

Marjeta Skubic<sup>1\*</sup>, Katja Vöröš<sup>2\*</sup>, Helena Barbara Zobec Logar<sup>3</sup>

# Oligometastatska bolezen

## *Oligometastatic Disease*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: oligometastatska bolezen, klasifikacija, prognoza, zdravljenje, stereotaktična radioterapija, MDT

Oligometastatska bolezen je opredeljena kot vmesna stopnja med lokalno in razširjeno metastatsko ali polimetastatsko boleznijo. Oligometastatsko bolezen nekateri definirajo kot bolezen z 1–5 zunajlobanjskimi zasevki, čeprav trdnega soglasja glede absolutnega števila zasevkov še ni. Raziskave so pokazale, da ima oligometastatska bolezen v primerjavi s polimetastatsko boljšo prognozo. Pri postavitvi diagnoze oligometastatske bolezni je ključna slikovna diagnostika, saj s slednjo lahko razlikujemo med oligometastatsko in polimetastatsko boleznijo. Poslužujemo se vseh ustaljenih slikovnodiagnostičnih tehnik, ki jih kombiniramo z nekaterimi novejšimi molekularnimi slikovnodiagnostičnimi metodami. Glede na biologijo raka, funkcionalno stanje bolnika in oligometastatski potencial se odločamo med različnimi kombinacijami kirurškega, radioterapevtskega in sistemskega zdravljenja. Pri zdravljenju se vse bolj uveljavlja lokalno ablativno zdravljenje, to je lokalno zdravljenje zasevkov z radikalno kirurgijo (operativna odstranitev zasevkov) ter obsevanjem z radikalno dozo. Eno najučinkovitejših tehnik lokalnega ablativnega zdravljenja oligometastatske bolezni predstavlja stereotaktična radioterapija telesa.

### ABSTRACT

KEY WORDS: oligometastatic disease, classification, prognosis, treatment, stereotactic radiotherapy, MDT

Oligometastatic disease is defined as an intermediate stage between local and widespread metastatic or polymetastatic disease. OMB is defined by some as a disease with 1-5 extracranial metastases, although there is still no firm consensus regarding the absolute number of metastases. Research has shown that oligometastatic disease has a better prognosis than polymetastatic disease. Imaging is key when establishing a diagnosis of oligometastatic disease, as it can be used to distinguish between oligometastatic and polymetastatic disease. All the established imaging diagnostic techniques are used, combined with some newer molecular imaging diagnostic methods. Depending on the biology of the cancer, the functional state of the patient and the oligometastatic potential, we

<sup>1</sup> Marjeta Skubic, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; marjeta.skubic4@gmail.com

<sup>2</sup> Katja Vöröš, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; katja.voros98@gmail.com

<sup>3</sup> Doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med, Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; HLogar@onko-i.si.

\*Avtorici si delita mesto prvega avtorja.

decide between different combinations of surgical, radiotherapy and systemic treatment. Local ablative treatment, i.e. local treatment of metastases with radical surgery (surgical removal of metastases) and radiation with a radical dose, has become increasingly popular. One of the most effective techniques for the local ablation treatment of oligometastatic disease is stereotactic body radiation therapy.

## UVOD

Oligometastatska bolezen (OMB) je opredeljena kot vmesno stanje med omejeno in razširjeno razsejano boleznijo. Izraz se je prvič uporabil v sredini devetdesetih let prejšnjega stoletja (1). OMB nekateri definirajo kot bolezen z 1–5 zunajlobanjskimi (ekstrakranialnimi) zasevki, čeprav trdnega soglasja glede absolutnega števila zasevkov še ni (2). V slabih tridesetih letih, ki so minila od prve omembe, je OMB postala ločena klinična entiteta. Pod okriljem Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) ter Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) je bila leta 2020 objavljena klasifikacija OMB (3). V prispevku bomo predstavili klasifikacijo OMB, njeno prognostično vrednost, vlogo slikovne diagnostike in principe zdravljenja oligometastatskega raka prostate, dojke, pljuč in prebavil.

OMB delimo v tri skupine: novonastalo, ponovljeno in inducirano OMB, vsako od teh pa še na tri podskupine. Pri določanju podskupine moramo odgovoriti na pet ključnih vprašanj.

1. Ali je imel bolnik polimetastatsko bolezen pred sedanjo diagnozo OMB?
2. Ali je imel bolnik v preteklosti že OMB – pred sedanjo diagnozo OMB?
3. Ali je bila diagnoza OMB prvič postavljena več kot šest mesecev po primarni diagnozi raka?
4. Ali je bolnik na aktivnem sistemskem zdravljenju v času postavljene diagnoze OMB?

5. Ali katera koli oligometastatska lezija ob trenutni slikovni diagnostiki napreduje?

Na ta način delimo novonastalo OMB na sinhrono, metahrono oligoponovitev in metahroni oligoprogres, ponovljeno na ponovljeno oligoponovitev, ponovljeno oligoperzistentno in ponovljeno oligoprogresivno OMB, inducirano pa na inducirano oligoponovitev, inducirano oligoperzistentno in inducirano oligoprogresivno OMB (tabela 1) (3, 4).

Narejenih je bilo več retrospektivnih raziskav, ki so proučevale prognostične vrednosti ESTRO EORTC-klasifikacije OMB. Le-te so pokazale, da imajo bolniki z dokazano inducirano OMB najkrajše celokupno preživetje (angl. *overall survival*, OS), pri novonastali in ponovljeni OMB pa v OS ni pomembnih razlik. Izsledki nakazujejo, da je imunski sistem pri bolnikih s polimetastatsko boleznijo, ki po uspešnem sistemskem zdravljenju postanejo oligometastatski, še vedno okrnjen, zato imajo slabšo prognozo. Nadalje so še ugotovili, da je pri bolnikih z metahrono oligoponovitvijo bistveno daljše OS v primerjavi s tistimi, ki imajo sinhrono OMB. Preživetje brez napredovanja bolezni (angl. *progression free survival*, PFS) je najdaljše pri novonastali OMB, pri inducirani in ponovljeni OMB pa je opažena manjša razlika (5).

## VLOGA SLIKOVNE DIAGNOSTIKE

Slikovna diagnostika je ključnega pomena pri oceni razširjenosti rakave bolezni in predstavlja najpomembnejši diagnostični način, s katerim lahko razlikujemo med OMB in polimetastatsko boleznijo. Pri diagnostiki

**Tabela 1.** Klasifikacija oligometastatske bolezn. OMB – oligometastatska bolezen

	Novonastala OMB		Ponovljena OMB		Inducirana OMB	
1. Ali je imel bolnik polimetastatsko bolezen pred sedanjjo diagnozo OMB?	NE		NE		DA	
2. Ali je imel bolnik v preteklosti že OMB?	NE		DA		NE	
3. Ali je bila diagnoza OMB prvič postavljena več kot šest mesecev po primarni diagnozi raka?	NE	DA				
	Sinhrona OMB	Metahrona OMB				
4. Ali je bolnik na aktivnem sistemskem zdravljenju v času postavljene OMB?	NE	DA	NE	DA	NE	DA
	Metahrona oligoponovitev	Metahroni oligoprogres	Ponovljena oligoponovitev	Ponovljena OMB	Inducirana oligoponovitev	Inducirana OMB
5. Ali katera koli oligometastatska lezija ob trenutni slikovni diagnostiki napreduje?			NE	DA	NE	DA
			Ponovljena oligoperzistentna OMB	Ponovljena oligoprogresivna OMB	Inducirana oligoperzistentna OMB	Inducirana oligoprogresivna OMB

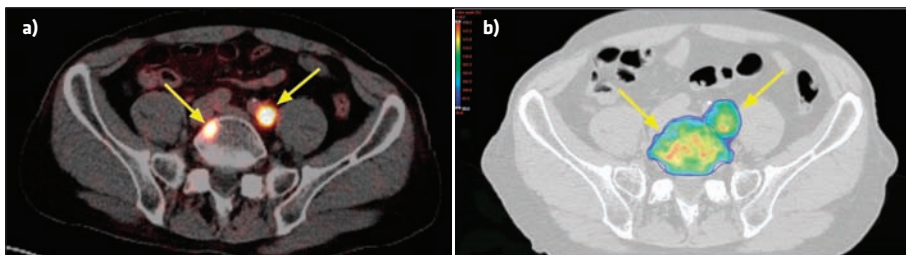
OMB se poslužujemo vseh ustaljenih slikovnodiagnosticskih tehnik, običajno združujemo slikanje celotnega telesa s ciljanim, s katerim lahko natančneje ocenimo loko-regionalno razširjenost. Pomembno je, da izberemo tehniko, ki nam glede na tip in lokacijo tumorja zagotavlja največjo občutljivost in specifičnost za odkrivanje in spremljanje bolezni. Odgovor na zdravljenje OMB ocenjujemo enako kot pri polimetastatski, tj. stagnacija, progres, delni odgovor in popolni odgovor (6–8).

Pomembno vlogo pri diagnostiki OMB imajo tudi nuklearnomedicinske preiskave, zlasti pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (PET/CT), s fluor-18 označeno deoksiglukozo (PET/CT z 18F-FDG), ki jo uporabljamo pri diagnostiki pljučnega raka, debelega črevesa in danke ter dojke. Omeniti velja tudi, da pri raku prostate nekatere nove molekularne slikovnodiagnosticske tehnike, kot sta PET/CT s fluor-18 označenim holinom (PET/CT z 18F-FCH) in z za prostatu specifičnim membranskim antigenom (angl. *prostate-specific membrane antigen*, PSMA), celo nadomeščajo konvencionalne slikovnodiagnosticske tehnike (slika 1A) (9).

## TEMELJI ZDRAVLJENJA OLIGOMETASTATSKE BOLEZNI

Še nedolgo nazaj je klasična kemoterapija predstavljala standardno zdravljenje za več-

no metastatskih rakov, v zadnjih nekaj letih pa je prišlo do skokovitega napredka. Danes se namreč poleg citostatikov uporabljajo še hormonsko zdravljenje, tarčna zdravila, imunoterapija in lokalno zdravljenje posameznih zasevkov (angl. *metastases directed therapy*, MDT). Cilj MDT je odstranitev posameznih zasevkov z lokalnim ablativnim zdravljenjem. Slednje se zaradi ugodnih prognostičnih izidov vse bolj uveljavlja pri zdravljenju OMB. Pri tem je ključno, da so vsi ali vsaj večina zasevkov dostopnih za lokalno zdravljenje, to je bodisi operativna odstranitev, radioterapija ali radiofrekvenčna ablacija. Prednost operacije je pridobitev vzorca tkiva za histološke in druge preiskave, prednost radioterapije pa je, da ni potreben poseg v anesteziji, zdravljenje poteka ambulantno in je primerno tudi za tiste bolnike, ki za operativni poseg niso sposobni. Poleg tega lokalno zdravljenje lahko odloži uporabo sistemske terapije in s tem povezano toksičnost. Eno najbolj učinkovitih tehnik lokalnega ablativnega zdravljenja OMB predstavlja stereotaktična radioterapija telesa (angl. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT), pri čemer gre za neinvazivno, natančno, omejeno visokodozno in slikovno vodeno hipofrakcionirano obsevanje (slika 1 B). Tehnika se uporablja tako za zdravljenje kostnih zasevkov kot zasevkov v bezgavkah, visceralnih organih (kot so jetra in pljuča) ter pri možganskih zasevkih (10–12).



**Slika 1.** A – PET/CT s PSMA pri bolniku z oligometastatskim rakom prostate z zasevki v 5. ledvenem vretencu in bezgavki ob aorti (označeno s puščicama). B – Obsevalni načrt za stereotaktično obsevanje 5. ledvenega vretenca in bezgavke ob aorti (obe lokalizaciji sta obkroženi z modro barvo in označeni s puščicama). Zasevka, prikazana s PSMA/PET CT na sliki 1A, sta obkrožena z roza barvo). Levo zgoraj je legenda izodozne porazdelitve v odstotkih predpisane doze (z isto barvo so prikazana področja, ki prejmejo enako dozo).

V sklopu OMB lahko lokalno ablativno zdravljenje pomeni dolgotrajno zazdravitev bolezni, v redkih primerih morda celo ozdravitev. Več retrospektivnih raziskav je potrdilo smiselnost uporabe lokalnega ablativnega zdravljenja OMB, saj gre pri tem za usmerjeno specifično zdravljenje, ki izboljša OS, kakovost življenja, podaljša PFS in omogoča odlog sistemskega zdravljenja (13, 14).

## **OLIGOMETASTATSKI RAK PROSTATE**

Zdravljenje oligometastatskega raka prostate poleg zdravljenja z odtegnitvijo androgenov (angl. *androgen deprivation therapy*, ADT) obsega še intenzivno sistemske zdravljenje in MDT z operacijo ali obsevanjem. Razlikujemo med obsevanjem primarnega tumorja v prostati in obsevanjem zasevkov. Najvišja stopnja dokazov za zdravljenje sinhrono OMB prostate prihaja s strani randomizirane raziskave faze III STAMPEDE. Ugotovili so, da lokalno obsevanje prostate pri bolnikih z nizkim bremenom bolezni po definiciji CHAARTED (Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) (nizko breme – manj kot štiri zasevki v kosteh, ki so vsi v telesih vretenc ali medenici) izboljša OS in preživetje brez ponovitve bolezni (15, 16). Dokazi za lokalno ablativno obsevanje zasevkov so nižje stopnje kot za obsevanje primarnega tumorja prostate, potekajo pa številne raziskave (17).

Standardno sistemske zdravljenje raka prostate pri bolnikih z nizkim bremenom metastatske bolezni se je od začetka raziskave STAMPEDE do danes precej spremenilo, poleg ADT se danes uporabljajo tudi nekatera novejša hormonska zdravila, kot so abirateron, apalutamid in enzalutamid. Učinke obsevanja prostate pri bolnikih z metastatskim na kastracijo občutljivim rakom prostate, ki se zdravijo s kombinacijo ADT, docetaksela in abiraterona (t. i. trojč-

kom), so preučevali v raziskavi PEACE – 1. Izsledki raziskave so pokazali, da obsevanje prostate pomembno podaljša radiografski PFS in čas do nastopa resnih urogenitalnih zapletov. Dodatek obsevanja pri bolnikih z nizkim bremenom in na kastracijo občutljivim rakom prostate pa pomembno podaljša tudi čas do napredovanja bolezni v obliko, odporno na kastracijo (18–20).

Konec leta 2022 so za zdravljenje OMB prostate z obsevanjem izšla priporočila ESTRO-ACROP, ki ob pomanjkanju randomiziranih raziskav z daljšim časom sledenja nudijo pomoč pri razreševanju dilem pri zdravljenju z obsevanjem (5, 17).

## **OLIGOMETASTATSKI NEDROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK**

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR) 25–50 % OMB predstavlja sinhrona OMB (9). Pljučni rak pogosto zaseva v kosti, možgane, nadledvičnici, kontralateralna pljuča in jetra. Randomizirana raziskava Gomeza s sodelavci, ki je proučevala zdravljenje NDPR v IV. stadiju, se je predčasno zaključila, ker so ugotovili pomembno podaljšanje PFS pri bolnikih, ki so poleg sistemskega zdravljenja prejeli še lokalno zdravljenje zasevkov (21). Nadaljnja raziskava je potrdila, da je OS bistveno daljše pri bolnikih, ki so poleg sistemskega prejeli še lokalno zdravljenje. Uvodno sistemske zdravljenje lahko privede do razvoja na zdravljenje odpornih klonov malignih celic, te pa so lahko izvor novih zasevkov (22, 23). Oligoprogres NDPR se razvije pri 15–47 % bolnikov. Pri zdravljenju prihaja v poštev operativna odstranitev, ablativno obsevanje s SBRT-tehniko, v primeru možganskih zasevkov pa operacija in/ali stereotaktična radiokirurgija (angl. *stereotactic radiosurgery*, SRS) (21). Potekajo številne raziskave, ki proučujejo kombinacije imunoterapije in ablativnega obsevanja.

Pri izbiri primernih kandidatov za lokalno zdravljenje OMB NDPR so v pomoč

priporočila ASTRO/ESTRO, ki obsegajo indikacije, zaporedje, trajanje sistemskega in lokalnega zdravljenja ter optimalen režim obsevanja (24).

## **OLIGOMETASTATSKI RAK DOJK**

Pri bolnicah z OMB dojke lahko, če poleg prve linije zdravljenja le-to vključuje še operativno odstranitev zasevkov in/ali SBRT, dosežemo tudi dolgotrajno remisijo. Bolnice s sinhrono OMB imajo daljše OS kot bolnice z metahrono OMB (25). Bolnice, ki imajo tri ali manj zasevkov, imajo boljše OS v primerjavi s tistimi, ki imajo več kot tri zasevke (26).

Raziskava SABR-COMET je potrdila, da je bilo 5-letno OS bolnic z OMB rakom dojke bistveno daljše, če so bile poleg standardnega zdravljenja zdravljene še s SBRT zasevkov. Po drugi strani pa je zanimivo, da raziskava NRG-BR002 ni pokazala izboljšanja OS in PFS po dodatku SBRT ali operativne odstranitve zasevkov k prvotnemu sistemskemu zdravljenju (27). Milano s sodelavci je objavil raziskavo, v kateri so bolnice prejele lokalno ablativno obsevanje vseh zasevkov. Ugotovili so, da je 10-letno preživetje pri bolnicah z zasevki v skeletu pomembno daljše v primerjavi s tistimi, ki so imele tudi izvenskeletne zasevke. Bolnice s skeletnimi zasevki so bile bistveno mlajše in so imele tudi večjo verjetnost za hormonsko odvisen rak dojke, kar je lahko vplivalo na boljši izid zdravljenja (28).

## **OLIGOMETASTATSKI RAK DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE**

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je definiran kot OMB, kadar obsega do pet zasevkov, ki se pojavljajo v največ treh organih. Najpogostejša mesta zasevanja RDČD so jetra, pljuča, potrebušnica, bezgavke in jajčnik (29). Zlati standard lokalnega zdravljenja je še vedno kirurška odstranitev zasevkov, ki pa je v primeru jetrnih zasevkov možna le v približno 20 % primerov. Pri ostalih bolnikih pride v poštev stereotak-

tično obsevanje jeter, ki velja za tehnično zahtevno. Potrebne so namreč prilagoditve zaradi dihanja in s tem povezanih premikov obsevalne tarče, hkrati pa so jetrni zasevki na CT, ki ga potrebujemo za sestavo obsevalnega načrta, pogosto slabo vidni (9, 30).

## **ODPORNOST RAKAVEGA OBOLENJA NA ZDRAVLJENJE**

Pri zdravljenju rakavega obolenja neizogibno pride tudi do odpornosti rakavih celic na zdravljenje. Nekatere raziskave, narejene v tej smeri, kažejo, da bi lahko z lokalnim ablativnim zdravljenjem pri oligoprogrusu odložili potrebo po menjavi sistemskega zdravljenja, ki je povezano z večjo toksičnostjo. Lokalno ablativno zdravljenje namreč učinkovito, ne glede na genotip mutacije, uničuje tudi klone, odporne na zdravljenje, in potencira učinke sistemskega zdravljenja, saj naredi rakave celice dovzetnejše za prvotno sistemsko zdravljenje, zmanjša velikost primarnega tumorja in s tem tudi verjetnost oddaljenih zasevkov, kar privede do pomembno izboljšane kakovosti življenja in OS (23).

## **VARNOST KOMBINACIJE TARČNEGA ZDRAVLJENJA ALI IMUNOTERAPIJE S SBRT**

Pri kombiniranem zdravljenju OMB z obsevanjem in tarčnim zdravljenjem ali imunoterapijo lahko pride do morebitnih toksičnih interakcij, zato je pri vpeljavi le-tega potrebna izredna previdnost. EORTC-ESTRO OligoCare konzorcij je v ta namen naredil raziskavo, ki je proučevala varnost tovrstne kombinacije zdravljenja (31).

Za posamezno vrsto tarčnega zdravljenja so po delfski metodi sestavili priporočila. Določili so, pri kateri vrsti zdravljenja se sistemsko zdravljenje lahko izvaja istovrstno kot SBRT, kdaj je potreben premor in koliko naj le-ta traja. Priporočilo je, da se za nobeno obliko imunoterapije ali tarčnega zdravljenja, ne glede na lokacijo

zasevkov, ne zmanjša doze in ne spremeni števila frakcij SBRT (31).

## ZAKLJUČKI

OMB predstavlja vmesno stanje med omejeno in razsejano oz. metastatsko boleznijo. Predstavlja ločeno klinično entiteto, ki s prilagojenim režimom zdravljenja obeta nekoliko boljšo prognozo kot polimeta-

statska bolezen. Glede na biologijo raka in oligometastatski potencial se odločamo med različnimi kombinacijami kirurškega, radioterapevtskega in sistemskega zdravljenja. Številne raziskave so potrdile, da imajo bolniki z OMB daljše OS in PFS, če je v načrt zdravljenja poleg standardnega sistemskega zdravljenja vključeno še lokalno ablativno zdravljenje.

---

## LITERATURA

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13 (1): 8–10.
2. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiotherapy and Oncology*. 2020; 148: 157–66.
3. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020; 21 (1): 18–28.
4. Ratoša I, Stanič K, Ovčariček T, et al. Oligometastatski rak. *Onkologija*. 2022; (2): 22–8.
5. Willmann J, Vlaskou Badra E, Adilovic S, et al. Evaluation of the Prognostic Value of the ESTRO EORTC Classification of Oligometastatic Disease in Patients Treated with Stereotactic Body Radiotherapy: A Retrospective Single Center Study. *Radiotherapy and Oncology*. 2022; 168: 256–64.
6. Vietti Violi N, Hajri R, Haefliger L, et al. Imaging of Oligometastatic Disease. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (6).
7. deSouza NM, Tempny CM. A Risk-based Approach to Identifying Oligometastatic Disease On Imaging. *Int J Cancer*. 2019; 144 (3): 422–30.
8. deSouza NM, Liu Y, Chiti A, et al. Strategies and Technical Challenges for Imaging Oligometastatic Disease: Recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Imaging Group. *Eur J Cancer*. 2018; 91: 153–63.
9. Zobec Logar HB, Ratoša I, ed. Oligometastatski rak. *Elektronski zbornik znanstvenih prispevkov s strokovnega srečanja Oligometastatski rak 2022*; 2022; Ljubljana, Slovenija; 2022. p. 64.
10. Qiu H, Katz AW, Milano MT. Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Metastasectomy for Oligometastases. *J Thorac Dis*. 2019; 11 (4): 1082–4.
11. Guckenberger M, Dahele M, Ong WL, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Spinal Metastases: Benefits and Limitations. *Semin Radiat Oncol*. 2023; 33 (2): 159–71.
12. Beckham TH, Yang TJ, Gomez D, et al. Metastasis-directed Therapy for Oligometastasis and Beyond. *Br J Cancer*. 2021; 124: 136–141.
13. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (25): 2830–8.
14. Tsai CJ, Yang JT, Guttmann DM, et al. Consolidative Use of Radiotherapy to Block (CURB) Oligoprogression – Interim Analysis of the First Randomized Study of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients with Oligoprogressive Metastatic Cancers of the Lung and Breast. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2021; 111 (5): 1325–6.

15. Nicholls L, Chapman E, Khoo V, et al. Metastasis-directed Therapy in Prostate Cancer: Prognostic Significance of the ESTRO/EORTC Classification in Oligometastatic Bone Disease. *Clin Oncol.* 2022; 34 (1): 63–9.
16. 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. *The Lancet.* 2018; 392 (10162): 2353–66.
17. Zilli T, Achard V, Dal Pra A, et al. Recommendations for Radiation Therapy in Oligometastatic Prostate Cancer: An ESTRO-ACROP Delphi Consensus. *Radiotherapy and Oncology.* 2022; 176: 199–207.
18. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the Prostate for Men with Metastatic Prostate Cancer in the UK and Switzerland: Long-term Results From the STAMPEDE Randomised Controlled Trial. *PLoS Med.* 2022; 19 (6).
19. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone Plus Prednisone Added to Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel in De Novo Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (PEACE-1): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Study with a 2 × 2 Factorial Design. *The Lancet.* 2022; 399 (10336): 1695–707.
20. Bossi A, Foulon S, Maldonado X, et al. Prostate Irradiation in Men with De Novo, Low-Volume, Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSP): Results of PEACE-1, a Phase 3 Randomized Trial with a 2x2 Design. *Journal of Clinical Oncology.* 2023; 41 (17 Suppl 1): LBA5000–LBA5000.
21. Nguyen KT, Sakthivel G, Milano MT, et al. Oligoprogression in Non-small Cell Lung Cancer: A Narrative Review. *J Thorac Dis.* 2022; 14 (12): 4998–5011.
22. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37 (18): 1558–65.
23. Patel PH, Palma D, McDonald F, et al. The Dandelion Dilemma Revisited for Oligoprogression: Treat the Whole Lawn or Weed Selectively? *Clin Oncol.* 2019; 31 (12): 824–33.
24. Iyengar P, All S, Berry MF, et al. Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: An ASTRO/ESTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2023.
25. Piroth MD, Krug D, Feyer P, et al. Oligometastasis in Breast Cancer – Current Status and Treatment Options from a Radiation Oncology Perspective. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2022; 198 (7): 601–11.
26. Steenbruggen TG, Schaapveld M, Horlings HM, et al. Characterization of Oligometastatic Disease in a Real-World Nationwide Cohort of 3447 Patients with De Novo Metastatic Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2021; 5 (3).
27. ASCO-NRG-BR002 Trial: Adding Ablation to Systemic Therapy Fails to Boost PFS in Oligometastatic Breast Cancer. Alexandria: American Society of Clinical Oncology; c2022 [citirano 2023 Jun 12]. Dosegljivo na: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/nrg-br002-trial-adding-ablation-systemic-therapy-fails-boost-pfs-oligometastatic-breast>.
28. Milano MT, Katz AW, Zhang H, et al. Oligometastatic Breast Cancer Treated with Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy: Some Patients Survive Longer Than a Decade. *Radiotherapy and Oncology.* 2019; 131: 45–51.
29. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Annals of Oncology.* 2016; 27 (8): 1386–422.
30. Chandy ETJ, Saxby HJ, Pang JW, et al. The Multidisciplinary Management of Oligometastases from Colorectal Cancer: A Narrative Review. *Ann Palliat Med.* 2021;10 (5): 5988–6001.
31. Kroeze GC, Pavic M, Jereczek-Fossa A, et al. Metastases-directed Stereotactic Body Radiotherapy in Combination with Targeted Therapy or Immunotherapy: Systematic Review and Consensus Recommendations by the EORTC-ESTRO OligoCare Consortium [Internet]. Vol. 24, Policy Review *Lancet Oncol.* 2023. Dosegljivo na: <https://www.thelancet.com/oncology>.