

НИР ROOM

Сравнительная оценка локальной терапии при олигометастатическом раке молочной железы

Обоснование исследования.

Рак молочной железы, по-прежнему, является одной из главных проблем клинической онкологии в связи с тем, что частота этого заболевания остается самой высокой среди злокачественных опухолей у женщин по всему миру. Несколько десятилетий назад диагноз диссеминированного РМЖ был практически приговором, однако достижения в лечении метастатического рака молочной железы позволили существенно повлиять на течение заболевания, продлить жизнь и улучшить качество жизни больных [1]. Существует множество публикаций, доказывающих целесообразность хирургического лечения определенной части больных метастатическим РМЖ. Более 25% больных после такой терапии живут 15 лет более [2,3,4]. На сегодняшний день нет четкого представления о значимости циторедуктивных операций при диссеминированном РМЖ. Наиболее дискуссионным вопросом являются критерии отбора больных для подобного лечения ; нет четкого представления, что играет детерминирующую роль - локализация метастазов, чувствительность к системному лечению, биологические характеристики опухоли или же комбинация этих факторов.

Существует несколько патофизиологических обоснований целесообразности удаления первичной опухоли при ПРМЖ. Одно из них основано на наблюдениях об обратной корреляции выживаемости и количества метастазов, а также пораженных органов и систем [5-7]. Есть результаты целенаправленных иммунологических исследований об активации иммунной системы и улучшении соматического статуса после удаления первичной опухоли [8]. Установлено, что некоторые опухоли, в том числе РМЖ, способны индуцировать иммуносупрессию и за счет секреции цитокинов ускорять прогрессирование болезни. Выявлена прямая корреляция степени иммуносупрессии и количества циркулирующих микрометастазов опухоли [9].

Подтверждение эффективности удаления первичной опухоли при ПРМЖ получено в клинической практике, однако лишь три исследования проведены проспективно с использованием метода рандомизации пациентов по виду лечения. В 2015 г. R.Badwe [10] опубликовал результаты исследования NCT00193778, проведенного в Мумбае в период 2005-2013 гг., в которое было включено 350 пациентов с ПРМЖ. Всем пациентам в исследуемой группе up-front выполнялось оперативное лечение, за исключением случаев,

когда опухоль была нерезектабельна. Таким пациентам на первом этапе проводилось 6-8 циклов химиотерапии, при регрессе опухоли больная включалась в исследование. При среднем периоде наблюдения 23 месяца не получено достоверных различий в показателях выживаемости в группах – средняя продолжительность жизни составила 19,2 мес. в группе оперированных больных и 20,5 мес. в контрольной группе ($p=0,79$). Авторы не рекомендуют удаление первичной опухоли у пациентов ПРРМЖ в рутинной практике, в том числе у больных, ответивших на проведенную front-line химиотерапию. Однако следует отметить, что продолжительность наблюдения за пациентами недостаточна для окончательных выводов.

Второе рандомизированное исследование проведено в Турции как многоцентровое, в период 2007-2013 гг. Включено 274 больных ПРРМЖ. Результаты исследования доложены в 2016 г. на ASCO [11]. Всем пациентам, вошедшим в исследуемую группу, первым этапом выполнялось удаление первичной опухоли. В этом исследовании зарегистрировано статистически достоверное увеличение медианы выживаемости с 37 до 46 мес. после оперативного лечения ($p=0,01$). Наиболее значимые улучшения показателей выживаемости после операции наблюдались у больных с ЭР+ и/или ПР+, HER2/neu - статусом опухоли, а также при метастатическом поражении только опорно-двигательного аппарата. По мнению авторов, именно такие пациенты являются наилучшими кандидатами для удаления первичной опухоли.

И, наконец, в 2020 г. впервые сообщены результаты рандомизированного исследования E2108(NCT01242800), проведенного в США у больных de novo метастатическим РМЖ (12). В этом исследовании на первом этапе все пациенты получали системное лечение в течение 4-8 мес, всего было включено 390 больных, основным критерием оценки была общая выживаемость. Рандомизации по дальнейшему лечению подверглись лишь 256 больных, у которых не было прогрессирования заболевания. Средний период наблюдения составил 59 мес. Различий между группами в показателях общей выживаемости не отмечено (3-летняя ОВ в контрольной группе 67,9%, в исследуемой с локальным лечением 68,4%), различий в показателях качества жизни по шкале FACT-B также не отмечено. Следует отметить, что дизайн исследования предполагал значительно худшие отдаленные результаты и размер выборки рассчитывался не на 67,9% переживших 3 года, а на 30%. Кроме того, в исследовании не учитывались локализация, количество метастазов, биологические характеристики. Следует заключить, что исследование не обладает достаточной чувствительностью, чтоб прийти к убедительным

выводам о целесообразности локального лечения при первично диагностированном метастатическом РМЖ.

Все остальные известные исследования носят ретроспективный характер. Получено снижение относительного риска смерти (HR –hazard risk) до 0,5-0,71 у оперированных больных [13-19]. Наиболее крупные исследования проведены RapitiE. [43] и KhanS.A. [13]. Это крупные популяционные исследования, включившие большое число наблюдений. Однако такие исследования страдают от отсутствия детальной информации о каждом пациенте, позволяющей провести подробный анализ, например, информации о биологических характеристиках опухоли, виде операции и т.д. Тем не менее, обе работы подтвердили эффективность операции при ПРМЖ. RapitiE. выделил основные факторы риска. Значимыми оказались: биологические характеристики опухоли, количество отдаленных метастазов и чистота краев резекции. При этом выполнение подмышечной лимфаденэктомии не влияло на течение заболевания. Полное удаление первичной опухоли с морфологическим подтверждением «чистых» краев операционной раны снижало относительный риск смерти на 40% по сравнению с больными, получившими только паллиативное лечение (p=0,049). Подобные результаты получены в работе Khan S.A. Изучены результаты лечения 16023 больных РМЖ в период 1990-1993 гг., у которых в момент первичной постановки диагноза были обнаружены отдаленные метастазы. После удаления первичной опухоли относительный риск смерти снижался на 39%, 3-летняя выживаемость равнялась 35% у больных после хирургического лечения с «чистыми» краями резекции, 26% в группе с признаками опухолевого роста в краях резекции и 17,3% у неоперированных больных (p=0,0001). Также подтверждено отсутствие значимого влияния подмышечной лимфаденэктомии на продолжительность жизни.

В метаанализе, опубликованном Ruiterkamp в 2010 г. [20] HR составил 0,65 (95% ДИ 0,59-0,72).

E. Harris[21] в 2013 г. сообщил достаточно убедительные результаты мета- анализа, выполненного по материалам 10 публикаций, отобранных в MEDLINE. Обобщены результаты лечения 28693 больных ПРМЖ, 52,8% из которых подверглись удалению первичной опухоли. Отмечено статистически достоверное увеличение 3-летней выживаемости в исследуемой группе (40% против 22%, p<0,01). При подгрупповом анализе наилучшие результаты после оперативного лечения наблюдались при меньшем размере первичной опухоли, менее значимых сопутствующих заболеваниях, одиночных очагах метастического поражения. Зависимости эффекта лечения от локализации метастазов,

биологических характеристик опухоли (степени гистологической злокачественности, экспрессии стероидных гормонов) выявлено не было.

Последний мета-анализ провел в 2016 г. Н. Headon [22]. Из 1628 публикаций были отобраны 16, соответствующих всем критериям анализа. Обобщенный HR составил 0,63 (95% ДИ 0,58-0,7, $p=0,0001$), таким образом относительный риск смерти у оперированных пациентов статистически достоверно снижается на 37%.

В различных исследованиях предпринимались попытки путем одно- и многофакторного анализа выделить наиболее значимые факторы, которые можно было бы использовать для отбора пациентов для хирургического лечения. Babiera[23] по результатам мультифакторного анализа сообщил о значимости единственного метастатического очага и отсутствии экспрессии Her2/neu. По данным Blanchard[17] независимыми факторами прогноза являются количество метастатических очагов и рецепторный статус опухоли. В этих исследованиях, а также в исследовании Gnerlich[16] локализация метастазов не имела принципиального значения. Напротив, Neuman[24] сообщил о высокой эффективности оперативного лечения только в группе больных с изолированными костными метастазами. Недавнее проспективное исследование Soran[11], проведенное в Турции, подтвердило эти данные. Информация, которую мы имеем сегодня, подтверждает тот факт, что эффект оперативного лечения непостоянен, и продолжают попытки выделить наиболее значимые предиктивные факторы, с помощью которых можно было бы избирательно подходить к решению о необходимости выполнении операции.

В 2016г. опубликованы результаты крупного кооперированного исследования, проведенного в РФ [25]. Проанализированы результаты лечения 608 больных ПРРМЖ в период с 1990 по 2015 гг. по данным 5 лечебных учреждений - НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и СЗГМУ им. И.И. Мечникова (191 больная), НИОИ им. Герцена (176 больных), РОНЦ им. Блохина (197 больных) и Ростовского научно-исследовательского онкологического института (44 больных). Исследуемая и контрольные группы формировались ретроспективно. В исследуемую группу включались больные ПРРМЖ, которым было выполнено удаление первичной опухоли и проводилась системная противоопухолевая терапия. В контрольной группе больным проводилась только системная противоопухолевая терапия. Группы формировались «методом пар», то есть каждой пациентке из исследуемой группы подбиралась пациентка со схожими прогностическими характеристиками из контрольной группы. Средний период наблюдения составил 56 мес. (наименьший – 34 мес. в НИОИ им. Герцена и наиболее продолжительный в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и СЗГМУ им. И.И. Мечникова – 118 мес.).

Наибольшие потери, связанные с гибелью больных от прогрессирования заболевания, наблюдались в течение первых трех лет наблюдения. Уже на первом году наблюдения зарегистрированы различия в показателях выживаемости между группами, с течением времени разрыв увеличивался. В группе, где было выполнено удаление первичной опухоли, 3-летний период пережили 65% больных, в группе контроля лишь 47%, 5-летняя выживаемость составила соответственно 45% и 21% ($p < 0,001$). Медиана выживаемости в первой группе 35 мес., в контрольной 23 мес. ($p < 0,01$). Прогрессирование через 3 года в исследуемой группе наблюдалось у 54% больных, в контрольной группе у 77%. Через 5 лет – соответственно у 71% и 90% больных ($p < 0,01$). Среднее время до прогрессирования заболевания в исследуемой группе составило 12 месяцев, в контрольной 8 месяцев. ($p < 0,02$).

Наиболее эффективным удаление первичной опухоли оказалось при локализации отдаленных метастазов в костях. При метастазах в кости 1, 3 и 5-летняя выживаемость в группе больных, подвергшихся мастэктомии ($n=113$), составила соответственно 99%, 71% и 62%. Медиана выживаемости 45.5 мес. В группе контроля ($n=101$) 1-летняя выживаемость 100%, 3-летняя - 44%, 5-летняя - 21%, медиана выживаемости - 33.5 мес. ($p=0,001$). Среднее время до прогрессирования в исследуемой группе составило 30 мес., в контрольной - 18 мес. ($p=0,001$). При локализации метастазов в мягких тканях, висцеральных органах, поражении нескольких органов и систем различия между группами были менее значимыми или отсутствовали.

Количество отдаленных метастазов также оказалось значимым прогностическим фактором. При одном или двух метастазах в единственном органе удаление первичной опухоли увеличивало медиану выживаемости с 26 до 39 мес. ($p = 0,001$). Но при трех и более очагах различия в выживаемости между группами не получено ($p=0,07$).

В подгрупповом анализе обнаружено значимое влияние на эффективность оперативного лечения ответа на предоперационную системную терапию. При наличии частичного или полного регресса в ответ на системное лечение 1 линии удаление первичной опухоли увеличивало 3-летнюю выживаемость до 77% по сравнению с 54% в контрольной группе, а 5-летнюю до 57% против 29% ($p=0,0001$). Медиана выживаемости при наличии ответа на системную терапию составила в исследуемой группе 43 мес., а в контрольной 26 мес. ($p=0,0001$). При отсутствии ответа на системное лечение различия в показателях выживаемости в группах статистически недостоверно ($p=0,09$). Медиана общей выживаемости составила 27 мес. против 21 мес.

Из биологических характеристик опухоли наиболее значимым фактором, определяющим высокую эффективность оперативного лечения, оказалась высокая экспрессия рецепторов стероидных гормонов. У больных с высоким уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона удаление первичной опухоли увеличивало среднюю продолжительность жизни с 34 мес. до 49 мес. ($p=0,005$). В группе больных с низким уровнем экспрессии удаление первичной опухоли также несколько улучшает прогноз, но не столь значимо – средняя продолжительность жизни составила 33 мес. против 26 мес. в контрольной группе ($p=0,001$). При анализе влияния HER2-статуса, степени гистологической злокачественности опухоли, категорий T и N, молекулярного типа опухоли установлено, что различия между группами менее значимы или отсутствуют.

Определенный интерес представляют результаты анализа полноты резекции первичной опухоли. Оказалось, что лишь достижение «чистых» краев резекции позволяет улучшить прогноз больной. При «чистых» краях резекции медиана выживаемости составила 39 мес., при наличии опухолевых клеток в краях резекции и отсутствии информации о краях резекции 22 мес. и 29 мес. соответственно, примерно такой же показатель у неоперированных больных - 23 мес. ($p=0,0000$).

Результаты проведенного исследования по материалам 5 крупных онкологических центров по основным показателям совпадают с приведенными зарубежными работами. Очень важной частью исследования является оценка эффекта оперативного лечения в различных подгруппах. Установлено, что наиболее эффективно удаление первичной опухоли при метастатическом поражении костей, 1-2 метастазах в пределах одного органа, наличии ответа на системное лечение, высокой экспрессии ЭР/ПР, возможности достижения «чистых» краев резекции. При других параметрах эффект от операции менее значим или отсутствует.

Обобщая изложенное выше, следует заключить, что для внедрения хирургического метода у больных диссеминированным РМЖ требуется проведение подтверждающих рандомизированных исследований, которые, наконец, позволят получить результаты наивысшего доказательного уровня и определят показания к такому лечению.

В отношении эффективности локальных воздействий на отдаленные метастазы при РМЖ накоплен большой массив ретроспективной информации, и такой подход получил достаточно широкое распространение, однако не является стандартным и не имеет в настоящее время убедительной доказательной базы. Известно, что больные с одиночными отдаленными метастазами, получающие агрессивное комбинированное лечение,

демонстрируют на удивление высокие показатели выживаемости. Многие из них после такого лечения десятилетиями живут без признаков рецидива заболевания. Термин «олигометастатическая болезнь» был впервые предложен Hellmann and Weichselbaum в 1995 г. [26]. Он подразумевал клинические случаи с низким метастатическим потенциалом, когда контроль над заболеванием достигается с помощью локальных методов терапии. Это, по мнению авторов, специфическое промежуточное состояние между локальной потенциально излечимой болезнью и некурабельным метастатическим состоянием. Эрадикация отдаленных единичных метастазов, которая может быть достигнута хирургически или с помощью стереотаксической аблятивной радиотерапии (САРТ)-новой технологии использования высоких прецизионных доз, подведенных прицельно к очагу-согласно этой гипотезе, может привести к значительному увеличению выживаемости и даже к излечению. САРТ – относительно новый, эффективный, неинвазивный широко применяемый альтернативный метод, который особенно актуален при олигометастатических заболеваниях.

Положительный эффект локальных терапевтических методов доказан при многих опухолях. При саркоме Ewing дополнительная лучевая терапия на метастатические очаги, в том числе тотальное облучение легких увеличивает 5-летнюю выживаемость с 20% до 40% [27]. При колоректальном раке хирургическое лечение одиночных метастазов в печени и легких достоверно улучшило отдаленные результаты, 28% больных прожили более 5 лет [28,29]. Если раньше потенциальная курабельность определялась технической возможностью удаления опухоли, то с появлением новых методов локального воздействия, таких как стереотаксическая радиотерапия, радиочастотная абляция, криотерапия, возможности значительно расширились и особенно актуальными стали вопросы отбора пациентов.

Эти биологические закономерности распространяются и на рак молочной железы. При этом необходимо сказать, что современные подходы к системному лечению, его индивидуализация существенно увеличили продолжительность жизни больных метастатическим РМЖ. Публикации по результатам длительного наблюдения в British Columbia (2150 больных) [30] и MD Anderson Center (1581 случаев) [31] продемонстрировали среднюю продолжительность жизни около 22 мес., а у 16,6% больных с полным регрессом опухоли этот показатель увеличился до 41,8 мес. Существенное увеличение длительности жизни больных генерализованным РМЖ с помощью эффективного системного лечения делает вопросы локальной терапии особо актуальными.

Этот тезис подтверждают данные E.Barlett [32]. Он использовал базу данных National Inpatient Sample (США) для изучения частоты применения метастазэктомии при опухолях наиболее часто встречающихся локализаций – колоректальном раке, раке легкого, РМЖ и меланоме за период 2000-2011 гг. Именно в такой последовательности распределяется частота выполнения метастазэктомии в зависимости от локализации первичной опухоли. Частота метастазэктомии значительно возросла за указанный период при всех локализациях: в 6,8 раз при колоректальном раке, в 5,8 раз при раке легкого, в 5,5 раз при РМЖ и в 4 раза при меланоме.

Однако несмотря на отдельные обнадеживающие результаты уровень доказательности эффективности такого подхода до сих пор недостаточен и требует контролируемых исследований. С появлением САРТ появились дополнительные возможности и генерирована серия исследований эффективности локальной терапии при олигометастатическом раке. Одно из таких исследований – SABR-COMET- было начато в 2012 г. Это рандомизированное исследование 2 фазы, в котором сравнивались показатели выживаемости контрольной группы больных с олигометастазами в количестве не более 5 различных первичных опухолей и исследуемой группы, получавшей в дополнение к стандартному лечению САРТ. Результаты были опубликованы в 2019 г (33). В исследование было включено 99 больных, из них 2/3 вошло в исследуемую группу. Средний период наблюдения составил 25 мес. Средняя продолжительность жизни в исследуемой группе была значимо выше – 41 мес против 28 мес в контрольной группе ($P=0.09$)(при этом цифра в исследуемой группе не окончательна). Наблюдалось также удвоение периода без прогрессирования в группе САРТ – с 6 до 12 мес. ($P=0,012$). Однако в исследуемой группе было зарегистрировано значительное увеличение нежелательных явлений 2 степени и выше (у 29% больных против 9%), кроме того, наблюдалось три летальных исхода, связанных с проводимым лечением, что заставляет задуматься об очень избирательном подходе к отбору пациентов. Авторы подчеркивают, что дизайн исследования предусматривал достаточно широкие границы альфа-ошибки и результаты очень приблизительные и требуют дальнейшего подтверждения в исследованиях 3 фазы. Еще один открытый вопрос относительно допустимого количества очагов поражения. Большинство больных в исследовании SABR-COMET имели 1-3 очага (94%), действительно ли такое количество является пороговым для применения локальных воздействий остается неясным. В настоящее время идет набор в следующее исследование SABR-COMET 10 (NCT03721341), в которое включаются пациенты с количеством метастазов от 4 до 10 и результаты его ожидаются научной общественностью с большим интересом (34).

Опубликованы результаты еще двух исследований 2 фазы эффективности локальной терапии при олигометастатической болезни. Исследования Iyengar et al. (35) и Gomez et al. (36) оценивали эффект локальной терапии (хирургического метода, локальной лучевой терапии или САРТ) после системной терапии первой линии при немелкоклеточном раке легкого. В обоих исследованиях зарегистрировано существенное увеличение периода без прогрессирования. В промежуточном анализе Gomez это увеличение было настолько впечатляющим, что исследование было прекращено досрочно после включения 49 больных. Исследование ORIOLE trial (NCT02680587), представленное в 2019 на ASRO, в которое вошли 54 больных с гормонозависимым раком предстательной железы, продемонстрировало 19% случаев прогрессирования заболевания в группе САРТ против 61% в контрольной группе наблюдения ($P=0,005$) (37). В этом исследовании замечено, что если хотя бы один метастатический очаг не подвергнулся локальной терапии, показатели выживаемости без прогрессирования были значительно хуже. Таким образом, сделан предварительный вывод о необходимости «тотальной консолидации», т.е. локального лечения всех визуализируемых метастатических очагов. Перечень продолжающихся в настоящее время исследований эффективности САРТ при олигометастатическом раке различного генеза приведен ниже.

В случае синхронной с первичной опухолью олигометастатической болезнью возникает вопрос – насколько агрессивно следует воздействовать на первичный очаг? В 2019 на ESMO были представлены результаты исследования 3 фазы терапии 126 больных олигометастатическим назофарингеальным раком. В контрольной группе проводилась только химиотерапия, в исследуемой группе после инициальной химиотерапии была проведена лучевая терапия в СОД 66-70 Гр на первичный очаг и олигометастазы (38). Исследование было досрочно прекращено после демонстрации в промежуточном анализе увеличения медианы выживаемости с 24,5 мес в контрольной группе до 40,2 мес в группе САРТ ($P=0,007$). Еще одно рандомизированное исследование 3 фазы STAMPEDE (39) показало значительное увеличение выживаемости при олигометастатическом раке предстательной железы при дополнительной лучевой терапии первичной опухоли (HR 0.68, 95% CI: 0.52–0.90; $P=0.007$). Всегда ли надо стремиться проводить локальное лечение первичной опухоли и всех олигометастазов? На этот вопрос должны ответить проводящиеся рандомизированные исследования, включая настоящее.

Продолжающиеся рандомизированные исследования 3 фазы эффективности САРТ при олигометастатическом раке

Название исследования	Популяция больных	Метод лечения	Настоящий статус
SABR-COMET 3 NCT03862911 (40)	Метастатический рак (1–3 метастаза)	Стандартная терапия vs стандарт+САРТ	Набор продолжается
SABR-COMET 10 NCT03721341 (41)	Метастатический рак (4-10 метастазов)	Стандартная терапия vs стандарт+САРТ	Набор продолжается
CORE NCT02759783 (42)	Рак простаты, молочной железы, немелкоклеточный рак легкого	Стандартная терапия vs стандарт+САРТ	открыто
NRG- BR002 NCT02364557 (43)	Олигометастатический рак молочной железы	Стандартная терапия vs стандарт+САРТ	Открыто
NCT02820194 (44)	Неоперабельные метастазы в печень колоректального рака	САРТ vs РЧА	Набор продолжается
STEREO- SEIN NCT02089100 (45)	Олигометастатический рак молочной железы	САРТ vs системное лечение первой линии	Набор продолжается
SARON NCT02417662 (46)	Олигометастатический немелкоклеточный рак легкого	Радикальная ЛТ (традиционная конвенционная ЛТ и САРТ) vs химиотерапия	Набор продолжается

Название исследования	Популяция больных	Метод лечения	Настоящий статус
Sindas NCT02893332 (47)	Стадия IV EGFR + немелкоклеточный рак легкого non-small cell lung cancer	TKI vs консолидирующая CAPT на все очаги	Набор продолжается

Проведение исследования.

Исследование международное многоцентровое под руководством Научного комитета РООМ. Исследование будет проводиться с участием российских и зарубежных медицинских центров. Оценку соответствия центров требованиям исследования, мониторинг и регистрацию серьезных побочных эффектов, сбор и анализ информации будет осуществлять Научный комитет РООМ.

Дизайн исследования.

Планируется международное кооперированное многоцентровое исследование 3 фазы . Путем рандомизации пациенту будет назначен один из двух вариантов лечения: стандартное системное лечение (группа А) или стандартное системное лечение+ абляция хирургическая или лучевая всех визуализируемых отдаленных метастазов (группа В), а также удаление первичной опухоли при ее наличии.



Наблюдение за пациентами будет осуществляться в следующем режиме: через 3 и 6 мес. выполнение КТ грудной и брюшной полости, при необходимости дополнительно КТ очагов поражения (группа А) и остеосцинтиграфия, оценка качества жизни пациентом по шкалам, далее каждые 6 мес до прогрессирования.

Цель исследования: оценить эффективность предлагаемых вариантов лечения путем сравнения выживаемости без прогрессирования (основной критерий) и качества жизни пациентов

Основной критерий оценки:

Выживаемость без прогрессирования – время от документированного выявления отдаленных метастазов до зафиксированного прогрессирования заболевания

Дополнительные критерии оценки:

Общая выживаемость – время от документированного выявления отдаленных метастазов до смерти от любой причины

Качество жизни (оценка по шкале FACT-G)

Токсичность (оценка по шкале NCI-CTC) v.4

Критерии включения:

- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании

- Наличие в анамнезе инвазивной опухоли другой локализации при отсутствии возможности провести верификацию метастаза
- Наличие метастатического выпота в плевральной или брюшной полости, метастазы в ЦНС
- Тяжелые сопутствующие заболевания, препятствующие проведению запланированного лечения в полном объеме
- Беременность или лактация

Обследование и рандомизация.

Не более, чем за 30 дней перед включением в исследование пациент должен пройти полное обследование, включающее осмотр, КТ грудной, брюшной полости, таза; при возможности ПЭТ-КТ с последующими уточняющими методами визуализации, УЗИ при наличии мягкотканых метастазов, ОСГ, при необходимости КТ очагов, не вошедших в зону визуализации, при наличии показаний (симптоматика или Her2/neu+, ТН РМЖ) МРТ головного мозга. У пациентов с вертебральными метастазами требуется МРТ соответствующих зон.

У больных, ранее получивших комплексное лечение по поводу РМЖ с метакронным дистанционным метастазированием необходима морфологическая верификация и ИГХ исследование хотя бы одного дистанционного метастаза, при невозможности должно быть выполнено обсуждение включения в исследование с координатором.

После передачи всей информации о пациенте в течение 48 часов координатором исследования проводится процедура рандомизации. Соответствующее лечение должно быть начато не позднее 14 календарных дней от даты рандомизации.

План лечения.

Группа А.

Стандартная терапия согласно клиническим рекомендациям, во время проведения которой был зафиксирован регресс или стабилизация опухолевого процесса, должна быть продолжена до прогрессирования. Паллиативная лучевая терапия разрешена – на костные очаги (8 Гр 1 фракция или 20 Гр за 5 фракций или 30 Гр за десять фракций).

Группа В.

При наличии первичной опухоли объем операции (мастэктомия или радикальная резекция) определяется хирургом, признаком адекватности операции является отсутствие опухолевых клеток в краях резекции. Подмышечная лимфаденэктомия при отсутствии признаков метастатического поражения лимфоузлов не выполняется. При выявлении опухолевого роста в крае резекции по данным морфологического исследования операционного материала требуется реэксцизия до достижения «чистых» краев.

Хирургическая или лучевая абляция должна быть произведена не позднее 2 недель от даты рандомизации или не позднее, чем через 4 недели после удаления первичной опухоли при первично выявленном олигометастатическом РМЖ. При хирургической абляции морфологом должны быть оценены края резекции, при выявлении опухоли и невозможности реэксцизии случай должен обсуждаться с координатором исследования.

САРТ проводится согласно современным стандартным протоколам для лечения метастазов в легкие, печень, позвоночник (48-50).

Дозы и фракционирование в зависимости от локализации очагов приведены ниже.

Локализация очага	Описание	СОД (Gy)	Количество фракций	Доза на фракцию (Gy)	Частота
	Очаг 3 см или менее окруженный паренхимой легкого	54	3	18	Каждый второй день
Легкое	Abutting chest wall or >3 cm	55	5	11	Каждый второй день

Локализация очага	Описание	СОД (Gy)	Количество фракций	Доза на фракцию (Gy)	Частота
	В пределах 2 см от средостения или плечевого сплетения	60	8*	7.5	Каждый второй день
	Любая кость кроме бедра	35 Gy	5	7	ежедневно
		16-20 Gy OR	1	16-20	однократно
Кости	Тело позвонка: дополнительная опция	30 Gy	3	10	Каждый второй день
Печень	LRCP локализация: Dose is based on calculated normal tissue probability of <5%				Каждый второй день

Локализация очага	Описание	СОД (Gy)	Количество фракций	Доза на фракцию (Gy)	Частота
	Другие локализации	45-60	3-8	7.5-15	Каждый второй день
Надпочечник		60 Gy	8	7.5	Каждый второй день

Системная противоопухолевая терапия проводится в стандартном режиме согласно лечебному плану до прогрессирования заболевания.

Химиотерапия может проводиться за 21 день до САРТ или удаления первичной опухоли и через 14 дней после завершения САРТ. Эндокринотерапия, не прерывается. Прием CDK4/6 в случае оперативного лечения прекращается за неделю до предполагаемой даты операции

Режим наблюдения

	Перед лечением				
		Каждые 3 мес	Мес. 3, 6, 12, 18 и 24	Каждые 6 мес.	
Анамнез и осмотр	X	X		X	
Исследования перед включением в исследование(см. текст)	X				
КТ грудной, брюшной полости, органов таза			X	X	

	Перед лечением		
	Каждые 3 мес	Мес. 3, 6, 12, 18 и 24	Каждые 6 мес.
ОСГ		X	X
Регистрация нежелательных явлений	X		X
FACT-G QOL заполнение	X	X	X

Обеспечение качества исследования во всех центрах.

Все протоколы САРТ должны быть унифицированы во всех участвующих центрах. Каждый участвующий в проведении САРТ центр может выбрать, какие локализации будут подвергаться локальной терапии в этом центре.

Follow-up

Первые 2 года после рандомизации пациенты наблюдаются каждые 3 мес, далее каждые 6 мес. Каждый визит регистрируются анамнестические данные и данные осмотра, нежелательные явления, заполняется пациентом шкала FACT-G.

КТ грудной, брюшной полости, органов таза, ОСГ выполняются через 3 мес после рандомизации, 6 мес, далее каждые 6 мес. Пациенты из группы САРТ при выявлении новых одиночных очагов направляются на САРТ или хирургическую абляцию. Любые

дополнительные инструментальные или лабораторные обследования на усмотрение лечащего врача.

Оценка эффекта лечения.

Общая выживаемость измеряется как период от регистрации отдаленных метастазов до смерти от любой причины. Выживаемость без прогрессирования – время до прогрессирования или смерти, что случится первым. Оценка эффекта терапии по очагам будет производиться согласно международным критериям RECIST Committee (<http://ctep.info.nih.gov/guidelines/recist.html>). Сумма наибольших диаметров всех таргетных очагов будет подсчитываться при включении в исследование и будет считаться референсным значением для оценки дальнейшего объективного ответа.

Лабораторная часть исследования.

В исследовании запланирован сбор блоков опухолевой ткани для молекулярных исследований в центральной лаборатории. Ответственными за сбор и отправку блоков являются исследователи в каждом отдельном центре.

Статистические предпосылки.

Основной критерий – выживаемость без прогрессирования.

- Рандомизация 1:1 (рассчитать желательный вариант 1:2 контроль:исследуемая группа)
- Статистическая гипотеза: 3-летняя ВВП в контрольной группе 35%, в исследуемой группе 55% ИЛИ
- Медиана выживаемости без прогрессирования в контрольной группе 10 мес, в исследуемой 15 мес
- Power 0,8, alpha 0,05, beta 0,2 , односторонний тест. Предполагаемые потери наблюдения 15%

Планируется подгрупповой анализ для больных с первично выявленным метастатическим РМЖ и олигометастатическим метакронным РМЖ. Предполагаемая доля больных с первично выявленным РМЖ 15% от общего количества.

Планируется подгрупповой анализ для больных ЭР/ПР+ (70% от общего количества) и остальных (ТН и Her2+ РМЖ)

Планируется подгрупповой анализ для больных с висцеральными (40% от общего количества) и невисцеральными метастазами

Обработка результатов исследования.

Анализ данных будет выполняться на популяции больных **intention-to-treat**

Первичный критерий

Выживаемость без прогрессирования будет подсчитываться по методу the Kaplan-Meier и различие будет оцениваться с использованием log-rank test.

Дополнительные критерии.

Общая выживаемость будет калькулироваться по методу Kaplan-Meier. Качество жизни каждые 6 мес будет измеряться по шкале FACT-G и сравниваться между группами с использованием критерия Стьюдента. Различия в количестве нежелательных явлений 2 степени и выше будут оцениваться с использованием критерия Фишера.

Data safety monitoring committee

The DSMC будет рассматривать информацию в исследовании ежегодно после начала исследования и после включения первых 50 больных с целью анализа нежелательных явлений. При наступлении нежелательного явления 3-5 степени DSMC должен рассмотреть случай с целью оценки возможной связи с лечением. При частоте нежелательных явлений >25% 3 степени или >5% 4 степени DSMC может рекомендовать прекращение исследования, изменения режима лечения или исключения некоторых локализаций очагов с наивысшей частотой осложнений. DSMC планирует промежуточный анализ после включения первых 50 больных, для этого будут представлены данные для каждой группы по выживаемости без прогрессирования без указания варианта лечения («слепой» анализ). DSMC будет рекомендовать прекращение исследования при выявлении различий между группами $p < 0,001$ log-rank test. Кроме того, если показатели выживаемости без прогрессирования в группах будут существенно отличаться от расчетных для sample size, DSMC может рекомендовать изменение количества пациентов в группах.

Аббревиатуры:

SABR, Stereotactic ablative radiotherapy; WBRT, Whole brain radiotherapy; RPA, Recursive partitioning analysis; PulMiCC, Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer; FACT-G, Functional assessment of cancer therapy: general; NCI-CTC-AE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; CT, Computed tomography; PET, Positron emission tomography; MRI, Magnetic resonance imaging; AST, Aspartate transaminase; ALT, Alanine transaminase; GGT, Gamma glutamyl transpeptidase; LRCP, London regional cancer program; VUmc, Vrije University medical center; GTV, Gross tumor volume; CTV, Clinical target volume; PTV, Planning target volume; PRV, Planning organ at risk volume; PI, Principal investigator; VMAT, Volumetric modulated arc therapy; QA, Quality assurance; CBCT, Cone Beam CT; ROI, Region of interest; IGTV, Internal GTV; RECIST, Response evaluation criteria in solid tumors; LD, Longest diameter; DSMC, Data safety monitoring committee; OS, Overall survival.

Литература

1. Семиглазов В.Ф. Моисеенко В.М. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. СПб-1997г. с 26-35.
2. Khan SA. Does resection of an intact breast primary improve survival in metastatic breast cancer? *Oncology*. 2007;21(8):924–931.
3. Sinha P, Clements VK, Miller S, Ostrand-Rosenberg S. Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression. *Cancer Immunol Immunother*. 2005;54(11):1137–1142.
4. Wood WC. Breast surgery in advanced breast cancer: local control in the presence of metastases. *Breast*. 2007;16(suppl 2):S63–S66.
5. Nash C.H. III, Jones S.E., Moon T.E. et al. Prediction of outcome in metastatic breast cancer treated with adriamycin combination chemotherapy. *Cancer* 1980;46:2380–8.
6. Vincent M.D., Powles T.J., Skeet R. et al. An analysis of possible prognostic features of long term and short term survivors of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 1059-65.
7. Hortobagyi G.N., Smith T.L., Legha S.S. et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1983;1:776–86.
8. Caras I., Grigorescu A., Stavaru C. et al. Evidence for immune defects in breast and lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53:1146–52.
9. Campbell M.J., Scott J., Maecker H.T. et al. Immune dysfunction and micrometastases in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:163–71.
10. Badwe R., Hawaldar R., Nair N. et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomized controlled trial. *Lancet oncol*. 2015 Oct; 16(13): 1380-8.
11. Soran A. et al. ASCO 2016. Abstract 1005.
12. <https://meetinglibrary.asco.org/record/186884/abstract>
13. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002;132:620–627. doi: 10.1067/msy.2002.127544. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

14. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G. et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24:2743–2749. doi: 10.1200/JCO.2005.04.2226. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
15. Fields RC, Donna BJ, Trinkaus K. et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(12):3345–3351. doi: 10.1245/s10434-007-9527-0. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
16. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer. Analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(8):2187–2194. doi: 10.1245/s10434-007-9438-0.[[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
17. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg.* 2008;247(5):732–738. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181656d32. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
18. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, Winer EP, Golshan M. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115:7–12. doi: 10.1007/s10549-008-0101-7. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
19. Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:1146–1151. doi: 10.1016/j.ejso.2009.03.012.[[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
20. Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Tjan-Heijnen VCG, 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(1):9–16. doi: 10.1007/s10549-009-0670-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
21. Harris E., Barry M., Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IY breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol.* 2013 Sep; 20(9):2828-34.
22. Headon H, Wazir U, Kasem A et al. Surgical treatment of the primay tumor improves the overall survival in patients with metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2016; 4(5):863-7.
23. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(6):776–782.
24. Neuman HB, Morrogh M, Gonen M et al. Stage IY breast cancer in the era of targeted therapy. *Cancer* 2010; 116:1226-33.
25. Божок А.А., Топузов Э.Э., Зикиряходжаев А.Д., Сухотько А.С., Хайленко В.А., Шатова Ю.С., Климов Н.А., Палтуев Р.М. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии». *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2016;12(4):17-24. DOI:10.17650/1994-4098-2016-12-4-17-24
26. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13:8-10.
27. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW et al. Ewing s tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 Cooperative Ewing s Sarcoma Studies patients. *J Clin oncol* 1998; 16:3044-52.
28. Tomlinson JS, jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Cin Oncol* 2007; 25: 4575-80.
29. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996; 77:1254-62.

30. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al.: The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110: 973-9.
31. Rahman ZU, Frye DK, Smith TL, et al.: Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy. *Cancer* 1999;85: 104-11.
32. Barlett EK, Simmons KD, Wachtel H et al. The rise in metastasectomy across cancer types over the past decade. *Cancer* 2015; 121(5):747-57.
33. Palma DA, Olson R, Harrow S et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019; 393(10185):2051-2058. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32487-5.
34. David P, Amsterdam University Medical Centre VS, British Columbia Cancer - Centre for the N, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for Comprehensive Treatment of 4-10 Oligometastatic Tumors. 2019. Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721341>.
35. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e173501. 10.1001/jamaoncol.2017.3501 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1558-65. 10.1200/JCO.19.00201 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Phillips R, Lim SJ, Shi WY, et al. Primary Outcomes of a Phase II Randomized Trial of Observation Versus Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer (ORIOLE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:681 10.1016/j.ijrobp.2019.08.031 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Chen M, You R, You-Ping L, et al. 1108O Chemotherapy plus local-regional radiotherapy versus chemotherapy alone in primary metastatic nasopharyngeal carcinoma: A randomized, open-label, phase III trial. *Ann Oncol* 2019;30. doi: .10.1093/annonc/mdz252 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:2353-66. 10.1016/S0140-6736(18)32486-3 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. British Columbia Cancer A, London Regional Cancer Program C, Beatson Institute for Cancer Research S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for Comprehensive Treatment of Oligometastatic (1-3 Metastases) Cancer. 2019. Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03862911>
41. Royal Marsden NHSFT, Institute of Cancer Research UK, National Health Service UK. Conventional Care Versus Radioablation (Stereotactic Body Radiotherapy) for Extracranial Oligometastases. 2016. Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759783>

42. Oncology NRG, National Cancer I. Standard of Care Therapy With or Without Stereotactic Radiosurgery and/or Surgery in Treating Patients With Limited Metastatic Breast Cancer. 2015. Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364557>
43. Istituto Clinico H. A Trial on SBRT Versus MWA for Inoperable Colorectal Liver Metastases (CLM). 2016. Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02820194>
44. Gustave Roussy CCGP. Trial of Superiority of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Breast Cancer. 2014. Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089100>
45. University College L, Cancer Research UK. Stereotactic Ablative Radiotherapy for Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer. 2015. Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02417662>
46. Sichuan Provincial People's H. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Newly Diagnosed Advanced Staged Lung Adenocarcinoma (Sindas). 2016. Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893332>
47. Hurkmans CW, Cuijpers JP, Lagerwaard FJ, Widder J, van der Heide UA, Schuring D, Senan S. Recommendations for implementing stereotactic radiotherapy in peripheral stage IA non-small cell lung cancer: report from the Quality Assurance Working Party of the randomised phase III ROSEL study. *Radiat Oncol.* 2009;4:1. doi: 10.1186/1748-717X-4-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Lock M, Gaede S, Sinclair K, Fisher B, Perera F, Ahmad B, Sexton T, Rodrigues G, D'Souza D, Wong E. Phase I Study of Image-Guided and Radiobiologically-Guided Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatic Lesions. *Canadian Association of Radiation Oncologists Annual Meeting Abstract.* 2010;38:2010. [[Google Scholar](#)]
49. Kuijper IT, Dahele M, Senan S, Verbakel WFAR. Volumetric modulated arc therapy versus conventional intensity modulated radiation therapy for stereotactic spine radiotherapy: A planning study and early clinical data. *Radiother Oncol.* 2010;94(2):224–228. doi: 10.1016/j.radonc.2009.12.027. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Timmerman RD. An Overview of Hypofractionation and Introduction to This Issue of *Seminars in Radiation Oncology.* *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(4):215–222. doi: 10.1016/j.semradonc.2008.04.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]