

LOKALNA TERAPIJA OLIGOMETASTATSKOG RAKA DOJKE – INDIKACIJE I TERAPIJSKI DOMETI

Martina Bašić Koretić, Antonio Juretić, Fedor Šantek, Paula Podolski,
Nera Šarić, Marko Bebek, Maja Baučić, Sanja Šandrk, Majana Soče

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Sažetak

Metastatski je karcinom dojke, usprkos napretku u liječenju, neizlječiva bolest. U određenoj podskupini pacijentica radi se o oligometastatskoj bolesti, te bi se kombinacijom sve naprednijih sistemskih terapija i agresivnije lokalne terapije kod njih moglo postići dugogodišnje preživljenje s očuvanom kvaliteto-
tom života.

Ključne riječi: oligometastatska bolest; lokalna terapija; dugogodišnje pre-
življenje.

Karcinom dojke najčešći je karcinom u žena, a u oko 5 – 10% slučajeva javlja se kao inicijalno metastatska bolest [1]. Kod 20 – 30% pacijentica s ranim karcinomom dojke bolest s vremenom progredira s razvojem udaljenih metastaza [2]. Zahvaljujući sve boljem liječenju koje uključuje različite terapijske modalitete te boljem razumijevanju tumorske biologije, preživljenje se kod pacijentica s karcinomom dojke IV. stadija kontinuirano poboljšava [3]. Velika retrospektivna analiza na više od 21.000 pacijentica prikazala je podatke iz kojih je vidljivo da je došlo do produljenja medijane preživljenja s 20 mjeseci u kohorti pacijentica liječenih u razdoblju 1988. – 1991. na 26 mjeseci u pacijentica koje su liječene 2007. – 2011. U multivarijantnoj analizi desetogodišnje preživljenje bilo je povezano s hormonski ovisnim karcinomom, kirurškim zahvatom dojke, većom životnom dobi, veličinom tvorbe te bračnim statusom, kao i vremenom u kojem je pacijentica liječena [4].

Karcinom dojke heterogena je bolest, a tijekom desetljeća postojao je niz teorija o prirodi i načinima liječenja – od toga da je to inicijalno isključivo lokalna bolest do teorije da je svaki karcinom dojke inicijalno sistemska bolest. Istina je vjerojatno, kao i uvijek, u sredini, što je postavila i Hellmanova teorija o karcinomu dojke kao spektru različitih bolesti [5]. U kliničkoj praksi karcinom dojke upravo se tako i prezentira, od potpuno lokalne do opsežne diseminirane bolesti. Između tih krajnjih

stanja postoji oligometastatska bolest. Pojam oligometastatske bolesti predstavljen je 1995. teorijom da je u određenih pacijentica bolest ograničena te da se terapijom može postići dugogodišnje preživljenje. Isprva je koncept slabo prihvaćen, čak i često osporavan, a pokazalo se da je zapravo relativno čest i uglavnom podcijenjen. U oligometastatskoj bolesti tumorske stanice nisu u potpunosti razvile sposobnost metastaziranja, stoga su sekundarizmi lokalizirani ili su malog broja. S daljnjom progresijom bolesti razvija se veća sposobnost širenja tumorskih stanica [6]. Metastaze se pojavljuju kada nestabilne tumorske stanice koloniziraju tkivo udaljeno od primarnog tumora. S napretkom genetskih istraživanja i molekularne biologije sve je više podataka da određeni klonovi stanica imaju potencijal razvitka metastaza. Zanimljiva studija Navina i suradnika pokazala je genetsku povezanost primarnog karcinoma dojke i jetrene metastaze s obzirom na to da je profil broja kopija gena bio jednak, što bi indiciralo da je metastaza potekla upravo iz uznapređovalog primarnog tumora, a ne od neke ranije ili potpuno nove populacije stanica. Istovremeno je postojala subpopulacija stanica primarnog karcinoma dojke koja nije bila prisutna u metastazi, nije metastazirala, nije imala potencijal metastaze [7]. Primarni tumori sastavljeni su od heterogenih populacija stanica i nemaju svi isti potencijal metastaziranja [8]. Yachida i suradnici, koristeći sekvencijske tehnike analize genoma u pacijenata s karcinomom gušterače, došli su do iznimno zanimljivih podataka da postoji evolucija stanice – bar desetljeće od inicijalne mutacije do pojave maligne stanice, te još pet godina do postizanja metastatskog potencijala. Taj vremenski okvir mogao bi biti prirodni tijek po kojem oligometastatska bolest zapravo predstoji opsežnoj polimetastatskoj bolesti [9].

Iako je teško definirati točno što znači oligometastatska bolest, danas se smatra da su to pacijentice koje imaju ograničen broj metastaza, tipično od jedne do pet, te jedno ili mali broj metastatskih sjela [10]. Nepoznata je prava incidencija oligometastatskog karcinoma dojke. Opisuje se, prema podacima, u 1 – 10% novo-otkrivenih karcinoma dojke, no često se u kliničkim studijama srećemo s oligometastatskom bolesti u 50 – 90% pacijentica. S poboljšanjem slikovnih tehnika i jasnim smjernicama o praćenju pacijentice, karcinom dojke uspijevamo sve češće dijagnosticirati u toj fazi bolesti [11,12]. Postoji niz terapijskih opcija u liječenju karcinoma dojke, a u tijeku je niz studija koje donose u kliničku praksu i brojne nove terapije. Zahvaljujući multimodalnom pristupu, prognoza bolesnica s ranim karcinomom dojke, kao i u metastatskoj bolesti, značajno se poboljšala. Razvitkom i boljih i preciznijih dijagnostičkih metoda, prvenstveno PET-CT-a, pokazalo se da je u nekim studijama i do 16% pacijentica imalo oligometastatsku bolest u stadijima I – IIIB primarnog tumora [12].

U liječenju metastatske bolesti okosnica je sistemska terapija, dok su do sada lokalne terapije – kirurgija i radioterapija – tradicionalno korištene u palijativne svrhe. Cilj liječenja metastatske bolesti bio je produžiti preživljenje uz očuvanu kvalitetu

života [13]. Sistemska terapija međutim sve uspješnije kontrolira metastatsku bolest, a novije ciljane terapije s boljim profilom nuspojava uspješno poboljšavaju i kakvoću života. U određenoj podskupini pacijentica možemo čak reći da je metastatski karcinom dojke kronična bolest. Koliku ulogu u tom stadiju bolesti imaju lokalne terapije? Koji je njihov učinak kod liječenja metastaza, a koji kod liječenja primarnog tumora? Retrospektivne studije na tisućama pacijentica pokazale su u većini slučajeva poboljšanje u ukupnom preživljenju kod pacijentica koje su podvrgnute radikalnom zahvatu primarnog karcinoma dojke, prvenstveno operativnom zahvatu [14,15], iako postoje studije i o učinku radikalne radioterapije [16,17]. Mogući razlozi pozitivnih studija prvenstveno su odabir pacijentica dobrog općeg stanja, mlađe pacijentice, uklanjanje nidusa – primarnog sijela bolesti kao izvora novih presadnica, obnova imunološkog odgovora, smanjenje tumorskog opterećenja, uklanjanje potencijalno rezistentnih klonova tumorskih stanica [18]. Nedostaje još uvijek pravi konsenzus o tome ima li operativni zahvat primarnog karcinoma dojke ili nema povoljan učinak na prognozu metastatske bolesti. Rezultati studija, koje su mahom retrospektivne, nisu u potpunosti usuglašeni. Prospektivna indijska studija na više od 700 žena s *de novo* metastatskim karcinomom dojke pratila je ishod liječenja nakon što su pacijentice podijeljene u dvije podskupine – one koje su operirale primarni karcinom dojke i one koje nisu, s medijanom praćenja od 23 mjeseca. Pacijentice su dobivale sistemsku terapiju antraciklinima i taksanima. Preživljenje pacijentica kod kojih je proveden operativni zahvat bilo je 19,2 mjeseca u odnosu na 20,5 mjeseci bez operativnog zahvata, dok je preživljenje do progresije bolesti bilo značajno lošije kod operiranih žena, 11,3 vs. 19,8 mjeseci. Dvogodišnje preživljenje bilo je 41,9% vs. 43%, te je navedena studija pokazala kako nema dokaza da lokalna terapija poboljšava preživljenje. Kao nedostatak studije autori su naveli da brojne pacijentice nisu primale preporučenu sistemsku terapiju, prvenstveno HER2 terapiju, te da nije bilo podanalize prognoze kod hormonski pozitivnih kao ni kod oligometastatskih pacijentica, posebno zato što su uključene pacijentice sa simptomatskom metastatskom bolesti [19]. Druga značajna prospektivna studija faze III, MF07-01 studija, pokazala je da odstranjivanje primarnog tumora ima povoljan učinak na preživljenje. Pacijentice su bile podijeljene u dvije podskupine, ovisno o operativnom zahvatu dojke, prije početka sistemske terapije. Trogodišnje preživljenje bilo je 60% kod pacijentica s lokalnom terapijom u odnosu na 51% bolesnica sa samo sistemskom terapijom, a dužim praćenjem (medijan 40 mjeseci) primijećeno je bolje preživljenje kod pacijentica koje su operirale primarni tumor dojke, s medijanom preživljenja od 46 vs. 37 mjeseci. Statistički značajna razlika bila je vidljiva kod pacijentica koje su imale metastaze samo u kostima, s HR+/HER2- tumorom dojke, te dobi ispod 55 godina [20]. Prema ESMO smjernicama za metastatski karcinom dojke, operativni zahvat primarnog sijela generalno nema utjecaj na preživljenje, osim u pacijentica s koštanim metastazama, a u određenoj podskupini pacijentica kod kojih se sistemskom

terapijom postigla remisija, lokalna terapija s ciljem izlječenja također je terapijska opcija i može se provesti u svrhu poboljšanja preživljenja [21]. Metaanaliza petnaest studija iz 2012. godine na više od 30.000 pacijentica pokazala je da je radikalni lokoregionalni zahvat neovisni prognostički čimbenik s kojim je povezano značajno poboljšanje preživljenja. Učinak je bio vidljiv neovisno o dobi, mjestu metastaza i HER2 statusu, izravno proporcionalan primjeni sistemske terapije, radioterapije i obrnuto proporcionalan hormonskom statusu [22]. Retrospektivna studija na 300 žena, iz 2017. godine, također je pokazala sljedeći učinak: kod 177 žena provedena je i lokalna terapija, najvećim dijelom radioterapija (u 95 žena). Dvogodišnje i petogodišnje preživljenje bilo je bolje kod pacijentica koje su primile lokalnu terapiju, s tim da samo radioterapija bez kirurškog zahvata nije imala učinka na prognozu. Medijan preživljenja bio je nakon operativnog zahvata 36 mjeseci, nakon samo radioterapije 24 mjeseca, nakon kombinirane lokalne terapije 30 mjeseci, a bez lokalne terapije 18 mjeseci [23]. Choi i suradnici 2017. godine proveli su studiju na 245 žena s IV. stadijem karcinoma dojke. Lokoregionalna terapija bila je, uz sistemsku terapiju, provedena kod 82 pacijentice (u 27 operativni zahvat, u 46 operativni zahvat i radioterapija, te u 9 samo radioterapija). Petogodišnje preživljenje bez znakova lokalnog povrata bolesti iznosilo je 61%, a ukupno preživljenje 71% [24]. Talijanska studija iz 2017. godine, na 113 pacijentica s *de novo* metastatskim HER2+ karcinomom dojke, pokazala je značajno bolje preživljenje do progresije bolesti ako je operiran i primarni tumor dojke, HR 0.65 (95% CI, 0.43-0.97; $P = .035$), kao i ukupno preživljenje, HR 0.53 (95% CI, 0.30-0.95; $P = .034$) [24], a iste rezultate pokazala je i studija na 39 žena s početka 2018. godine u kojoj je većina pacijentica mastektomirana, s 50% pacijentica preživjelih nakon 48 mjeseci. Rizik progresije bio je veći s većim tumorskim opterećenjem (HR=2.96, 95% CI: 1.23-7.13), dok je protektivni čimbenik bio upravo operativni zahvat (HR=0.2; 95% CI: 0.07-0.57)[25].

Što je s lokalnom terapijom metastatskih promjena?

Postoji niz lokalnih terapija koje mogu dovesti do ablacije metastatskih promjena:

1. Operativni zahvati – kirurške tehnike sve su naprednije, sve preciznije, sa sve manjim perioperativnim morbiditetom i mortalitetom. Unatrag više desetljeća metastazektomija je opcija koja je u nekim malignim bolestima dovela i do dugogodišnjeg preživljenja bez znakova bolesti; primjer su metastazektomije jetre kod kolorektalnog karcinoma ili NET-a.

2. RFA (od engl. *radiofrequency ablation*): koristi radiovalove niskih frekvencija koji generiraju toplinu unutar tumorskih tvorbi uzrokujući nekrozu tumorskog tkiva. Relativno je sigurna metoda, s mortalitetom do 0,8% te morbiditetom do u 10% pacijenata. Efikasna lokalna kontrola može se postići posebno ako se radi o solitarnim lezijama manjim od 3 cm u dijametri, udaljenim od velikih krvnih žila. U kar-

cinomu dojke mali je broj podataka o učinku te metode. Studija iz 2013. godine pokazala je bolji lokalni odgovor u jetri, u odnosu sistemsku terapiju, s preživljenjem od 47 vs. 9 mjeseci [26]. U studiji 2018. godine radiofrekventna ablacija aplicirana je kod 29 pacijentica s jednom ili više metastaza. Medijan preživljenja nakon ablacije bio je 29,3 mjeseca, neovisno o broju i volumenu metastaza (ablacija je učinjena na svim vidljivim lezijama u jetri). Iako je to studija jednog centra, podaci su pokazali moguću vrijednost te metode kao alternative kirurškoj resekciji uz minimalni morbiditet [27].

3. TACE (od engl. *Trans-arterial chemoembolisation*): metoda korisna kod neresektabilnih lezija, s intravaskularnom administracijom lijeka i embolizacijom krvnih žila hranilica. Također je malo podataka o učinku embolizacije jetrenih metastaza kod metastatskog karcinoma dojke. Postoje podaci o palijativnom učinku, no u pojedinim slučajevima kemoembolizacija je dovela do značajnog produljenja vremena do progresije bolesti [28]. Kombinacija kemoembolizacije i sistemske terapije kod metastaza jetre u studiji Duana i suradnika pokazala se uspješnijom u odnosu na samu sistemsku terapiju (trogodišnje preživljenje od 47,6% vs. 7,4%) [29]. Studija iz 2017. godine pokazala je učinak kombinacije gemcitabina i mitomicina, s odgovorom od 84,2% pacijentica – stabilnu bolest u jetri imalo je 47,4%, a parcijalni odgovor 36,8% bolesnica, bez ozbiljnijih nuspojava liječenja. Medijan preživljenja nakon kemoembolizacije bio je 13,2 mjeseca, s naglaskom da je provedena u palijativne svrhe [30]. I dalje međutim nedostaje pravih studija, te postoji niz nedoumica – o pravoj indikaciji za taj postupak, potrebi za ponavljanjem embolizacije, sekvenciji sa sistemskom terapijom, kao i lokalnoj aplikaciji monokemoterapije ili polikemoterapije.

4. Radioembolizacija, selektivna interna radioterapija: metoda u kojoj se koriste mikrosfere veličine 20 – 60 mikrona (*SIR spheres*), koje sadrže radioaktivni itrij, a apliciraju se kroz kateter postavljen izravno u krvnu žilu. Veličina omogućuje ulaz sfera do razine kapilara, uz emisiju zračenja na dubinu od 2,5 mm u okolno tkivo.

5. SBRT (od engl. *stereotactic body radiotherapy*)

Uloga radioterapije u metastatskoj bolesti zadnjih je godina velikim koracima prošla put od isključivo palijativne do potencijalno kurativne uloge. Niz studija pokazuje da dodatkom radioterapije na metastatska sjela postizemo bolje preživljenje. U oligometastatskoj bolesti 3D radioterapija smatra se standardom, omogućuje aplikaciju veće tumorske doze uz redukciju doze na okolna zdrava tkiva. SBRT omogućuje preciznu radioterapiju u jednoj ili nekoliko frakcija. Postoji cijeli spektar tehnika, doza i frakcioniranja. Optimalna doza po frakciji i broj frakcija nije u potpunosti definiran, do sada postoje empirijski podaci. Najčešće se aplicira 1 – 5 frakcija u dozi od 10 – 20 Gy, s visokom dozom u centru tumora i naglim padom doze na rubu tvorbe, što otežava liječenje tvorbi većih od 4 – 5 cm u promjeru. Uz

izravan citotoksični učinak na tumorske stanice, SBRT ima i učinak na krvožilje i stromu oko tumora, a visoke intratumorske doze mogu biti puno efikasnije od standardne radioterapije kada se radi o hipoksičnim ili matičnim stanicama. Aktivacija imunološkog odgovora smatra se također važnim učinkom radioterapije na kontrolu tumora [31]. Puno je studija koje su istraživale SBRT u liječenju metastatske bolesti, s različitim primarnim sijelima i mjestima metastaza. Različit je i odgovor zabilježen ovisno o histologiji i mjestu metastaze. Ukupni podaci pokazuju da SBRT može postići lokalnu kontrolu 67 – 95%, s učinkom boljim od operativnog zahvata uz manje nuspojave, a može se aplicirati na veći broj promjena i na više sijela metastatske bolesti [32]. Pacijentice s karcinomom dojke u odnosu na neke druge solidne tumore imaju bolju prognozu, bez progresije bolesti u prosjeku od 36% pacijentica nakon dvije godine, s ukupnim preživljenjem od 47% nakon pet godina. Lokalna kontrola također je bolja u odnosu na druga tumorska sijela, do 87%, što potvrđuje teoriju da bolja lokalna kontrola može imati učinak na preživljenje [33]. Lokalna je kontrola kod plućnih metastaza nakon dvije godine vidljiva kod 80% pacijentica, s preživljenjem od 50%, a tek u 5% vidljiva je toksičnost veća od stupnja 3. Lokalna kontrola u jetri varira između 57 i 92%, a nuspojave su rijetke. SBRT bi mogao biti od posebnog značenja kod metastaza u kralježnici i mozgu, pogotovo jer omogućuje reiradijaciju [31]. Kombinacija sistemske terapije i SBRT-a mogla bi postići optimalnu kontrolu oligometastatske bolesti. Nedostaju još uvijek točne definicije ciljnog volumena i doza te smjernice za izbor optimalnih pacijenata za lokalnu terapiju, no SBRT bi mogao postati neizostavan dio terapijske strategije [34]. Zadnjih godina svjedoci smo da radioterapija može pojačati imunološki odgovor mikrookoliša na tumorske stanice, pojačati imunogenost tumora. Kao mogući učinci radioterapije opisuju se veća izraženost tumorprezentirajućih antigena, izlučivanje citokina i kemokina, pojačana aktivacija T-limfocita, uz istovremeni antitumorski, no i protumorski efekt. Velik je napredak učinjen u razumijevanju učinka radioterapije, te postoji niz podataka u kojoj je kombinacija radioterapije i imunoterapije postigla značajne rezultate u pacijenata s uznapredovalim i pretretiranim malignim bolestima različitih sijela. Podaci kojima se raspolaže još su uvijek međutim za mali broj pacijenata u ispitivanjima faze I. i II., kojima je prethodio niz pretkliničkih studija [35]. U metastatskom karcinomu dojke kombinacija imunoterapije u brojnim studijama uz dodatak radioterapije mogla bi poboljšati preživljenje do progresije bolesti te ukupno preživljenje. Objavljeni su podaci terapije pembrolizumabom i atezolizumabom kod trostruko negativnog karcinoma dojke, ipilimumabom, kao i podaci s LAG-3 antagonistima i kabiralizumabom [36].

Lokalna terapija, kirurgija i radioterapija, poznatog su učinka u slučaju moždanih metastaza. Oko 5% svih pacijentica s karcinomom dojke razvije moždane metastaze kod HER2 pozitivne bolesti i znatno veći postotak s medijanom preživljenja oko 14 mjeseci, a kod HER2+ i trostruko negativnih karcinoma dojke 2 – 16 mjeseci.

Kod malog broja pacijentica moždane presadnice jedino su sijelo diseminacije, s boljom prognozom i mogućim dugogodišnjim preživljenjem [37]. U slučaju solitarnih metastaza operativni zahvat i radioterapija pokazali su se uspješnijim od radioterapije, s pojedinačnim slučajevima dugogodišnjeg preživljenja. Gama-nož ili radiokirurgija indicirana je kod pacijentica s 1 – 3 metastatske promjene. Usporedbom SRS-a i konvencionalne radioterapije endokranija, SRS je pokazao značajno bolji učinak s medijanom preživljenja od 25,4 vs. 4,7 mjeseci [38]. U drugoj studiji kombinacija radiokirurgije i operativnog zahvata na 17 metastatskih lezija u 10 pacijenata postigla je trogodišnju lokalnu kontrolu od 90% i preživljenje od 51,9% [39].

Dvojbi oko učinka lokalne terapije nema ni kod koštanih metastaza. Kostu su mjesto prvog relapsa bolesti u više od 50% pacijentica, a solitarno su mjesto relapsa u 17 – 37% pacijentica. Češće se javljaju u pacijentica s hormonski ovisnim karcinomom dojke, niskoga gradusa, nerijetko su asimptomatske [40]. Dodatni povoljni učinak, uz lokalnu terapiju, ima aplikacija bisfosfonata, a prognoza je bolja ako se radi o solitarnoj koštanoj metastazi. U slučaju patoloških fraktura indicirana je kirurška terapija, a značajno bolji medijan preživljenja zabilježen je upravo kod solitarne koštane metastaze, od 65 mjeseci [41]. Radioterapija je okosnica liječenja koštanih metastaza, posebno ako se radi o metastazama kralježnice. Iako je palijativni učinak u smislu smanjenja boli i održanja koštane mase tradicionalno bio cilj radioterapije, uz sistemsku terapiju, radioterapija i SBRT doveli su do produženja preživljenja bez progresije bolesti [33]. Niz studija pokazao je učinak na koštane metastaze, SBRT je postigao lokalnu kontrolu do 73% nakon dvije godine, a preživljenje do 49%, uz bolji profil nuspojava [42]. Milano i suradnici 2009. godine ispitali su učinak SBRT-a na 40 bolesnica s 85 metastatskih lezija u kostima, s dvogodišnjim preživljenjem od 76% i četverogodišnjim od 59% [44]. Međutim, važno je naglasiti da je povezan s većim rizikom od razvoja kompresivnih fraktura [43].

Jetra je često mjesto progresije bolesti, najčešće karcinoma gastrointestinalnog trakta, pluća, dojke. Lokalna terapija, uključujući operativni zahvat ili SBRT, značajno je poboljšala preživljenje tih pacijenata, a posebno se to odnosi na resekciju jetrenih metastaza kod kolorektalnog karcinoma s desetogodišnjim preživljenjem od 17 – 28%, NET tumora ili melanoma [45]. Medijan preživljenja pacijentica s karcinomom dojke i metastazama jetre velikog je raspona, 27 – 49 mjeseci, lošiji je kod pacijentica s većim brojem metastaza, trostruko negativne bolesti te progresije bolesti unutar dvije godine od adjuvantnog liječenja [46]. Uz nove terapijske opcije, medijan je produžen, no kod većine pacijentica bolest progredira, i to prvenstveno u jetri. No kod malog broja pacijentica, do 5%, radi se o izoliranim, samo jetrenim promjenama koje imaju bolju prognozu, te mogućnost dugogodišnjeg preživljenja nakon resekcije metastaza ili SBRT-a [47]. Prema studiji iz 2011. godine, nakon resekcije jetrenih metastaza petogodišnje preživljenje bilo je 25 – 42%, dok je prognostički čimbenik bila R0 resekcija [48]. Studija iz 2016. godine na 2.150 pacijenata prikazala

je učinak lokalnog zahvata kod izoliranih metastatskih promjena jetre uslijed karcinoma dojke. Izolirano je ukupno 167 pacijentica koje su imale samo metastaze u jetri (8%), te je uspoređivana prognoza onih koje su primile lokalnu terapiju jetre (operativni zahvat, RFA), uz sistemsku terapiju, u odnosu na one koje su bile samo na sistemske terapiji. Medijan praćenja bio je 73 mjeseca. Pacijentice su češće imale hormonski pozitivan tumor te primile adjuvantnu kemoterapiju i radioterapiju. Kod pacijentica koje su imale lokalnu terapiju metastaza jetre bilo je manje tumorsko opterećenje i duži period od postavljanja dijagnoze (53 vs. 30 mjeseci). Medijan do povrata bolesti bio je 28,5 mjeseci, no nije bilo razlike u ukupnom preživljenju, ali je 15% pacijenata bilo bez znakova povrata bolesti i pet godina nakon operativnog zahvata. Prognostički čimbenici u toj studiji bili su pozitivnost limfnih čvorova aksile, terapija trastuzumabom i brojnost metastaza jetre (solitarna ili multiple) [49]. Europska studija iz 2018. godine istražila je na gotovo 3.900 pacijenata učinak operativnog zahvata na jetri. Kod 139 pacijentica učinjena je metastazektomija. Medijan preživljenja nakon resekcije bio je 82 vs. 31 mjesec, a petogodišnje preživljenje 69% vs. 24%. Zbog značajnog učinka, zaključak autora studije bio je da bi resekcija jetrenih metastaza trebala biti preporučena kao terapijska opcija u određenih pacijentica [50]. Ercolani i suradnici u radu objavljenom također 2018. godine prikazali su desetogodišnje preživljenje kod pacijentica s resekcijom jetre – zahvat je proveden kod 51 pacijentice, medijan broja metastaza bio je 2, solitarna metastaza bila je prisutna u 47% pacijentica, do veličine od 4 cm, bez perioperativnog mortaliteta. Petogodišnje preživljenje iznosilo je 36%, a 8,9% pacijentica bilo je živo nakon 10 godina. Prognoza je bila povezana s promjerom tumorske tvorbe, PR statusom, trostruko negativnim karcinomom. Resekcija jetre pokazala se kao terapijska opcija s obećavajućim učinkom kod određenih pacijentica, najizraženije kod tumora manjih od 5 cm i kod hormonski ovisnog karcinoma dojke [51]. Određeni broj pacijenata, međutim, ne može se podvrgnuti operativnom zahvatu. Dok konvencionalna radioterapija nije dovoljno uspješna u eradicaciji metastaza bez nuspojava s obzirom na relativnu radioosjetljivost jetrenog tkiva, SBRT omogućuje aplikaciju ablativnih doza zračenja, a učinkovitost i sigurnost metode potvrđena je u brojnim studijama, s lokalnom kontrolom do 80% [52,53].

Pluća su također često mjesto razvoja metastaza. Lokalna terapija plućnih metastaza u praksi je već godinama i u određenih pacijenata dovela je do dugogodišnjih preživljenja. Još 1997. godine Pastorino i suradnici pokazali su na više od 5.200 pacijenata s plućnim metastazama različitih primarnih sijela petogodišnje preživljenje od 36% nakon kompletne metastazektomije, dok je nakon nekompletne preživljenje iznosilo 13% [54]. Iako je metastazektomija plućnih metastaza standard u nekim tumorskim sijelima, uloga kirurške resekcije kod karcinoma dojke nejasna je, a studije su provedene na visokoselektiranim pacijentima. Uloga metastazektomije ima i dijagnostičku ulogu kako bi se potvrdilo radi se li se upravo o metastazi ili drugom

primarnom sijelu (u 7 – 66% slučajeva). Friedel i suradnici prikazali su podatke s medijanom preživljenja od 59 mjeseci kod pacijentica s najboljim prognostičkim čimbenicima: DFI (od engl. *disease free interval*) više od tri godine, solitarna i kompletno resecirana metastaza, uz sistemsku terapiju. Istovremeno su kod pacijentica koje su bile samo na sistemske terapiji potpun odgovor postigli kod 33% njih, s medijanom preživljenja od 37 mjeseci [55]. Yhim i suradnici istraživali su učinak kirurške resekcije plućnih promjena (manje od 4 tvorbe), uz sistemsku terapiju, s povoljnim učinkom kod pacijentica s malim brojem malih metastaza [56]. Slične je podatke pokazao i Planchard, pokazujući preživljenje od 45% nakon pet godina od metastazektomije, s naglaskom na činjenici da su za operativni zahvat pacijentice pomno izabirane [57]. U studiji iz 2012. godine medijan preživljenja bio je 73,2 mjeseca, petogodišnje preživljenje 54,4%, značajno bolje kod DFI-ja duljeg od 36 mjeseci, kompletne metastazektomije s R0 resekcijom te unilateralnih metastaza i multiplih operacija. Sam operativni zahvat dokazao se kao sigurna procedura s niskim perioperativnim morbiditetom i mortalitetom [58]. Retrospektivna studija o učinku kirurške terapije operabilnih plućnih metastaza od karcinoma dojke provedena je na 90 pacijentica, od koji je 11 multiplih operirano različitim kirurškim zahvatima od resekcije do pneumektomije, s potpunom resekcijom od 89%. Ukupno petogodišnje preživljenje bilo je 54%, desetogodišnje 40%, s medijanom od 6,3 godine, a 15 pacijentica preživjelo je bez relapsa i 10 godina nakon operativnog zahvata. Najvažniji čimbenici ponovo su bili DFI dulji od 3 godine te stadij primarnog sijela. Značajno je bilo duže preživljenje kod pacijentica sa stadijem I. kod operacije dojke u odnosu na one s višim stadijem [59]. Radioterapija unazad više godina nije imala značajnijeg mjesta u liječenju plućnih metastaza. Retrospektivne studije provedene na pacijenticama s plućnim metastazama, između ostalog i dojke, nakon uvođenja SBRT-a, pokazale su međutim lokalnu kontrolu do 90% i preživljenje do 84% [60]. Takahashi i suradnici objavili su retrospektivnu analizu učinka SBRT-a na 42 pacijenta, s dvogodišnjom kontrolom od 87% i preživljenjem od 65% [61]. Dokazana je sigurnost i efikasnost u kliničkim studijama faze I. i II., sa sigurnom dozom od 48 – 60 Gy u tri frakcije te lokalnom kontrolom nakon dvije godine postignutom u 96% lezija, bez nuspojava stupnja 4 [62]. Nema prospektivnih studija koje uspoređuju kiruršku metastazektomiju i SBRT, no Widder i suradnici su u svojoj studiji prikazali dugogodišnje preživljenje nakon zračenja plućnih metastaza od 49% nakon pet godina, u odnosu na 41% nakon metastazektomije, što govori u prilog u najmanju ruku ne manje vrijedne tehnike [63], a prospektivna studija iz 2012. godine pokazala je šestogodišnje preživljenje od 20% nakon SBRT oligometastaza, s podskupinom pacijentica s karcinomom dojke i šestogodišnjim preživljenjem od 47% [33]. Scorsetti i suradnici su u radu iz 2016. godine u opservacijskoj studiji pokazali učinak stereotaksijske radioterapije na metastatske promjene i učinak postupka na prognozu. SBRT je proveden na 1 – 3 plućne ili jetrene metastatske promjene (bez detektiranih metastatskih promjena

izvan te dvije lokalizacije), pacijentice koje su imale metastaze na drugim lokalizacijama trebale su odgovoriti na sistemsku terapiju, bar u smislu stabilne bolesti, biti dobrog općeg stanja, bez znakova visceralne krize, s manje od 5 plućnih i jetrenih lezija, do maksimalno 5 cm u promjeru. Bile su aplicirane doze 48 – 75 Gy u 3 – 4 frakcije. Primarni cilj bio je lokalna kontrola, sekundarni ukupno preživljenje i preživljenje bez znakova bolesti. Uključene su 33 pacijentice s ukupno 43 lezije koje su zračene, s medijanom praćenja od 24 mjeseca. Lokalna kontrola postignuta je u 98% pacijentica nakon prve godine te 90% kontrole nakon 2 i 3 godine. Potpun odgovor bio je vidljiv u 53,2%, djelomični odgovor u 34%, a progresija bolesti u 12,8% lezija. Medijan preživljenja bio je 48 mjeseci. Stope preživljenja bile su 93% nakon prve i 66% nakon druge godine. Medijan do progresije bolesti bio je 11 mjeseci, preživljenje bez progresije bolesti 48% i 27% nakon prve i druge godine. Zaključak je istraživanja da je SBRT u određenih pacijentica sigurna terapija s povoljnim profilom nuspojava, dobrom lokalnom kontrolom i preživljenjem [64].

U zaključku možemo reći da postoji velik broj studija koji ukazuju na to da lokalne terapije mogu imati utjecaj na preživljenje u oligometastatskom karcinomu dojke. Većina ih je retrospektivnih, uz nekoliko prospektivnih, koje su oprečnih rezultata. Iako imamo određenu definiciju što oligometastatska bolest jest, i dalje nedostaju smjernice u uporabi lokalne terapije. Jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika jest broj vidljivih metastaza, a svi dosadašnji podaci ukazuju na to da bi kritičan broj bio četiri. Isto tako važnim prognostičkim čimbenikom smatra se vrijeme do pojave bolesti (od engl. *disease free interval* – DFI), koje također nije standardizirano, te se koriste vremenski okviri u studijama od 12, 24 i 36 mjeseci. Kanzaki i suradnici na pacijentima s karcinomom bubrega i plućnim metastazama pokazali su da je DFI duži od 2 godine povezan s preživljenjem od 58%, a kraći od 2 godine s preživljenjem od 26% [65]. Kako bi olakšali odluku o provedbi lokalne terapije, autori rada iz 2018. godine ponudili su sustav bodovanja baziran na retrospektivnim podacima. Koristeći 17 prognostičkih čimbenika, podijelili su pacijentice u dvije kohorte s bodovima 0 – 7 [1] i 7 – 17 [2], te su usporedili preživljenje. Na gotovo 70.000 pacijentica pokazalo se da lokoregionalna terapija ima utjecaj na preživljenje, medijan 45 vs. 24 mjeseca, te da su kohorte imale značajno različito trogodišnje preživljenje – 68 vs. 26% [66]. Takav ili sličan sustav bodovanja mogao bi pomoći u odluci kod kojih pacijentica lokoregionalna terapija može poboljšati prognozu te biti od pomoći u izradi smjernica.

Zadnjih se godina liječenje oligometastatske bolesti značajno poboljšalo zahvaljujući spektru sistemskih i lokalnih terapija s produženjem preživljenja i boljom kvalitetom života. Nedostaje identifikacija prave oligometastatske bolesti i identifikacija pacijentica koje će imati koristi od lokalne radikalne terapije. Prospektivne i dobro dizajnirane studije prema mjestu i broju sijela ili podtipu karcinoma dojke potrebne su da bi se moglo odrediti kod kojih će pacijentica agresivne lokalne terapije pobolj-

šati preživljenje uz očuvanu kvalitetu života. U nekim bi slučajevima samo odgađanje sistemske terapije koja donosi nuspojave mogao biti koristan učinak. Svaka pacijentica s metastatskim karcinomom dojke stoga mora biti prikazana na sastanku multidisciplinarnog tima, te se odluka o sistemskoj, a još više o lokalnoj terapiji, mora donijeti individualno uzimajući u obzir karakteristike bolesnice, karakteristike bolesti i tijeka bolesti te karakteristike terapije koju planiramo. Pažljivim odabirom pacijentica mogli bismo kod određenih podskupina postići dugogodišnje preživljenje.

Literatura

- [1] HOWLADER N, NOONE AM, KRAPCHO M, et al.: SEER cancer statistics review. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1975–2008.
- [2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
- [3] SENKUS E, CARDOSO F, PAGANI O. Time for more optimism in metastatic breast cancer? *Cancer Treat Rev* 2014;40:220–8.
- [4] THOMAS A, KHAN SA, CHRISCHILLES EA, SCHROEDER MC. Initial surgery and survival in stage IV breast cancer in the United States 1988-2011. *JAMA Surg* 2016; 151(5): 424–31.
- [5] HELLMAN S. Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 1994; 12(10):2229-34.
- [6] WEICHELBAUM RR, HELLMAN S. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8-10.
- [7] NAVIN JN, TROGE KJ, ANDREWS P, et al. Tumour evolution inferred by single-cell sequencing. *Nature* 2011;472:90–4.
- [8] SHINDO-OKADA N, TAKEUCHI K, NAGAMACHI Y. Establishment of cell lines with high- and low-metastatic potential from PC-14 human lung adenocarcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:174–83.
- [9] YACHIDA S, JONES S, BOZIC I, ANTAL T, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010;467:1114–7.
- [10] DORN PL, MERIWETHER A, LEMIEUX M, WEICHELBAUM RR, CHMURA S, HASAN Y. Patterns of distant failure and progression in breast cancer: implications for the treatment of oligometastatic disease. *J Rad Onc Biol Phys* 2011; 81(2): S643.
- [11] 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;102:456–63.
- [12] LAU WF, BINNS DS, WARE RE, RAMDAVE S, CACHIN F, PITMAN AG, et al. Clinical experience with the first combined positron emission tomography/computed tomography scanner in Australia. *Med J Aust* 2005;182(4):172–6.
- [13] KOBAYASHI T, ICHIBA T, SAKUYAMA T, ARAKAWA Y, NAGASAKI E, 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(3):218–37.
- [14] RUITERKAMP J, VOOGD AC, BOSSCHA K, TJAN-HEIJNEN VC, ERNST MF. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:9–16.

- [15] GNERLICH J, DUEKER JM, JEFFE DB, et al. Patient and tumor characteristics associated with primary tumor resection in women with stage IV breast cancer: analysis of 1988–2003 SEER data. *Breast J*. 2008;14:538–42.
- [16] LE SCODAN SR, STEVENS D, BRAIN E, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:1375–81.
- [17] ALI D, LE SCODAN R. Treatment of the primary tumor in breast cancer patients with synchronous metastases. *Ann Oncol* 2011;22:9–16.
- [18] MORGAN SC, PARKER CC. Local treatment of metastatic cancer-killing the seed or disturbing the soil? *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:504–6.
- [19] BADWE R, HAWALDAR R, NAIR N, KAUSHIK R, PARMAR V, SIDDIQUE S, BUDRUKKAR A, MITTRA I, GUPTA S. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1380-8.
- [20] SORAN A, OZMEN V, OZBAS S, KARANLIK H, et al. A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF07-01). *J Clin Oncol* 2016; 34(15 suppl): 1005-1005.
- [21] CARDOSO F, SENKUS E, COSTA A, PAPADOPOULOS E, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) *Ann Oncol* 2018;29(8):1634–57.
- [22] PETRELLI F, BARNI S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol* 2012;29(5):3282-90.
- [23] LIUBOTA R, CHESHUK V, VERESHCHAKO R, ZOTOV O, et al. The impact of locoregional treatment on survival of patients with primary metastatic breast cancer. *Exp Oncol* 2017;39(1):75-7.
- [24] CHOI SH, KIM JW, CHOI J, SOHN 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 Apr;18(2):e167-e178.
- [25] DÍAZ de la Noval B, FRÍAS ALDEGUER L, ÁNGELES LEAL GARCÍA M, et al. Increasing survival of metastatic breast cancer through locoregional surgery. *Minerva Ginecol* 2018 Feb;70(1):44-52.
- [26] SHAH DR, GREEN S, ELLIOT A, et al. Current oncologic applications of radiofrequency ablation therapies. *J Gastrointest Oncol* 2013;5:71–80.
- [27] BALE R, RICHTER M, DÜNSER M, LEVY E, BUCHBERGER W, SCHULLIAN P. Stereotactic radiofrequency ablation for breast cancer liver metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2018 Feb;29(2):262-7.
- [28] Camacho LH, Kurzrock R, Cheung A. Pilot study of regional, hepatic intra-arterial paclitaxel in patients with breast carcinoma metastatic to the liver. *Cancer* 2007;109:2190–6.
- [29] DUAN XF, DONG NN, ZHANG T, LI Q. Treatment outcome of patients with liver-only metastases from breast cancer after mastectomy: a retrospective analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137:1363–70.
- [30] GRUBER-ROUH T, LANGENBACH M, NAGUIB NNN, NOUR-ELDIN NM, VOGL TJ, ZANGOS S, BEERES M. Trans-arterial chemoperfusion for the treatment of liver metastases of breast cancer and colorectal cancer: Clinical results in palliative care patients. *World J Clin Oncol* 2017;10;8(4):343-50.

- [31] CORBIN KS, HELLMAN S, WEICHELBAUM RR. Extra-cranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:1384–90.
- [32] TREE AC, KHOO VS, EELES RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14:e28–37.
- [33] MILANO MT, KATZ AW, ZHANG H, OKUNIEFF P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:878–86.
- [34] DELLAS K. Does radiotherapy have curative potential in metastatic patients? The concept of local therapy in oligometastatic breast cancer. *Breast Care* 2011;6:363–8.
- [35] WEISHELBAUM RR, LIANG H, DENG L, FU YX. Radiotherapy an immunotherapy: a beneficial liaison? *Nature Rev Clin Oncol* 2017; 14(6):365–79.
- [36] JUTZY JMS, LEMONS HM, LUKE JJ, CHMURA SJ. The evolution of radiation therapy in metastatic breast cancer: from local therapy to systemic agent. *Int J Breast Cancer* 2018 doi: 10.1155/2018/4786819
- [37] BERGHOFF AS, BAGO-HORVATH Z, ILHAN-MUTLU A, et al. Brain-only metastatic breast cancer is a distinct clinical entity characterised by favourable median overall survival time and a high rate of long-term survivors. *Br J Cancer* 2012;107:1454–8.
- [38] KOCHER M, MAAROUF M, BENDEL M, VOGES J, MULLER RP, STURM V. Linac radiosurgery versus whole brain radiotherapy for brain metastases. A survival comparison based on the RTOG recursive partitioning analysis. *Strahlenther Onkol* 2004;180:263–7.
- [39] NIIBE Y, KARASAWA K, NANKAMURA O, SHINOURA N, OKAMOTO K, YMADA R, et al. Survival benefit of stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors in patients with controlled primary lesions and no other distant metastases. *Anticancer Res* 2003;23:4157–60.
- [40] DOMCHEK SM, YOUNGER J, FINKELSTEIN DM, SEIDEN MV. Predictors of skeletal complications in patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:363–8.
- [41] WEGENER B, SCHLEMMER M, STEMMLER J, et al. Analysis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:232.
- [42] LOPES JC, NAVARRO A, SOLE JM, MARTINEZ M, GUEDEA F. Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Clin Transl Oncol* 2010;12:639–42.
- [43] CUNHA MV, AL-OMAIR A, ATENAFU EG, MASUCCI GL, LETOURNEAU D, KOROL R, YU E, HOWARD P, LOCHRAY F, DA COSTA LB, FEHLINGS MG, SAHGAL A. Vertebral compression fracture (VCF) after spine stereotactic body radiation therapy (SBRT): analysis of predictive factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e343–9.
- [44] MILANO MT, ZHANG H, METCALFE SK, MUHS AG, OKUNIEFF P. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:601–8.
- [45] TOMLINSON JS, JARNAGIN WR, DEMATTEO RP, FONG Y, KORNPRAT P, GONEN M, KEMENY N, BRENNAN MF, BLUMGART LH, D'ANGELICA M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25:4575–80.
- [46] VAN WALSUM GA, DE RIDDER JA, VERHOEF C, et al. Resection of liver metastases in patients with breast cancer: survival and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:910–7.
- [47] ELIAS D, MAISONNETTE F, DRUET-CABANAC M, OUELLET JF, GUINEBRETIERE JM, SPIELMANN M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg* 2003;185:158–64.

- [48] BERGENFELDT M, JENSEN BV, SKJOLDBYE B, NIELSEN D. Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases—a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:549–57.
- [49] SADOT E, LEE SY, SOFOCLEOUS CT, SOLOMON SB, et al. Hepatic resection or ablation for isolated breast cancer liver metastasis: a case-control study with comparison to medically treated patients. *Ann Surg* 2016;264(1):147-54.
- [50] RUIZ A, VAN HILLEGERSBERG R, SIESLING S, et al. Surgical resection versus systemic therapy for breast cancer liver metastases: Results of a European case matched comparison. *Eur J Cancer* 2018;95:1-10.
- [51] ERCOLANI G, ZANELLO M, SERENARI M, CESCON M, CUCCHETTI A, et al. Ten-Year Survival after Liver Resection for Breast Metastases: A Single-Center Experience. *Dig Surg* 2018;35:372–80.
- [52] Mendez Romero A, Hoyer M. Radiation therapy for liver metastases. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012;6:97–102.
- [53] Lanciano R, Lamond J, Yang J, Feng J, Arrigo S, Good M, Brady L. Stereotactic body radiation therapy for patients with heavily pretreated liver metastases and liver tumors. *Front Oncol* 2012;2:23.
- [54] Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997, 113:37–49.
- [55] Friedel G, PASTORINO U, GINSBERG RJ, GOLDSTRAW P, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(3):335-44.
- [56] YHIM HY, HAN SW, OH DY, et al. Prognostic factors for recurrent breast cancer patients with an isolated, limited number of lung metastases and implications for pulmonary metastasectomy. *Cancer* 2010;116:2890-901.
- [57] PLANCHARD D, SORIA JC, MICHIELS S, et al. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:28-35.
- [58] KYCLER W, LASKI P. Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer. *Breast J* 2012;18(1):52-7.
- [59] Yoshimoto M, TADA K, NISHIMURA S, MAKITA M, IWASE T, et al. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110(3):485-91.
- [60] NORIHISA Y, NAGATA Y, TAKAYAMA K, MATSUO Y, SAKAMOTO T, SAKAMOTO M, MIZOWAKI T, YANO S, HIRAOKA M. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:398–403.
- [61] TAKAHASHI W, YAMASHITA H, NIIBE Y, SHIRAISHI K, HAYAKAWA K, NAKAGAWA K. Stereotactic body radiotherapy for metastatic lung cancer as oligo-recurrence: an analysis of 42 cases. *Pulmonary medicine* 2012:454107.
- [62] HOF H, HOESS A, OETZEL D, DEBUS J, HERFARTH K. Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlenther Onkol* 2007;183:673–8.
- [63] WIDDER J, KLINKENBERG TJ, UBBELS JF, WIEGMAN EM, GROEN HJ, LANGENDIJK JA. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol* 2013;107:409–13.
- [64] SCORSETTI M, FRANCESCHINI D, DE ROSE F, COMITO T, VILLA E, IFTODE C, NAVARRIA P, D'AGOSTINO GR, MASCI G, et al. Stereotactic body radiation therapy: A promising chance for oligometastatic breast cancer. *Breast* 2016;26:11-7.

- [65] KANZAKI R, HIGASHIYAMA M, FUJIWARA A, et al. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:167-72.
- [66] KOMMALAPATI A, TELLA SH, GOYAL G, et al. A prognostic scoring model for survival after locoregional therapy in de novo stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170(3):677-85.