Yerushalmi R. et al. Locoregional therapy in *de novo* metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis. *Breast* 2021;58:173–81. DOI: 10.1016/j.breast.2021.05.003
- Liu B., Liu H., Liu M. Aggressive local therapy for *de novo* metastatic breast cancer: Challenges and updates (Review). *Oncol Rep* 2023;50(3):163. DOI: 10.3892/or.2023.8600
- Cardoso F., Spencec D., Mertzset S. et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005–2015). *Breast* 2018;39:131–8.
- Ly B.H., Vlastos G., Rapiti E. et al. Local-regional radiotherapy and surgery is associated with a significant survival advantage in metastatic breast cancer patients. *Tumori* 2010;96(6):947–54.
- Rashid O.M., Nagahashi M., Ramachandran S. et al. Resection of the primary tumor improves survival in metastatic breast cancer by reduction of overall tumor burden. *Surgery* 2013;153(6):771–8. DOI: 10.1016/j.surg.2013.02.002
- Liu H., Patel M.R., Prescher J.A. et al. Cancer stem cells from human breast tumors are involved in spontaneous metastases in orthotopic mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(42):18115–20. DOI: 10.1073/pnas.1006732107
- Fehm T., Sagalowsky A., Clifford E. et al. Cytogenetic evidence that circulating epithelial cells in patients with carcinoma are malignant. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2073–84. DOI: 10.1073/pnas.1006732107
- Pons-Tostivint E., Alouani E., Kirova Y. et al. Is there a role for locoregional treatment of the primary tumor in *de novo* metastatic breast cancer in the era of tailored therapies? *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;157:103–46. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103146
- Gera R., Chehade H., Wazir U. et al. Locoregional therapy of the primary tumour in *de novo* stage IV breast cancer in 216,066 patients: A meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10(1):2952. DOI: 10.1038/s41598-020-59908-1
- Nguyen D.H., Truong P.T., Alexander C. et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):39–45. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.046
- Pons-Tostivint E., Kirova Y., Lusque A. et al. Radiation therapy to the primary tumor for *de novo* metastatic breast cancer and overall survival in a retrospective multicenter cohort analysis. *Radiother Oncol* 2020;145:109–16. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.12.019
- Mauro G.P., de Andrade Carvalho H., Stuart S.R. et al. Effects of locoregional radiotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Breast* 2016;28:73–8. DOI: 10.1016/j.breast.2016.05.001
- Bourgier C., Khodari W., Vataire A.L. et al. Breast radiotherapy as part of loco-regional treatments in stage IV breast cancer patients with oligometastatic disease. *Radiother Oncol* 2010;96:199–203. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.02.028
- Choi S.H., Kim J.W., Choi J. et al. Locoregional treatment of the primary tumor in patients with *de novo* stage IV breast cancer: A radiation oncologist's perspective. *Clin Breast Cancer* 2018;18(2):e167–78. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.06.002
- Le Scodan R., Stevens D., Brain E. et al. Breast cancer with synchronous metastases: Survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *JCO* 2009;27:1375–81. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5396
- Kim Y.J., Kim Y.J., Kim Y.B. et al. Effect of postoperative radiotherapy after primary tumor resection in *de novo* stage IV breast cancer: A multicenter retrospective study (KROG 19-02). *Cancer Res Treat* 2022;54(2):478–87. DOI: 10.4143/crt.2021.632

Вклад авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions. Article was prepared with equal participation of the authors.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Тимошкина / E.V. Timoshkina: <https://orcid.org/0000-0003-0504-1488>

С.И. Ткачев / S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

О.П. Трофимова / O.P. Trofimova: <https://orcid.org/0000-0002-7204-370X>

М.В. Черных / M.V. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 14.08.2025. **Принята к публикации:** 11.09.2025. **Опубликована онлайн:** 15.11.2025.

Article submitted: 14.08.2025. **Accepted for publication:** 11.09.2025. **Published online:** 15.11.2025.