

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-21-28

Цитирование: Москаленко А.Н., Черных М.В., Сагайдак И.В., Ищанов Д.Г., Гарипов М.Р., Лядов В.К. Опыт применения стереотаксической лучевой терапии при олигометастазах колоректального рака в печени. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (2) : 21–28

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

А.Н. Москаленко¹, М.В. Черных^{2,3}, И.В. Сагайдак^{2,4}, Д.Г. Ищанов⁵, М.Р. Гарипов¹, В.К. Лядов^{1,4,6}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

² ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ООО «ПЭТ Технолоджи», Подольск, Россия

⁶ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал РМАНПО, Новокузнецк, Россия

Обоснование: Проблема лечения больных с нерезектабельными метастазами рака толстой кишки в печени в настоящее время далека от решения. Один из возможных подходов — применение стереотаксической лучевой терапии.

Цель исследования: Оценка непосредственных и отдаленных результатов стереотаксической лучевой терапии в рамках комбинированного лечения рака толстой кишки с олигометастатическим поражением печени.

Методы: Данное исследование проведено как ретроспективное открытое контролируемое нерандомизированное клиническое исследование. Одногодичный локальный контроль, одногодичная общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и токсичность были оценены у 60 больных с олигометастатическим поражением печени на фоне колоректального рака, которым проводилась стереотаксическая лучевая терапия, медиана суммарной очаговой дозы 54 Гр.

Результаты: Медиана наблюдения составила 20,1 мес. Одногодичный локальный контроль (ЛК) достиг 73,7% (95%ДИ=62,7–86,6%). Одногодичная общая выживаемость (ОВ) составила 92,8% (95% ДИ=86,3–99,9%), одногодичная выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 31,3% (95%ДИ=21,1–46,4%) с медианой 8,1 мес. Токсичности 3 степени и выше не отмечено. Случаев радиационно индуцированной печеночной недостаточности не наблюдалось. Было установлено, что доза облучения (HR=0,88, 95% ДИ=0,81–0,95, p=0,00087), размер метастазов (HR=1,51, 95% ДИ=1,07–2,12, p=0,01858) и их число (HR=1,895% ДИ=1,01–3,22, p=0,04669) являются значимыми факторами риска для ЛК. Размер метастазов >3 см является значимым фактором риска по снижению показателя локального контроля (HR=5.5, 95% ДИ=1.7–17.9, p=0.005) и ОВ (HR=3.8, 95% ДИ=1.3–11.7, p=0.02).

Заключение: Стереотаксическая лучевая терапия — эффективный и безопасный метод обеспечения локального контроля над олигометастатическим поражением печени при колоректальном раке в рамках комбинированного подхода к лечению. Требуется проведение дальнейших исследований для индивидуализации показаний к проведению данного метода лечения и оптимизации его методологии.

Ключевые слова: Стереотаксическая лучевая терапия, колоректальный рак, олигометастатическое поражение печени.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак занимает одну из лидирующих позиций: в 2020 г. заболело более 1,8 млн. человек, было отмечено более 800 тысяч летальных исходов [1]. В России рак толстой кишки занимает 3 место в структуре заболеваемости при среднегодовом темпе прироста около 1,5% [2].

От 20 до 50% больных колоректальным раком при постановке диагноза имеют синхронные отдаленные метастазы [3,4], более чем у половины пациентов метастазы локализуются в печени, реже наблюдается поражение легких и карциноматоз брюшины [5,6].

В соответствии с предложенной в 2020 г. классификацией олигометастазов Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO) и Европейской организа-

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

ции по исследованию и лечению рака (EORTC) [7], больные с единичными метастатическими очагами в печени (олигометастазами) выделяются в отдельную с точки зрения биологии опухолевого процесса подгруппу. У таких пациентов рекомендованным лечебным подходом является комбинированная терапия: сочетание локального воздействия на метастазы и системной лекарственной терапии, что позволяет как обеспечить эффективный местный контроль за опухолью, так и увеличить общую выживаемость больных [8].

Комбинированное лечение — радикальная резекция печени в сочетании с системным противоопухолевым лечением — позволяет достичь 5-летней общей выживаемости более чем у 40% пациентов, однако операбельное состояние отмечается лишь у 10–25% пациентов на момент установления диагноза [5,8]. В связи с этим в последние годы наряду с традиционными хирургическими подходами активно развиваются различные варианты локального воздействия на метастатические очаги, одним из которых является стереотаксическая лучевая терапия (stereotactic body radiotherapy — SBRT).

Целью нашего исследования является анализ эффективности и безопасности SBRT у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 пациентов с олигометастазами колоректального рака в печени, которым проводилась стереотаксическая лучевая терапия на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (n=39) и клиники ПЭТ-Технолоджи в Подольске (n=21) в 2018–2020 гг.

Критериями включения в исследование были: олигометастазы рака толстой кишки в печень с общим числом метастазов не более 5, отсутствие неконтролируемых внепеченочных проявлений болезни, функциональный статус 0–2 по шкале ECOG, возраст пациентов не менее 18 лет и письменно оформленное информированное согласие.

Все больные были обсуждены на междисциплинарном консилиуме и признаны неоперабельными в силу общесоматического статуса (n=6), малого объема остатка печени после проведенного ранее оперативного лечения (n=47) или особенностей расположения метастатических очагов (n=7). В качестве методики обеспечения локального контроля опухоли пациентам было предложено проведение SBRT. Характеристика группы больных приведена в табл. 1.

Среди отобранных больных у 27 (45%) метастатическое поражение было солитарным, остальные больные имели от 2 до 4 метастазов в печени. Внепеченочные контролируемые очаги наблюдались у 17 (28,8%) пациентов: у 13 — единичные метастатические очаги в легких, резецированные либо в состоянии стабилизации на фоне проведения полихимиотерапии (ПХТ) и/или SBRT; у 3 — поражение солитарного забрюшинного лимфатического

узла, контролируемое с помощью SBRT; у 1 — солитарный метастаз в теле 5 поясничного позвонка, по поводу которого проведена SBRT. У всех пациентов с синхронными метастазами первичная опухоль была удалена до начала лечения метастазов.

Все больные в данном исследовании получили как минимум 1 линию ПХТ, при этом 2 и более линий ПХТ получили 70% пациентов. Лишь у 9 пациентов проведению SBRT не предшествовало хирургическое или интервенционное вмешательство на печени.

Методика проведения стереотаксической лучевой терапии

Лучевое воздействие проводилось на все очаги в печени. Стереотаксическая лучевая терапия проводилась в режиме гипофракционирования с достижением суммарной очаговой дозы (СОД) от 20 до 60 Гр на очаг в 1–5 фракций с медианой 54 Гр за 3 фракции. Режим проведения лучевой терапии зависел от лечебного учреждения, где проводилось лечение больных.

В условиях отделения лучевой терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, SBRT проводилась под контролем визуализации (IGRT) на ускорителе электронов Varian Clinac 2300 iX с применением трёхмерного планирования (3DCRT), многолепесткового коллиматора Millennium 120 и динамических клиновидных фильтров энергией

Таблица 1. Характеристика группы пациентов.

Критерий	n = 60
Пол: м/ж (%)	29/31 (48,3/51,7%)
Средний возраст, лет ± ст. откл. (мин-макс)	61,2 ± 12,4 (27-83)
ECOG, n (%)	
0–1	52 (86,7%)
2	8 (13,3%)
Число линий ПХТ, n (%)	
1	18 (30%)
2	20 (33,3%)
3	18 (30%)
4	4 (6,7%)
Предшествовавшие вмешательства на печени, n (%)	
Резекция печени	45 (75%)
Радиочастотная абляция	4 (6,7%)
Химиоэмболизация	2 (3,3%)
Число метастазов, n (%)	
1	27 (45%)
2	22 (36,6%)
3	10 (16,7%)
4	1 (1,7%)
Наличие внепеченочных очагов, n (%)	17 (28,3)
Синхронные метастазы, n (%)	37 (61,7)
Средний размер метастазов, см ± ст. откл. (мин-макс)	2,4 ± 1,2 (0,8–6,5)

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

фотонов 6 МэВ. Для исключения влияния дыхательных движений применялась технология проведения лучевой терапии с задержкой дыхания на вдохе под контролем системы RPM (Real-time Position Management). Предлучевая подготовка проводилась на спиральном компьютерном томографе GE LightSpeed с последующим совмещением данных топометрической компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с применением технологии Fusion для выбора объемов облучения. Верификация плана дистанционной лучевой терапии проводилась с использованием технологии компьютерной томографии в коническом пучке (Cone-Beam CT) и рентгеновских снимков в киловольтном пучке на ускорителе Clinac 2300iX. Укладка пациента производилась с помощью индивидуального фиксирующего средства — позиборда. Во время сеансов дистанционной лучевой терапии применялась технология защиты пациента Laser Guard. В условиях клиники ПЭТ Технологджи в г. Подольск, в отличие от вышеозначенной методики, применялись линейный ускоритель Clinac 6280 iX и брюшной пресс, нивелировавший дыхательные движения. Разовая и суммарная очаговая доза определялись лечащим врачом.

Конечные точки и методики оценки

Конечные точки исследования: частота осложнений, постлучевая токсичность, одногодичный локальный контроль (ЛК), одногодичная общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП). После проведения SBRT, пациентам проводилось динамическое наблюдение: МСКТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием 1 раз в 3 мес. Локальный контроль оценивался согласно критериям EORTC- RECIST 1.1 [9]. Токсичность оценивалась согласно общим терминологическим критериям для нежелательных явлений (СТСАЕ) 5.0 [10]. При отсутствии прогрессирования пациентам продолжалось динамическое наблюдение, при прогрессировании — проведение ПХТ. Статистическая гипотеза не формулировалась.

Оценка ЛК, ОВ и ВБП в группе пациентов проведена методом Каплана–Майера. Для анализа влияния клинических факторов на ЛК, ОВ и ВБП использована модель пропорциональных рисков Кокса.

Статистическая обработка результатов проведена в программной среде R (версия 4.1.1) с использованием пакетов survival, survminer и ggplot².

РЕЗУЛЬТАТЫ

Впредставленной группе наблюдалась токсичность 1–2 степеней по СТСАЕ 5.0, проявлявшаяся в виде тошноты, диареи, лихорадки и общего недомогания у 18 (30%) больных. Токсичности 3 степени и выше, в том числе случаев радиоиндуцированной гепатотоксичности, отмечено не было.

Медиана наблюдения в нашей группе больных составила 20,1 мес. Одногодичный локальный контроль (ЛК) составил 73,7% (95%ДИ=62,7–86,6%). Одногодичная общая выживаемость (ОВ) составила 92,8% (95%ДИ=86,3–99,9%), одногодичная выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 31,3% (95%ДИ=21,1–46,4%) с медианой 8,1 мес.

В однофакторном регрессионном анализе с использованием модели пропорциональных рисков Кокса (табл. 2) из включенных в исследование клинических параметров статистически значимое влияние на ЛК показали доза и максимальный размера метастаза (ов). Увеличение дозы приводило к снижению риска, а при увеличении максимального размера метастаза (ов) риск возрастал. В однофакторном анализе для ОВ только максимальный размер метастаза (ов) оказался значимым предиктором, для ВБП ни один из включенных факторов не показал значимого влияния.

Многофакторный регрессионный анализ с пошаговым отбором предикторов показал, что помимо выявленных в ходе однофакторного анализа предикторов число метастазов также оказывает статистически значимое влияние на ЛК (табл. 3). Для ОВ и ВБП новых предикторов выявлено не было.

В исследуемой группе 21 (35%) пациент получил СОД ≤50 Гр (соответствует биологической эквивалентной дозе ≤100 Гр) за 5 фракций с разовой очаговой дозой ≤10 Гр, в то время как 39 (65%) получили СОД ≥51 Гр (соответствует биологической эквивалентной дозе ≥100 Гр) за 3 фракции с разовой очаговой дозой ≥17 Гр, в связи с чем для анализа выделено 2 подгруппы. Выявлено статистически значимое улучшение ЛК при увеличении дозы облучения на фоне

Таблица 2. Результат однофакторного регрессионного анализа Кокса для ЛК, ОВ и ВБП.

Параметр	ЛК		ОВ		ВБП	
	HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)	p
СОД	0,88 (0,82–0,94)	0,000168	0,91 (0,83–1,01)	0,07	0,96 (0,91–1,01)	0,0871
Наличие внепеченочных очагов	0,81 (0,27–2,46)	0,7033	0,92 (0,31–2,72)	0,882	1 (0,55–1,84)	0,996
Число линий ПХТ	1,28 (0,79–2,09)	0,319	1,2 (0,69–2,08)	0,527	1,17 (0,88–1,55)	0,278
Предшествовавшее локальное лечение	0,84 (0,28–2,57)	0,762	0,93 (0,29–2,92)	0,895	1,4 (0,71–2,77)	0,337
Число метастазов	1,54 (0,85–2,78)	0,157	1,16 (0,63–2,11)	0,632	1,2 (0,83–1,72)	0,333
Размер метастазов	1,41 (1,06–1,87)	0,0166	1,49 (1,05–2,13)	0,0273	1,14 (0,91–1,42)	0,259

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

Таблица 3. Результат однофакторного регрессионного анализа Кокса для ЛК.

Параметр	HR (95% ДИ)	p
СОД	0,88 (0,81–0,95)	0,00087
Число линий ПХТ	1,52 (0,89–2,6)	0,12877
Число метастазов	1,8 (1,01–3,22)	0,04669
Размер метастазов	1,51 (1,07–2,12)	0,01858

уменьшения числа фракций (рис. 1), однако влияния данного показателя на одногодичные показатели ОВ и ВБП отмечено не было.

Далее мы провели анализ между группами по размеру метастаза (ов): <2 см, 2–3 см и >3 см. Было установлено, что размер метастаза (ов) >3 см является значимым фактором риска для ЛК (HR=5.5, 95%ДИ=1.7–17.9, p=0.005) и ОВ (HR=3.8, 95%ДИ=1.3–11.7, p=0.02). Различия группы 2–3 см по сравнению с группой <2 см не были статистически значимыми. На рис. 2–3 представлены кривые Каплана–Майера для ЛК и ОВ в этих группах.

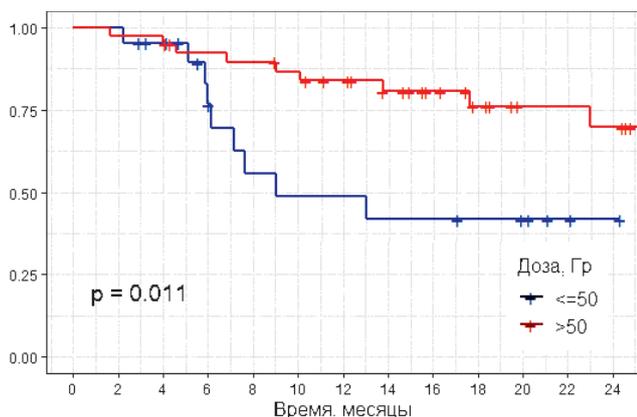


Рисунок 1. Зависимость локального контроля от СОД.

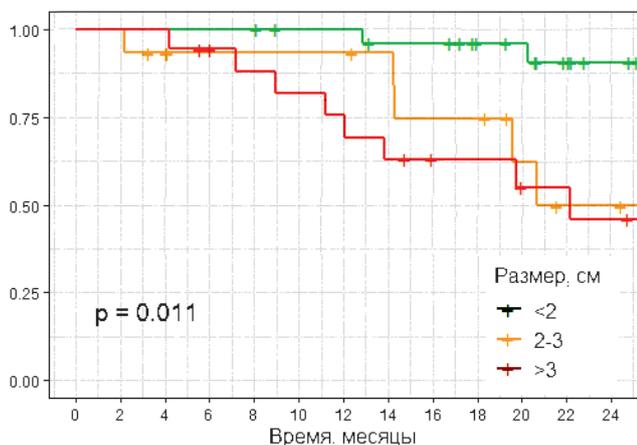


Рисунок 2. Зависимость общей выживаемости от размера метастазов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинированное лечение, включающее резекцию печени и лекарственное воздействие, является наиболее эффективным подходом для больных с резектабельными и потенциально резектабельными метастазами рака толстой кишки в печени. Другие виды локального лечения могут быть рекомендованы при наличии олигометастатического поражения печени с нерезектабельными метастазами или неоперабельности больного. Одним из таких методов является SBRT.

По данным проведенного нами ранее литературного поиска [11], в мире за последние 15 лет проведено не менее 20 когортных исследований, посвященных применению SBRT при олигометастазах рака толстой кишки в печень. Критерии включения для больных в большинстве исследований были схожи с применявшимися нами (до 5 очагов), что согласовывается с представлением о олигометастатической болезни [3]. Тем не менее, в исследовании Lee [12] и D'Avila Leite [13] были включены пациенты с 1–8 очагами.

В подавляющем большинстве исследований пациенты до проведения SBRT получали несколько линий ПХТ. В то же время, по данным крупного британского исследования Clerici и соавт. [14], ПХТ получили лишь 75% пациентов, а 2 и более линий ПХТ получили 55% больных, что существенно ниже показателей нашего исследования. В то же время изученная нами группа пациентов отличалась от представленной в литературе по частоте применения других методов локального контроля — 85% против 10–60% пациентов в зарубежных исследованиях. В ряде исследований [14,15] проводился анализ результатов лечения пациентов с контролируемыми внепеченочными очагами в легких, забрюшинных лимфоузлах или loco-регионарным рецидивом рака (от 20,8 до 53%).

Всем больным, включенным в исследования, проводили КТ-разметку и волюметрию печени, однако рекомендованная некоторыми исследователями [16] маркировка опухолей золотыми метками нами не использовалась. Лучевая

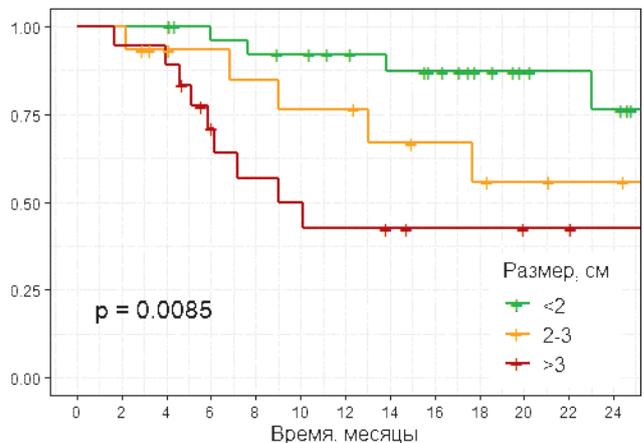


Рисунок 3. Зависимость локального контроля от размера метастазов.

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

терапия проводилась в соответствии с общими принципами проведения SBRT, различия методологического свойства не являлись определяющими. В нашей группе пациентов брюшная компрессия применялась у 24 (40%) больных, у остальных 36 (60%) пациентов процедура выполнялась с задержкой дыхания на вдохе под контролем системы RPM.

В большинстве проведенных исследований доза на очаг подводилась в 3 фракции с РОД 15–25 Гр, что согласовывалось с нашими данными, однако некоторые авторы, например, Ноуег и соавт. [17], применяли однократное лучевое воздействие 45 Гр за 1 фракцию.

В наиболее крупных исследованиях D'Avila Leite и соавт. [13] и Clerici и соавт. [14], включавших 217 и 104 больных, соответственно, не было отмечено токсичности 3 степени по CTCAE 5.0 и более. Наиболее часто после проведения SBRT отмечалась гастроинтестинальная токсичность, частота её развития составляла от 3 до 10%. Развитие специфической для лучевой терапии радиоиндуцированной печеночной недостаточности (RILD) отмечено тремя авторами: Mendez-Romero [18], Hoyer [17] и van der Pool [19] с частотой 2,7–10%. В нашем исследовании токсичности 3 ст. и выше отмечено не было, индуцированной лучевой терапией печеночной недостаточности также не выявлено. Летальности на фоне проведения лучевой терапии не было.

Исследователями достигнуты высокие показатели одностороннего локального контроля и односторонней общей выживаемости. Так, van der Pool и соавт. [19] в исследовании, включавшем 26 больных, сообщили о 100% одностороннем локальном контроле и 100% односторонней выживаемости, в то время как Ноуег и соавт. [18] достигли лишь 78% и 67%, соответственно, в исследовании из 52 больных. D'Avila Leite и соавт. [13] в 2019 г. представили результаты лечения 217 больных с 233 метастазами в печени. Следует отметить, что исследование характеризуется выраженной неоднородностью ввиду большого разброса по количеству

метастатических очагов в печени (1–8 очагов с медианой 1) и интенсивности лучевой терапии (СОД 16–60 Гр с медианой 45 Гр в 1–5 фракций с медианой 3 фракции). Были достигнуты показатели 75% локальный контроль и 75% односторонняя выживаемость при медиане общей выживаемости 27 мес., с чем согласуются результаты нашего исследования.

Также они в значительной мере схожи с результатами мета-анализа Petrelli и соавт. [20], которые в 2018 г. проанализировали результаты 118 исследований, включавших 656 больных. Однолетняя ОБ составила 67% (95% CI, 42,1–92,2), медиана ОБ — 31,5 месяца. Показатель одностороннего локального контроля составил 67% (95% CI, 43,8–90,2). Частота осложнений 3 степени и выше — 8,5%.

Большинством исследователей сделан вывод о достаточной эффективности и безопасности SBRT с тенденцией к повышению ее эффективности при эскалации дозы облучения и уменьшении размеров очагов. Тем не менее, по данной проблеме отсутствуют крупные рандомизированные исследования, что требует дальнейшего изучения методики SBRT для выработки оптимальных показаний и противопоказаний. Очевидным недостатком нашего исследования является его ретроспективный характер и малый объем выборки, однако мы считаем, что на основании уже полученных данных можно сделать выводы о безопасности методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стереотаксическая лучевая терапия — это эффективный и безопасный метод обеспечения локального контроля при олигометастатическом поражении печени при колоректальном раке в рамках комбинированного подхода к лечению. Необходимо проведение дальнейших контролируемых исследований для индивидуализации показаний к её применению и оптимизации методологии SBRT.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексей Н. Москаленко, врач-онколог, заведующий операционным блоком ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: mansurgkokod@gmail.com

Марина В. Черных, к. м. н., заместитель директора по лечебной работе НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: dr.chernich@mail.ru

Игорь В. Сагайдак, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: Igor_sagaidak@mail.ru

Дамир Г. Ищанов, врач-онколог ООО «ПЭТ-Технолоджи», Подольск, Россия, e-mail: kantoku89@gmail.com

Марат Р. Гарипов, врач-онколог ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: mar.gari2010@mail.ru

Владимир К. Лядов, д. м. н., заведующий отделением онкологии №4 ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: vlyadov@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-21-28

For citation: Moskalenko A. N., Chernykh M. V., Sagaidak I. V., Ishchanov D. G., Garipov M. R., Lyadov V. K. Experience with stereotactic radiation therapy for liver oligometastases of colorectal cancer. *Malignant Tumours*. 2022 ; 12 (2) : 21–28 (In Russ.)

EXPERIENCE WITH STEREOTACTIC RADIATION THERAPY FOR LIVER OLIGOMETASTASES OF COLORECTAL CANCER

A. N. Moskalenko¹, M. V. Chernykh^{2,3}, I. V. Sagaidak^{2,4}, D. G. Ishchanov⁵, M. R. Garipov¹, V. K. Lyadov^{1,4,6}

¹ City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia

² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

⁵ PET-Technology LLC, Podolsk, Russia

⁶ Novokuznetsk State Institute for the Advanced Medical Training, a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

Introduction: The problem of treating patients with unresectable liver metastases of colon cancer is currently far from being solved. One possible approach is the use of stereotactic body radiotherapy.

The purpose of this study was to evaluate the immediate and long-term results of stereotactic radiotherapy in patients with colorectal cancer and oligometastatic liver metastases.

Methods: This study was designed as a retro-prospective, open-label, controlled, non-randomized clinical trial. We assessed one-year local control, one-year overall survival, progression-free survival, and toxicity in 60 patients with oligometastatic liver disease from colorectal cancer who underwent stereotactic body radiotherapy, with median dose of 54 Gy.

Results: The median follow-up was 20,1 months. One-year local control (LC) was 73,7% (95% CI = 62,7–86,6%). One-year overall survival (OS) was 92,8% (95% CI = 86,3–99,9%), one-year progression-free survival (PFS) was 31,3% (95% CI = 21,1–46,4%) with a median of 8,1 months. Grade ≥ 3 toxicity was not noted. No cases of radiation-induced liver failure were observed. Radiation dose (HR = 0.88, 95% CI = 0.81–0.95, $p = 0.00087$), metastasis size (HR = 1.51, 95% CI = 1.07–2.12, $p = 0.01858$) and their number (HR = 1.8, 95% CI = 1.01–3.22, $p = 0.04669$) are significant risk factors for LC. Metastasis size > 3 cm is a significant risk factor for LC (HR = 5.5, 95% CI = 1.7–17.9, $p = 0.005$) and OS (HR = 3.8, 95% CI = 1.3–11.7, $p = 0.02$).

Conclusion: Stereotactic body radiotherapy is an effective and safe method of providing local control of oligometastatic liver metastases in colorectal cancer as part of a combined treatment approach. Further studies are required to individualize the indications for this treatment method.

Key words: stereotactic radiation therapy, colorectal cancer, oligometastatic liver disease

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Aleksey N. Moskalenko, Oncologist, Head of Operating Department, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia, e-mail: mansurgkokod@gmail.com

Marina V. Chernykh, MD, PhD, Deputy Director for Clinical Affairs, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: dr.chernich@mail.ru

Igor V. Sagaidak, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Research Associate, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A. I. Savitsky Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia, e-mail: Igor_sagaidak@mail.ru

Damir G. Ishchanov, Oncologist, PET-Technology LLC, Podolsk, Russia, e-mail: kantoku89@gmail.com

Marat R. Garipov, Oncologist, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia, e-mail: mar.gari2010@mail.ru

Vladimir K. Lyadov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Oncology No. 4, City Clinical Oncological Hospital № 1, Associate Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A.I. Savitsky Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia, e-mail: vlyadov@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71 (3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. илл. 252 с. ISBN 978-5-85502-260-5.
3. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, et al. European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2006 Sep;42 (14):2212-21. doi: 10.1016/j. ejca. 2006.04.012. Epub 2006 Aug 10. PMID: 16904315.
4. Adam R, De Gramont A, Figueras J et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The Oncologist* 2012; 17:1225-1239.
5. Adam R, De Gramont A, Figueras J et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treatment Reviews* 2015; 41:729-741.
6. Gold, J. S., Are, C., Kornprat, P., Jarnagin, W. R., Gönen, M., Fong, Y., et al. (2008). Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients *Ann Surg*, 247, 109–117.
7. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma AB., Collette L., Dekker A., deSouza NM, Dingemans AMC 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 Jan;21 (1):e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045 (19) 30718-1.
8. Nordlinger, B., Van Cutsem, E., Rougier, P., Köhne, C. H., Ychou, M., Sobrero, A., et al. (2007). Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer*, 43, 2037–2045.
9. Llewelyn, R., Rogalskyi, V. Response evaluation criteria in solid tumors. Reference article, Radiopaedia. org. (accessed on 19 Mar 2022) <https://doi.org/10.53347/rID-19147>
10. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021 Jan;112 (1):90-92. English, Spanish. doi: 10.1016/j. ad. 2019.05.009. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32891586.
11. Москаленко А. Н. Лядов В. К., Сагайдак И. В. Черных М. В. Брицкая Н. Стереотаксическая лучевая терапия при олигометастазах колоректального рака в печень: обзор литературы. *Тазовая хирургия и онкология*. Том 12. (1) 2022г. DOI 17650/2686-9594-2022-12-1-00-00
12. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, Cummings B, Ringash J, Tse RV, Knox JJ, Dawson LA. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J ClinOncol*. 2009 Apr 1;27 (10):1585-91. doi: 10.1200/JCO. 2008.20.0600. Epub 2009 Mar 2. PMID: 19255313.
13. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for colorectal liver metastasis: Clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch Patient Registry. Pollyanna D'AvilaLeite, Andrew M. Gaya, Rachelle Marie Lanciano, Jun J. Yang, Oliver Blanck, Robert Urwin, Joanne N. Davis, and AnandMahadevan *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, e15040-e15040
14. Clerici E, Comito T, Franzese C, Di Brina L, Tozzi A, Iftode C, Navarra P, Mancosu P, Reggiori G, Tomatis S, Scorsetti M. Role of stereotactic body radiation therapy in the treatment of liver metastases: clinical results and prognostic factors. *StrahlentherOnkol*. 2020 Apr;196 (4):325-333. English. doi: 10.1007/s00066-019-01524-8. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31605163.
15. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, Navarra P, Fogliata A, Clerici E, Mancosu P, Reggiori G, Rimassa L, Torzilli G, Tomatis S, Santoro A, Cozzi L. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Mar;141 (3):543-53. doi: 10.1007/s00432-014-1833-x. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25245052.
16. Flamarique S, Campo M, Asín G, Pellejero S, Viúdez A, Arias F. Stereotactic body radiation therapy for liver metastasis from colorectal cancer: size matters. *ClinTranslOncol*. 2020 Dec;22 (12):2350-2356. doi: 10.1007/s12094-020-02375-x. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32488803

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

17. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellesmann H, Kiil Berthelsen A, Grau C, Aage-Engelholm S, Von der Maase H. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol.* 2006;45 (7):823-30. doi: 10.1080/02841860600904854. PMID: 16982546.
18. Méndez Romero A, de Man RA. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: From technological evolution to improved patient care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016 Aug;30 (4):603-16. doi: 10.1016/j.bpg.2016.06.003. Epub 2016 Jun 25. PMID: 27644908.
19. van der Pool AE, Mendez RA, Wunderink W, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 97 [3], 377-382. 2010.
20. Petrelli F, Comito T, Barni S, Pancera G, Scorsetti M, Ghidini A; SBRT for CRC liver metastases. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver