



ARTÍCULO ESPECIAL

¿Se puede rescatar con irradiación la paciente con cáncer de mama oligometastásica?



Arantxa Eraso^{a,*}, Raquel Ciervide^b y Reyes Ibañez^c

^a Servicio de Oncología Radioterápica, ICO Girona, Hospital Universitario Josep Trueta, Girona, España

^b Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Centro Integral Oncológico Clara Campal, Madrid, España

^c Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Miguel Servet Zaragoza, Zaragoza, España

Recibido el 25 de febrero de 2023; aceptado el 11 de abril de 2023

Disponible en Internet el 6 de mayo de 2023

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Oligometástasis;
Radioterapia;
Terapia ablativa;
Radioterapia estereotáctica corporal

Resumen Las mejoras en el conocimiento de la biología del cáncer han supuesto importantes avances en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Sin embargo, se considera generalmente incurable. Actualmente, las sociedades europeas y americanas de radioterapia definen como enfermedad oligometastásica la presencia de 1 a 5 lesiones metastásicas tratables. Aunque el cáncer de mama oligometastásico presenta un pronóstico más favorable que estadios más avanzados, sigue existiendo el gran reto a la hora de seleccionar qué pacientes se pueden beneficiar con más de un tratamiento radical y definir cuál es el abordaje y secuencia terapéutica óptima. El diagnóstico adecuado de la enfermedad oligometastásica ofrece la posibilidad de administrar tratamientos ablativos como la radioterapia estereotáctica corporal o la cirugía, que podrían mejorar el pronóstico de estas pacientes. Por otro lado, la oligoprogresión es un concepto reciente que describe la progresión en pocos sitios en pacientes con enfermedad metastásica controlada. El tratamiento ablativo con SBRT permite continuar con el mismo tratamiento sistémico en estas pacientes seleccionadas y se consigue como resultado del mayor control de la enfermedad a largo plazo y la supervivencia en múltiples estudios de las pacientes con cáncer de mama oligometastásico. Este enfoque representa un cambio de paradigma en la integración de estas técnicas ablativas con las terapias sistémicas, con el fin de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de las pacientes. La integración de nuevos agentes sistémicos con la SBRT genera otro debate acerca de la secuencia óptima de los mismos, siendo por tanto también otro motivo de debate.

© 2023 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast cancer;
Oligometastasis;

Can the patient with oligometastatic breast cancer be rescued with radiation therapy?

Abstract Improvements in our understanding of the biology of cancer have led to significant advancements in the diagnosis and treatment of metastatic breast cancer. However, it is

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: aeraso@iconcologia.net (A. Eraso).

Radiotherapy;
Ablative therapies;
Stereotactic body
radiation therapy

generally considered incurable. Currently, the European and American Societies for Radiation Therapy define oligometastatic disease as the presence of 1–5 treatable metastatic lesions. Although oligometastatic breast cancer has a more favorable prognosis than more advanced stages, there remains a significant challenge in identifying which patients would benefit most from radical treatment and defining the optimal therapeutic approach and sequence. Accurate diagnóstico of oligometastatic disease offers the possibility of administering ablative treatments such as Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) or surgery, which could improve the prognosis of these patients. On the other hand, oligoprogression is a more recent concept that describes progression in a few sites in patients with globally controlled metastatic disease. Ablative treatment with SBRT allows for continued systemic treatment in these selected patients and results in greater long-term disease control and survival in multiple studies of patients with oligometastatic breast cancer. This approach represents a paradigm shift in the integration of these ablative techniques with systemic therapies, with the aim of improving the prognosis and quality of life of patients. The integration of new systemic agents with SBRT also generates debate about the optimal sequence of treatment and is therefore another topic of discussion.

© 2023 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La principal causa de muerte de las pacientes con cáncer de mama se atribuye a las metástasis. En el momento del diagnóstico sobre el 10% de los tumores de mama son metastásicos y se estima que entre 20 y 30% de las pacientes con cáncer de mama precoz desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución¹.

El cáncer de mama oligometastático supone un gran reto terapéutico a la hora de decidir el mejor tratamiento, quedando esta situación reflejada en el creciente número de publicaciones al respecto en los últimos años.

En primer lugar, sabemos que el concepto de enfermedad oligometastática fue definido por primera vez en 1995 por Hellman y Weichselbaum² quienes establecieron que la enfermedad oligometastática es el estado intermedio entre la enfermedad localizada y la diseminada. Al observar la historia natural del cáncer de mama, describieron el estado de «oligometástasis» como la enfermedad metastásica en una etapa intermedia, clínicamente distinta entre la enfermedad local y las metástasis a distancia generalizadas. En este estado intermedio, la enfermedad puede tener un comportamiento más indolente y se podría conseguir una remisión de la enfermedad a largo plazo o conseguir una mejoría en la supervivencia libre de progresión.

Más recientemente, este término ha sido esbozado por Cardoso et al.³ quienes consideraron la enfermedad oligometastática como una pequeña carga de enfermedad metastásica con un número y tamaño limitado de lesiones (hasta 5 y no necesariamente en el mismo órgano), que son potencialmente tratables localmente y capaz de lograr una respuesta completa. Las sociedades europeas y americanas de radioterapia (ESTRO y ASTRO) definen la oligometástasis como la presencia de 1 a 5 lesiones metastásicas tratables.

Aunque el cáncer de mama oligometastático presenta un pronóstico más favorable que estadios más avanzados, sigue existiendo el gran reto a la hora de seleccionar cuál de estas pacientes son las que más se van a beneficiar de un

tratamiento radical y definir cual es el abordaje y secuencia terapéutica óptima.

La implicación del concepto de un estado oligometastático en cáncer de mama es que la enfermedad metastásica puede curarse con terapias dirigidas a la metástasis.

Paciente con cáncer de mama oligometastático: diferente historia natural que enfermedad metastásica más avanzada

La principal causa de muerte en el cáncer de mama se atribuye a las metástasis y estas pueden aparecer incluso hasta 30 años después del diagnóstico primario. La supervivencia media en cáncer de mama metastático es de 2 a 3 años¹.

Cuando nos referimos a cáncer de mama, la enfermedad oligometastática puede tener mejores resultados que en otros tumores. Milano et al.⁴ analizaron a 121 pacientes con cáncer de mama y 5 o menos con metástasis de 1 a 3 órganos y vieron que el control local (CL), la supervivencia libre de fallo a distancia (SLFD) y la supervivencia global (SG) a 5 años fueron 87, 36 y 47% respetivamente. El CL, SLFD y SG a 5 años en pacientes con otros tumores es de 65, 13 y 9%, respetivamente.

Partiendo de que el cáncer de mama oligometastático tiene un pronóstico más favorable comparado con pacientes con enfermedad más avanzada, sabemos que el gran reto es la correcta selección de aquellas pacientes a las que ofrecer este tratamiento ablativo con un fin radical.

El diagnóstico adecuado de la enfermedad oligometastática ofrece la posibilidad de administrar tratamientos ablativos como la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) o la cirugía, que podrían mejorar el pronóstico de estas pacientes⁵. Por otro lado, la oligoprogresión es un concepto más reciente que describe la progresión en pocos sitios en pacientes con enfermedad metastásica controlada globalmente^{6–8}.

Reto: seleccionar pacientes para tratamiento

Datos publicados nos indican que la supervivencia de cáncer de mama metastásico a 10 años es superior al 13%⁹. En un porcentaje de pacientes con cáncer de mama recidiva en forma de enfermedad oligometastásica, sin embargo, la incidencia no está bien categorizada. Datos retrospectivos de un estudio que incluye 2.249 pacientes con cáncer de mama en estadio I-III, nos muestra que el 21,9% de los casos que experimentaron una recidiva lo hicieron en forma de oligometástasis¹⁰. Aproximadamente el 50% de las pacientes incluidas en ensayos recientes de cáncer de mama metastásico en primera línea tenían menos de 2 localizaciones metastásicas, y hasta el 75% de las pacientes menos de 4 sitios metastásicos¹¹.

El tratamiento ablativo con SBRT está basado en técnicas mínimamente invasivas y buena tolerancia, permitiendo continuar con el mismo tratamiento sistémico en estas pacientes seleccionadas con CMM. Las pacientes con cáncer de mama metastásico históricamente han recibido radioterapia (RT) con un propósito paliativo, sin embargo, estudios recientes han explorado el potencial curativo de la RT en el tumor primario y las oligometástasis¹²⁻¹⁵.

Una vez definida la enfermedad oligometastásica y conociendo que hay un grupo de pacientes con buen pronóstico, se debe definir bien qué pacientes se pueden beneficiar y cuál es el abordaje terapéutico más adecuado.

SBRT cáncer de mama: evidencia científica

El metaanálisis de Viani et. al¹⁶ analiza 467 pacientes incluidas en 7 estudios retrospectivos y 3 estudios prospectivos. Dos estudios incluyeron solo metástasis óseas y definieron oligometástasis como ≤ 5 en 7 estudios y ≤ 3 en 3 estudios. Todos ellos utilizaron técnicas de radioterapia de IMRT, VMAT o 3D, todos utilizaron TC planificación con fusión con MRI o PET-TAC para delinear GTV. La media de seguimiento fue de 18 a 56 meses. Los resultados obtenidos demuestran que la SG estimada a uno y 2 años fueron 93% (CI 95%, 89-96%) y 81% (CI 95%, 78-86%) respectivamente. En cuanto a tasas de CL a uno y 2 años fueron 97% (CI 95%, 95-99%) y 90% (CI 95%, 84-94%), respectivamente. En el análisis de factores pronósticos de SG fueron significativos la enfermedad ósea exclusiva ($p = 0,01$) y el diseño del estudio prospectivo ($p = 0,001$). El análisis de factores pronósticos de CL fue significativo para pacientes con receptores hormonales (RH) positivos. Se observó una diferencia significativa en la tasa de SG a los 2 años entre los subtipos desfavorables, HER 2 +++, HR+/HER- 86% y triple negativo 32% ($p = 0,001$). La tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) a 1 y 2 años fue del 63% (IC 95%, 50-75%) y del 46% (IC 95%, 29-62%).

Estos autores concluyen que la SBRT puede utilizarse para tratar la enfermedad oligometastásica en el cáncer de mama con un excelente control local al año y 2 años y sin toxicidad valorable. No se encontraron diferencias en SG y CL al comparar estudios que incluían hasta 3 o hasta 5 localizaciones metastásicas. Por tanto, la mejor presentación es una paciente con cáncer de mama HER positivo o RH positivos con metástasis óseas.

Los resultados a 10 años del estudio de Pérez-Montero et al.¹⁷ con una inclusión de 90 lesiones óseas de cáncer de mama tratadas con SBRT nos muestran un control local a uno y 2 años de 92,9 y 86,6% respectivamente. La supervivencia global a uno y 2 años fue de 100 y 90,6% respectivamente. El análisis multivariante concluyó que diferir la SBRT > 3 meses tras el diagnóstico de la lesión para priorizar el tratamiento sistémico mostró un beneficio significativo, mejorando el control local a 2 años hasta el 96,8% frente al 67,5% para la SBRT realizada antes de este periodo ($p = 0,031$; HR 0,1; IC 95% = 0,01-0,8). Los receptores hormonales, el número total de metástasis y el valor del CA15-3 se asociaron significativamente con la supervivencia global. Durante el seguimiento se observaron 3 fracturas no vertebrales (5%).

Un aspecto interesante que resaltar del estudio de Pérez-Montero et al.¹⁸ es que en pacientes tratados con SBRT a partir de los 6 meses del diagnóstico de las metástasis el control local a los 2 años es superior frente a los pacientes tratados antes de los 6 meses (88 frente a 61,7%). La explicación podría ser que el 96,2% de estos pacientes recibieron tratamientos sistémicos eficaces antes de la SBRT y, por lo tanto, tenían una enfermedad estable o una carga tumoral reducida en el momento de la SBRT.

Estamos a la espera de los resultados de 2 ensayos aleatorizados en marcha que describiremos posteriormente.

Oligometástasis escenario heterogéneo: SBRT a la oligoprogresión

El sistema de clasificación propuesto por EORTC¹⁹ de diferentes estados oligometastáticos incluye pacientes que han respondido bien a terapia sistémica, pero tienen de uno a 5 lesiones resistentes, lo que denominamos enfermedad oligometastásica inducida, y pacientes que no tienen antecedentes de enfermedad polimetastásica que se presenta como oligometastáticos (de uno a 5 metástasis) denominada «enfermedad oligometastásica genuina».

Según Palma podemos clasificar^{20,21} las oligometástasis como oligometástasis sincrónica: se detecta la enfermedad oligometastásica en el momento del diagnóstico del tumor primario. Oligometástasis metacrónica: el desarrollo de la enfermedad oligometastásica es después del tratamiento del tumor primario. Oligorreurrencia: las oligometástasis se presentan con el tumor primario controlado. Oligoprogresión: progresión de un número limitado de depósitos metastásicos (de uno a 5 metástasis), mientras que todas las demás metástasis se controlan con terapia sistémica.

Nos centraremos en la oligoprogresión y el papel de la SBRT. Las técnicas genómicas modernas han confirmado que los tumores son mezclas de diferentes poblaciones tumorales con diferentes fenotipos, denominados subclones²². Estos subclones existen dentro de áreas discretas de masas tumorales (heterogeneidad intratumoral) y también están representados en distintos sitios metastásicos (heterogeneidad intertumoral)²³. La oligoprogresión es debida a la heterogeneidad intratumoral de estos subclones de tumor resistentes, hay una parte del tumor que presenta buena respuesta a la terapia sistémica y otras que progresan, es lo que conocemos como fenómeno de la resistencia adquirida o progresión después de una respuesta inicial^{24,25}. La SBRT es

Tabla 1 Ensayos prospectivos y retrospectivos de SBRT para pacientes con cáncer de mama con oligometástasis

Serie	Pac.	Lesiones tratadas	Localización	Diseño del estudio	Dosis y fracción	CTC toxicidad	1y SLP	2y CL	2y CD	2y SLP	2y SG
<i>Milano et al.</i> ³²	40	85	17% hueso hígado 18% ganglios 100% hueso	Estudio piloto Prospectivo ≤ 5 met.	10 fx/5 Gy	G3; n=1 (pleural/derrame pericárdico) G ≥ 4; n=0	n.a.	80%	50%	44%	76%
<i>Yoo et al.</i> ³³	50	n.a.	100% hueso	Retrospectivo ≤ 5 met.	Dosis media 30 Gy (rango 20-60Gy)	G1-2; 18% G3-4; 0%	n.a.	70%	n.a.	n.a.	85%
<i>Scorsetti et al.</i> ³⁴	33	43	100% pulmón o hígado	Observacional ≤ 5 met.	3fx / 18-25Gy 4fx/ 12Gy	G1-2; 18% G3-4; 0%	48%	90%	n.a.	27%	66%
<i>Onal et al.</i> ³⁵	22	29	100% hígado	Retrospectivo ≤ 5 met.	3fx/18Gy	G1-2; 18% G3-4; 0%	38%	88%	n.a.	8%	57%
<i>Trovo et al.</i> ³⁶	54	92	66% hueso hígado 4% pulmón	Fase II Prospectivo Multicéntrico PET ≤ 5 met.	3fx/ 10-15Gy	G3; n=2 (fractura costal, úlcera duodenal) G ≥ 4; n=0	75%	97%	n.a.	53%	95%
<i>David et al.</i> ³⁷	15	19	100% hueso	Prospectivo PET ≤ 3 met.	1fx/ 20Gy	G1; n=67% G2; n=2% G ≥ 3; n=0	80%	100%	n.a.	65%	100%
<i>Weykamp et al.</i> ³⁸	46	58	33% hueso 33% hígado 1% adrenal	Retrospectivo ≤ 3 met.	1fx/ 24-30 Gy 3fx /15-18Gy 8fx/ 7,5Gy 10 fx/ 5Gy	G1; 16% G2; 2% G ≥ 3; 0%	54%	89%	44%	17%	62%

CTC: Common Terminology Criteria, CL: Control Local; CD: Control Distancia; Pac: pacientes; n.a.: no disponible; SLP: Supervivencia Libre Progresión; SG: Supervivencia Global.

capaz de erradicar subclones resistentes, manteniendo la eficacia de las terapias sistémicas y limitando la progresión.

Futuras direcciones: SBRT a la oligoprogresión según los subtipos biológicos de cáncer de mama y su integración con terapias sistémicas

La utilización de nuevas moléculas en función de los subtipos moleculares como son los inhibidores de ciclinas dependientes de cinasas (CDK4/6i) en tumores receptores hormonales positivos (palbociclib, ribociclib, abemaciclib), o las nuevas terapias anti Her2 (trastuzumab, pertuzumab, TDM1, trastuzumab-deruxtecan), la inmunoterapia (atezolizumab, nivolumab) y otros (everolimus, Inh. PARP, capecitabina), nos permiten un tratamiento individualizado, basado en clasificaciones biológicas y genómicas con buenas respuestas. En este contexto, las terapias ablativas pueden jugar un papel importante. El mecanismo de acción de la SBRT nos permitiría revertir la hipoxia, reducir el tamaño tumoral, facilitar la apoptosis y mejora la respuesta inmune favoreciendo el efecto de las terapias sistémicas.

El manejo de la oligoprogresión puede ser un desafío y están surgiendo diferentes enfoques de tratamiento, donde se incluye el uso de la SBRT sobre la oligoprogresión lo que permite mantener la terapia sistémica.

La integración de la SBRT con las terapias sistémicas es un campo muy prometedor que podría suponer un cambio de paradigma. Conseguimos mejorar el pronóstico de estas pacientes, mejorando el control local. Sin embargo, la utilidad de estas terapias está pendiente de los resultados de estudios aleatorizados fase III.

Los estudios actuales van dirigidos al uso de la SBRT según los subtipos moleculares en combinación con los diferentes agentes, como es el estudio AVATAR²⁶ que incluye pacientes con cáncer de mama metastásico RH positivos y Her2

negativo. Su objetivo es retrasar la progresión y aumentar la supervivencia global. Combina el uso de SBRT con inhibidores de CDK 4/6 (CDK4/6i) y terapia endocrina.

Esta secuencia de tratamiento de terapias ablativas con nuevas moléculas tienen como objetivo explorar el efecto de la SBRT para maximizar el beneficio de la terapia sistémica en las pacientes con cáncer de mama oligoprogresivo. Este enfoque podría ayudar a reducir la carga de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Integración de SBRT con agentes sistémicos. Combinación de SBRT con agentes sistémicos. ¿Cuál es la secuencia?

Esta integración de nuevos agentes sistémicos con la SBRT nos obliga a conocer cuál es la secuencia adecuada a la hora de administrar dichos tratamientos, motivo de discusión en nuestros comités de expertos ya que los datos sobre la toxicidad al combinarlos con radioterapia son escasos.

Ampliamente estudiada es la combinación de los CDK4/6i²⁷ con radioterapia. La mayoría de los datos preclínicos mostraron que CDK4/6i tiene un efecto sinérgico de radiosensibilización y los autores concluyen que el principio de precaución requiere que CDK4/6i se suspendan 5 semividas del fármaco antes y después de la radioterapia. Se espera que los resultados de los ensayos clínicos prospectivos en curso que evalúan la combinación de CDK4/6i y radioterapia aporten respuestas adicionales sobre su uso seguro.

Ensayos clínicos publicados y en reclutamiento

Cada vez hay más evidencia que respalda el uso de la SBRT para las oligometástasis, especialmente desde los

Tabla 2 Enumera los ensayos randomizados de SBRT en pacientes con cáncer de mama oligometastásico tratadas con SBRT

Nombre del estudio	Diseño	Reclutamiento	Máximo de lesiones	Objetivo principal	Sponsor
STOMP ³⁹	Ensayo Fase I	n = 30		Viabilidad técnica	Juravinski Cancer Center
STEREO-SEIN ⁴⁰	Ensayo fase III aleatorizado multicéntrico	n = 280	5 lesiones (≤10 cm/ ≤500 ml) *	SLP	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris
Study on SBRT for Inoperable Lung and Liver Oligometastases From Breast Cancer ⁴¹	Estudio fase II prospectivo no aleatorizado	n = 65	<5 lesiones (<5 cm)	Toxicidad y CL	Istituto Clínico Humanitas
NRG-BR001 ⁴²	Ensayo fase IIR/III aleatorizado	n = 402	4	SLP y SG	NRG Oncology
CLEAR ⁴³	Ensayo fase II multicéntrico	n = 110	2	SLP	Gangnam Severance Hospital
AVATAR ²⁶	Estudio fase II multicéntrico	n = 32	5	Tiempo hasta el cambio de terapia sistémica	Peter MacCallum Cancer Center
OLIGOMA ⁴⁴	Ensayo randomizado controlado multicéntrico	n = 564	5	SLP y calidad de vida	University Hospital Schleswig-Holstein

* En caso de lesiones medibles, cada una de ellas debe ser < / = 10 cm o su volumen < / = 500 mL.

prometedores resultados del ensayo aleatorizado multinacional de fase II SABR-COMET²⁸. Un total de 99 pacientes con de uno a 5 oligometástasis (de uno a 3 en el 93% de los pacientes) fueron aleatorizados para recibir radioterapia corporal ablativa estereotáctica (SABR, sinónimo de SBRT), en comparación con la terapia de atención estándar sola, y los resultados mostraron un aumento significativo en la mediana de supervivencia libre de progresión (PFS; 12 vs. 6 meses, $p = 0,001$). En la [tabla 1](#) se muestran los estudios más importantes que analizan la SBRT en el tratamiento de pacientes oligometastásicos. Estos resultados muestran como las metástasis óseas son, a diferencia de las metástasis pulmonares o hepáticas, un factor pronóstico positivo de SG. Además, la SLP y la SG a los 2 años fueron más altas en la población estudiada por David et al.²⁹ con metástasis solo óseas (65 y 100%) y la más baja en la población estudiada por Onal et al.³⁰ con metástasis solo hepáticas (8 y 57%). Milano et al.³¹ también mostraron diferencias significativas en la SG entre pacientes con enfermedad solo ósea y visceral.

Debe subrayarse que se desconoce el verdadero valor pronóstico de las terapias locales en términos de supervivencia global. Hay investigaciones en curso al respecto resumidas en la [tabla 2](#).

Conclusiones

La enfermedad oligometastásica en cáncer de mama es un estado intermedio entre la enfermedad localizada y la diseminada en la cual el papel local del tratamiento con SBRT tiene un prometedor papel en términos de supervivencia. Es preciso identificar los factores biológicos asociados al patrón de oligometástasis para personalizar y definir mejor los tratamientos. La combinación de la SBRT con tratamientos sistémicos es una estrategia terapéutica en alza, sin embargo, todavía queda por seleccionar y definir de una forma más personalizada qué pacientes son las mejores candidatas a dicha combinación y cuál es el momento y en qué secuencia se deben administrar.

Financiación

No se ha recibido ningún fondo de financiación específico para la realización de esta revisión.

Responsabilidades éticas

Al tratarse de un artículo de revisión no aplica la aprobación por parte del comité de ética ni el consentimiento de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Arantxa Campos por la revisión final del documento.

Autoría

Las 3 autoras, Arantxa Eraso, Raquel Ciervide y Reyes Ibañez han contribuido a la redacción y revisión del documento.

Bibliografía

1. Makhlin I, Fox K. Oligometastatic breast cancer: Is this a curable entity? A contemporary review of the literature. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(2):15.
2. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1995;13(1):8–10.
3. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(1):16–33.
4. 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(3): 878–86.
5. Patel PH, Palma D, McDonald F, Tree AC. The dandelion dilemma revisited for oligoprogression: Treat the whole lawn or weed selectively? *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2019;31(12):824–33.
6. Cheung P. Stereotactic body radiotherapy for oligoprogressive cancer. *Br J Radiol.* 2016;89(1066):20160251.
7. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):e28–37.
8. Kelly P, Ma Z, Baidas S, Moroosse R, Shah N, Dagan R, et al. Patterns of progression in metastatic estrogen receptor positive breast cancer: An argument for local therapy. *Int J Breast Cancer.* 2017;2017:1367159.
9. Eng LG, Dawood S, Sopik V, Haaland B, Tan PS, Bhoo-Pathy N, et al. Ten-year survival in women with primary stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160(1):145–52.
10. Jain SK, Dorn PL, Chmura SJ, Weichselbaum RR, Hasan Y. Incidence and implications of oligometastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(15_suppl) e11512.
11. Salama JK, Chmura SJ. Surgery or ablative radiotherapy for breast cancer oligometastases. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* 2015:e815.
12. Khodari W, Sedrati A, Naisse I, Bosc R, Belkacemi Y. AROME (Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean arEa; www.romecancer.org). Impact of loco-regional treatment on metastatic breast cancer outcome: a review. *Crit Rev. Oncol Hematol.* 2013;87(1):69–79.
13. Nguyen DHA, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnóstico? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):39–45.
14. Mauro GP, de Andrade Carvalho H, Stuart SR, Mano MS, Marta GN. Effects of locoregional radiotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Breast Edinb Scotl.* 2016;28:73–8.
15. Olson R, Senan S, Harrow S, Gaede S, Louie A, Haasbeek C, et al. Quality of life outcomes after stereotactic ablative radiation therapy (SABR) versus standard of care treatments in the oligometastatic setting: A secondary analysis of the SABR-

- COMET randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(5):943–7.
16. Viani GA, Gouveia AG, Louie AV, Korzeniowski M, Pavoni JF, Hamamura AC, et al. Stereotactic body radiotherapy to treat breast cancer oligometastases: A systematic review with meta-analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2021;164:245–50.
 17. Pérez-Montero H, Lozano A, de Blas R, Sánchez JJ, Martínez E, Laplana M, et al. Ten-year experience of bone SBRT in breast cancer: analysis of predictive factors of effectiveness. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2023;16.
 18. Pérez-Montero H, Godino O, Lozano A, Asiain L, Martínez I, Sánchez JJ, et al. Long-term outcomes of spinal SBRT. Is it important to select the treatment time? *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2022;24(2):276–87.
 19. Stewart R, White M, Tan J, Siva S, Karroum L, David S. SABR in oligometastatic breast cancer: Current status and future directions. *Breast Edinb Scotl.* 2021;60:223–9.
 20. Palma DA, Salama JK, Lo SS, Senan S, Treasure T, Govindan R, et al. The oligometastatic state - separating truth from wishful thinking. *Nat Rev. Clin Oncol.* 2014;11(9):549–57.
 21. Liu W, Bahig H, Palma DA. Oligometastases: emerging evidence. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2022;40(36):4250–60.
 22. Nik-Zainal S, Van Loo P, Wedge DC, Alexandrov LB, Greenman CD, Lau KW, et al. The life history of 21 breast cancers. *Cell.* 2012;149(5):994–1007.
 23. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Math M, Larkin J, Endesfelder D, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012;366(10):883–92.
 24. Juric D, Castel P, Griffith M, Griffith OL, Won HH, Ellis H, et al. Convergent loss of PTEN leads to clinical resistance to a PI(3)K α inhibitor. *Nature.* 2015;518(7538):240–4.
 25. Savas P, Teo ZL, Lefevre C, Flensburg C, Caramia F, Alsop K, et al. The subclonal architecture of metastatic breast cancer: results from a prospective community-based rapid autopsy program "CASCADE.". *PLoS Med.* 2016;13(12), e1002204.
 26. Alomran R, White M, Bruce M, Bressel M, Roache S, Karroum L, et al. Stereotactic radiotherapy for oligoprogressive ER-positive breast cancer (AVATAR). *BMC Cancer.* 2021;21(1):303.
 27. Bosacki C, Bouleftour W, Sotton S, Vallard A, Dagueuet E, Ouaz H, et al. CDK 4/6 inhibitors combined with radiotherapy: A review of literature. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2021;26:79–85.
 28. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-Term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020;38(25):2830–8.
 29. David S, Tan J, Savas P, Bressel M, Kelly D, Froudi F, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for bone only oligometastatic breast cancer: a prospective clinical trial. *Breast Edinb Scotl.* 2020;49:55–62.
 30. Onal C, Guler OC, Yildirim BA. Treatment outcomes of breast cancer liver metastasis treated with stereotactic body radiotherapy. *Breast Edinb Scotl.* 2018;42:150–6.
 31. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Huggins CF, Aujla KS, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive longer than a decade. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2019;131:45–51.
 32. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Huggins CF, Aujla KS, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive longer than a decade. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2019;131:45–51.
 33. Yoo GS, Il Yu J, Park W. Prognostic factors in breast cancer with extracranial oligometastases and the appropriate role of radiation therapy. *Radiat Oncol J.* 2015;33(4):301–9.
 34. Scorsetti M, Franceschini D, De Rose F, Comito T, Villa E, Iftode C, et al. Stereotactic body radiation therapy: A promising chance for oligometastatic breast cancer. *Breast Edinb Scotl.* 2016;26:11–7.
 35. Onal C, Guler OC, Yildirim BA. Treatment outcomes of breast cancer liver metastasis treated with stereotactic body radiotherapy. *Breast Edinb Scotl.* 2018;42:150–6.
 36. Trovo M, Furlan C, Polesel J, Fiorica F, Arcangeli S, Gaj-Levra N, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2018;126(1):177–80.
 37. David S, Tan J, Savas P, Bressel M, Kelly D, Froudi F, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for bone only oligometastatic breast cancer: a prospective clinical trial. *Breast Edinb Scotl.* 2020;49:55–62.
 38. Weykamp F, König L, Seidensaal K, Forster T, Hoegen P, Akbaba S, et al. Extracranial stereotactic body radiotherapy in oligometastatic or oligoprogressive breast cancer. *Front Oncol.* 2020;10:987.
 39. Donovan E. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of oligometastasis in breast cancer patients (STOMP): A prospective feasibility trial [Internet]. clinicaltrials.gov/2020 [consultado 21 Feb 2023]. Disponible en: NCT03295916.
 40. Roussy G, Campus C, Paris G. Multicentric phase III trial of superiority of stereotactic body radiation therapy in patients with metastatic breast cancer in first-line treatment [Internet]. clinicaltrials.gov/2018 [consultado 21 Feb 2023]. Disponible en: NCT02089100.
 41. Tedeschi M. Prospective non-randomized phase II study on stereotactic body radiation therapy for medically inoperable lung and liver oligometastases from breast cancer [Internet]. clinicaltrials.gov/2022 [consultado 21 Feb 2023]. Disponible en: NCT02581670.
 42. NRG Oncology. A phase IIR/III trial of standard of care therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical ablation for newly oligometastatic breast cancer [Internet]. clinicaltrials.gov/2023 [consultado 21 Feb 2023]. Disponible en: NCT02364557.
 43. Jeong J. Local treatment in addition to endocrine therapy in ER-positive/HER2-negative oligo-metastatic breast cancer (CLEAR): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [Internet]. clinicaltrials.gov/2019 [consultado 21 Feb 2023]. Disponible en: NCT03750396.
 44. University Hospital Schleswig-Holstein. Effectiveness and tolerability of metastases-directed radiotherapy in addition to standard systemic therapy in patients with oligometastatic breast cancer: A randomized controlled multinational and multicenter clinical trial [Internet]. clinicaltrials.gov/2021 [consultado 21 Feb 2023]. Disponible en: NCT04495309.