

Стереотаксическая лучевая терапия при олигометастазах колоректального рака в печень: систематический обзор литературы

А.Н. Москаленко¹, В.К. Лядов¹⁻³, И.В. Сагайдак^{2,4}, М.В. Черных^{4,5}, Н.Н. Брицкая¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы»; Россия, 105005 Москва, Бауманская ул., 17/1;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123242 Москва, Баррикадная ул., 2/1;

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 654005 Новокузнецк, проспект Строителей, 5;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁵ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119435 Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4

Контакты: Алексей Николаевич Москаленко mansurgkokod@gmail.com

Целью систематического обзора является обобщение мирового опыта применения стереотаксической лучевой терапии у больных с олигометастазами колоректального рака в печень.

Опубликованные научные статьи по теме были идентифицированы путем поиска в базах данных MEDLINE, PubMed, EMBASE. В обзор включены публикации, сообщающие о результатах лечения пациентов, которым проводилась стереотаксическая лучевая терапия по поводу метастатического поражения печени при колоректальном раке. В систематический обзор включены все найденные ретроспективные и проспективные исследования за последние 15 лет с участием не менее 10 больных и стандартизированной методикой лучевой терапии.

В результате поиска отобрано 20 исследований, включавших 919 больных. Проведение сравнительного анализа затрудняется тем, что все найденные работы не имеют групп контроля, при этом 16 из них являются одноцентровыми исследованиями с разнородными группами больных и режимами стереотаксической лучевой терапии. Исследователями достигнуты показатели однолетнего локального контроля 60–100 % при однолетней общей выживаемости 56–100 % и медиане общей выживаемости до 45 мес при числе клинически значимых осложнений до 10 %. С нашей точки зрения, результаты опубликованных исследований свидетельствуют о безопасности и эффективности данной методики у больных с олигометастатическим поражением печени при колоректальном раке. Стереотаксическая лучевая терапия может применяться как один из вариантов локального терапевтического воздействия при тщательном определении показаний, отборе пациентов и применении современных вариантов лучевой терапии. Необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований.

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия, колоректальный рак, олигометастатическое поражение печени

Для цитирования: Москаленко А.Н., Лядов В.К., Сагайдак И.В. и др. Стереотаксическая лучевая терапия при олигометастазах колоректального рака в печень: систематический обзор литературы. Тазовая хирургия и онкология 2021;12(1):49–57. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-49-57.

Stereotactic body radiation therapy in patients with liver oligometastases from colorectal cancer: a systematic review

A.N. Moskalenko¹, V.K. Lyadov¹⁻³, I.V. Sagaydak^{2,4}, M.V. Chernykh^{4,5}, N.N. Britskaya¹

¹City Clinical Cancer Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 123242, Russia;

³Novokuznetsk State Medical Institute of Postgraduate Education, a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education,

Ministry of Health of Russia; 5 Stroiteley Prospekt, Novokuznetsk 654005, Russia;

⁴N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2/4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Aleksey Nikolaevich Moskalenko *mansurgkokod@gmail.com*

The purpose of the systematic review is to summarize the data regarding safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy in patients with oligometastases of colorectal cancer to the liver.

Published scientific articles on the topic were identified by searching the databases MEDLINE, PubMed, EMBASE. The review includes publications reporting on the results of treatment of patients undergoing stereotactic radiation therapy for. The systematic review includes all retrospective and prospective studies found over the past 15 years with at least 10 patients with liver metastases of colorectal origin included and standardized methodology of radiation therapy.

We included into the review 20 studies comprising 919 patients. Comparative analysis was complicated because of the absence of control groups in all of the studies. Moreover, 16 studies were single-center with heterogeneous groups of patients and various regimens of stereotactic radiation therapy. Despite this, the researchers achieved 60–100 % rates of one-year local control, 56–100 % one-year overall survival with median overall survival up to 45 months and the number of clinically significant complications less than 10 %.

From our point of view, the results of published studies support the safety and efficacy of stereotactic radiation therapy in patients with colorectal cancer and oligometastatic liver disease. We consider stereotactic body radiation therapy to be one of the local control options in case of careful patient selection and the use of modern radiation therapy options. Further randomized controlled trials are needed.

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

For citation: Moskalenko A.N., Lyadov V.K., Sagaydak I.V. et al. Stereotactic body radiation therapy in patients with liver oligometastases from colorectal cancer: a systematic review. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2021;12(1):49–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-49-57.

Для колоректального рака характерно метастатическое поражение печени, реже наблюдаются поражение легких и карциноматоз брюшины. Синхронные отдаленные метастазы проявляются у четверти пациентов, метакронное вторичное поражение отмечается как минимум у половины больных, оперированных по поводу местно-распространенного рака [1, 2].

Комбинированное лечение – радикальная резекция печени в сочетании с системным противоопухолевым лечением – позволяет достичь 5-летней общей выживаемости (ОВ) более чем у 40 % пациентов, однако лишь у 10–25 % пациентов метастазы в печени первично резектабельны [3–5].

В последние годы наряду с традиционными хирургическими подходами активно развиваются различные варианты локального воздействия на олигометастазы, одним из которых является стереотаксическая лучевая терапия (stereotactic body radiation therapy, SBRT). В соответствии с предложенной в 2020 г. унифицированной классификацией олигометастазов Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) [6] больным с единичными метастатическими очагами в печени возможно проведение прицельного воздействия на них (в том числе с помощью стереотаксической лучевой терапии) с целью обеспечения локального контроля (ЛК) за опухолью и увеличения ОВ больных.

Анализ эффективности SBRT у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печень и является предметом проведенного нами обзора литературы.

Опубликованные научные статьи по теме были идентифицированы путем поиска в базах данных MEDLINE, PubMed, EMBASE. Составлен следующий поисковый запрос: (liver metastases [All Fields] OR hepatic metastases [All Fields]) AND colorectal [All Fields] AND (stereotactic body radiation therapy [All Fields] OR stereotactic body radiotherapy [All Fields] OR SBRT [All Fields] OR SBR [All Fields]).

Поиск не был лимитирован по дате публикации, стране происхождения, языку первоисточника. Первичный поиск выполнен 02.11.2021. Для поиска дополнительных статей изучен список литературы в каждой из включенных в обзор публикаций. Заголовки и аннотации всех найденных статей оценивались на предмет соответствия теме обзора. Все потенциально соответствующие теме исследования публикации в дальнейшем изучены в полном тексте.

В систематический обзор включены все ретроспективные и проспективные исследования, сообщающие о результатах лечения пациентов, которым проводилась стереотаксическая лучевая терапия по поводу олигометастатического поражения печени при колоректальном раке за последние 15 лет с участием не менее 10 больных и стандартизированной методикой лучевой терапии.

Публикации отдельных наблюдений, тезисы докладов конференций, исследования без полного текста на английском языке в анализ не включались.

Каждая отобранная публикация была критически проанализирована. Оценивались следующие параметры:

1. Данные об исследовании: год публикации, дизайн исследования, место проведения исследования, объем выборки и период наблюдения.
2. Данные о пациентах: количество метастазов в печени, размеры очагов.
3. Данные о режиме SBRT: технология SBRT, разовая очаговая доза, суммарная очаговая доза (СОД), число фракций, частота лучевых повреждений.
4. Отдаленные результаты: однолетний ЛК, однолетняя ОВ, медиана ОВ.

На рисунке представлен алгоритм поиска исследований. При первичном поиске выявлено 526 работ, из которых после анализа аннотаций отобрано и детально изучено 56.

Из отобранных 56 работ исключено 36 исследований ввиду наличия смешанных групп по локализации первичной опухоли и отсутствию анализа результатов согласно данным гистологического исследования. Для итогового анализа отобрано 20 исследований.

В данный обзор литературы было включено 20 исследований с общим числом больных 742. Большинство исследований проведены на небольших когортах пациентов (от 10 до 104), 17 исследований были одноцентровыми, 14 – ретроспективными (табл. 1).

Критерии включения больных в изученных работах были схожи: решение мультидисциплинарного консилиума, статус по ECOG не менее 2, отсутствие неконтролируемого внепеченочного поражения, ограниченное поражение печени.

Большинство авторов включали в исследование больных, имевших не более 5 метастатических очагов, что согласовывается с представлением об олигометастатической болезни [1]. В 2 исследованиях были включены пациенты с числом метастазов до 6 [7, 10] и еще в 2 – пациенты с 1–8 очагами [16, 26]. Диаметр метастатических очагов у включенных в исследования больных составлял до 6 см в 10 из 20 исследований и еще в 4 исследованиях достигал 10 см. В 5 работах авторы указали только объемы метастатических очагов, в 1 исследовании авторы не представили информацию о размерах метастатических узлов (табл. 2).

В 13 исследованиях из 20 в анамнезе у части пациентов имелись резекция или абляция метастатических опухолей печени. В 3 исследованиях SBRT являлась первым методом локального воздействия, 4 автора не представили данных о предшествовавшем хирургическом воздействии. В 16 исследованиях из 20 авторы сообщили о предшествующем проведении полихимиотерапии с частотой от 33 до 100 % (см. табл. 2).

Ряд авторов включали в исследования больных с контролируемыми внепеченочными очагами в легких, забрюшинных лимфатических узлах или пациентов с локорегионарным рецидивом рака. Наиболее распространенным методом ЛК у этих пациентов также являлась SBRT [12–14, 16, 19, 25].

Всем больным, включенным в исследования, проводили КТ-разметку, волюмометрию печени.

Лучевая терапия проводилась в соответствии с принципами проведения SBRT, различия методологического свойства не являлись определяющими в отобранных работах. В качестве методики ограничения подвижности печени при дыхании применялась абдоминальная компрессия. В 12 исследованиях из 20 облучение проводилось в 3 фракции с разовой очаговой дозой 15–25 Гр. В исследовании Nouer и соавт. [7] лучевая терапия проводилась в 1 фракцию с дозой 45 Гр, в то время как Doi и соавт. достигали СОД 56 Гр за 8 фракций [12] (табл. 3).

Авторы отмечали гастроинтестинальную токсичность с частотой от 3 до 6 %, в исследовании Lee и соавт. отмечено наличие гастроинтестинальной токсичности у 10 % пациентов [16]. Развитие такого специфического для лучевой терапии осложнения, как радиоиндуцированная печеночная недостаточность, отмечено с частотой 2,7–10,0 %. Основным проявлением радиоиндуцированной печеночной недостаточности являлось умеренное повышение уровня печеночных ферментов без клинически значимых проявлений печеночной недостаточности. Летальности на фоне проведения лучевой терапии не было (см. табл. 3).

Исследователями достигнуты высокие показатели однолетнего ЛК (60–100 %) при однолетней ОВ от 56 до 100 % и медиане ОВ до 45 мес. Наилучшие результаты, по-видимому, связаны с тщательным отбором больных по количеству и объему метастатических очагов, а также с использованием стандартизированной методики SBRT с высокими показателями СОД (табл. 4).

Комбинированная терапия, включающая хирургическое и лекарственное лечение, является наиболее эффективным терапевтическим подходом для больных с резектабельными и потенциально резектабельными метастазами колоректального рака в печень. При наличии олигометастатического поражения печени с нерезектабельными (например, после ранее проведенной обширной резекции) метастазами или неоперабельности больного по тяжести состояния пациенту могут



Алгоритм поиска литературы
Flow chart of the literature search

Таблица 1. Характеристика исследований

Table 1. Characteristics of studies

№ No.	Авторы, ссылка Authors, reference	Страна Country	Год публикации Year of publication	Тип исследования Type of study	Точки оценки Outcome measure	Число пациентов Number of patients
1	Hoyer et al. [7]	Дания Denmark	2006	Проспективное. Многоцентровое Prospective. Multicenter	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	44
2	Stintzing et al. [8]	Италия Italy	2013	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	14
3	Ahmed et al. [9]	США USA	2016	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	22
4	Berber et al. [10]	США USA	2013	Ретроспективное. Многоцентровое Retrospective. Multicenter	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	53
5	Chang et al. [11]	США USA	2011	Ретроспективное. Многоцентровое Retrospective. Multicenter	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	65
6	Doi et al. [12]	Япония Japan	2017	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	24
7	Vernalcone et al. [13]	Италия Italy	2019	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	38
8	Scorsetti et al. [14]	Италия Italy	2015	Проспективное. Одноцентровое Prospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	42
9	Van der Pool et al. [15]	Нидерланды Netherlands	2010	Проспективное. Одноцентровое Prospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	20
10	Lee et al. [16]	США USA	2009	Проспективное. Одноцентровое Prospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	49
11	Goodman et al. [17]	США USA	2016	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	54
12	Stintzing et al. [18]	Италия Italy	2019	Проспективное. Одноцентровое Prospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	30
13	van de Voorde et al. [19]	Нидерланды Netherlands	2015	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	17
14	Vautravers-Dewas et al. [20]	Франция France	2011	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ, токсичность LC, OS, toxicity	30
15	Kim et al. [21]	Южная Корея South Korea	2016	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	3-летние ЛК, ОБ 3-year LC, OS	10
16	Lui et al. [22]	США USA	2013	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ LC, OS	24
17	Mendez-Romero et al. [23]	Нидерланды Netherlands	2016	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, токсичность LC, toxicity	40
18	Flamarique et al. [24]	Испания Spain	2020	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ LC, OS	22
19	Clerici et al. [25]	Италия Italy	2020	Ретроспективное. Одноцентровое Retrospective. Single-center	ЛК, ОБ LC, OS	104
20	D'Avila Leite et al. [26]	Великобритания, США UK, USA	2019	Проспективное. Многоцентровое Prospective. Multicenter	ЛК, ОБ LC, OS	217

Примечание. ЛК – локальный контроль; ОБ – общая выживаемость.

Note. LC – local control; OS – overall survival.

Таблица 2. Характеристика пациентов

Table 2. Patient characteristics

№ No.	Авторы Authors	Число пациентов Number of patients	Количество метастазов в печени Number of livermetas- tases	Количество метастазов в печени на больного Number of liver metastases per patient	Стабильные экстрагепа- тические очаги Stable extrahepatic lesions	Размер очагов, см Size of lesions, cm	Предшествовавшее локальное воздействие Previous local treatment	Ранее проведенная ПХТ Previous PCT
1	Hoyer et al.	44	Нет данных No data	1–6	Нет None	1,0–8,8 см (медиана 3,5 см) 1.0–8.8 cm (median 3.5 cm)	Хирургия 25 % РЧА 6 % Surgery 25 % RFA 6 %	ПХТ 52 % PCT 52 %
2	Stintzing et al., 2013	14	19	1–2	Нет None	≤5 см ≤5 cm	Хирургия 57 % РЧА 14 % Химиоэмболизация 14 % Surgery 57 % RFA 14 % Chemoembolization 14 %	ПХТ 50 % PCT 50 %
3	Ahmed et al.	22	27	1–5	Нет None	0,6–6,7 см (меди- ана 2 см) 0.6–6.7 cm (median 2 cm)	Нет данных No data	Нет данных No data
4	Berber et al.	53	Нет данных No data	1–6	Нет None	—	Хирургия 38 % РЧА 22 % ТАХЭ 10 % Surgery 38 % RFA 22 % TACE 10 %	ПХТ 60 % PCT 60 %
5	Chang et al.	65	102	1–4	Нет None	≤6 см ≤6 cm	Нет None	ПХТ 73 % PCT 73 %
6	Doi et al.	24	39	1–4	Да, 5 (20,8 %) Yes, 5 (20.8 %)	≤5 см ≤5 cm	Хирургия 66,7 % Surgery 66.7 %	ПХТ 87,5 % PCT 87.5 %
7	Vernaleone et al.	38	66	1–3	Да, 31,6 % Yes, 31.6 %	≤6 см (медиана 2,8 см) ≤6 cm (median 2.8 cm)	Нет данных No data	Нет данных No data
8	Scorsetti et al.	42	52	1–3	Да, 26 % Yes, 26 %	1,1–5,4 см (меди- ана 3,5 см) 1.1–5.4 cm (median 3.5 cm)	Хирургия 40 % РЧА 9,5 % Surgery 40 % RFA 9.5 %	ПХТ 100 % PCT 100 %
9	Van der Pool et al.	20	31	1–3	Нет данных No data	≤6 см. 2,3 см ≤6 cm. 2.3 cm	SBRT 2,5 %	Нет данных No data
10	Lee et al.	49	Нет данных No data	1–8	Да, 36–53 % Yes, 36–53 %	1,2–3,090 мл (ме- диана 75,9 мл) 1.2–3.090 mL (median 75.9 mL)	Хирургия 10 % РЧА 12 % Surgery 10 % RFA 12 %	ПХТ 53 % PCT 53 %
11	Goodman et al.	54	Нет данных No data	1–3	Нет None	≤6 см ≤6 cm	Хирургия 32 % РЧА 12 % Surgery 32 % RFA 12 %	ПХТ 81 % PCT 81 %
12	Stintzing et al., 2019	30	35	1–3	Нет данных No data	3,4 см (0,7– 5,3 см) 3.4 cm (0.7– 5.3 cm)	Хирургия 57 % Surgery 57 %	ПХТ 67 % PCT 67 %
13	Van de Voorde et al.	17	Нет данных No data	1–3	Да, 21,2 % Yes, 21.2 %	22,9–758 мл 22.9–758 mL	Хирургия 30 % Surgery 30 %	ПХТ 33 % PCT 33 %

Окончание табл. 2
End of table 2

№ No.	Авторы Authors	Число пациентов Number of patients	Количество метастазов в печени Number of liver metastases	Количество метастазов в печени на больного Number of liver metastases per patient	Стабильные экстрагепатические очаги Stable extrahepatic lesions	Размер очагов, см Size of lesions, cm	Предшествовавшее локальное воздействие Previous local treatment	Ранее проведенная ПХТ Previous PCT
14	Vautravers-Dewas et al.	30	62	1–4	Нет данных No data	Медиана 3,4 см (0,7–10 см) Median 3.4 cm (0.7–10 cm)	Хирургия 51,1 % РЧА 15,6 % Surgery 51.1 % RFA 15.6 %	ПХТ 93,3 % PCT 93.3 %
15	Kim et al.	10	14	1–4	Нет None	3,4–271 см ³ 3.4–271 cm ³	Нет None	ПХТ 100 % PCT 100 %
16	Liu et al.	24	Нет данных No data	1–4	Нет None	0,2–222,4 см ³ 0.2–222.4 cm ³	Нет None	ПХТ 57 % PCT 57 %
17	Mendez-Romero et al.	40	55	1–3	Нет None	≤6 см ≤6 cm	Нет данных No data	Нет данных No data
18	Flamarique et al.	22	31	1–3	Нет None	≤7 см ≤7 cm	Хирургия 63,6 % Surgery 63.6 %	ПХТ 81,8 % PCT 81.8 %
19	Clerici et al.	104	141	1–3	Да Yes	≤6 см ≤6 cm	Хирургия 11,4 % Surgery 11.4 %	ПХТ 75,6 % PCT 75.6 %
20	D'Avila Leite et al.	217	233	1–8	Нет данных No data	21,95 см ³ 21.95 cm ³	Нет данных No data	ПХТ 77 % PCT 77 %

Примечание. РЧА – радиочастотная абляция; ПХТ – полихимиотерапия; ТАХЭ – транскатетерная артериальная химиоэмболизация; SBRT – стереотаксическая лучевая терапия.

Note. RFA – radiofrequency ablation; PCT – polychemotherapy; TACE – transcatheter arterial chemoembolization; SBRT – stereotactic body radiation therapy.

Таблица 3. Характеристика режимов лучевой терапии

Table 3. Characteristics of radiotherapy regimens

№ No.	Авторы Authors	Технология лучевой терапии Type of radiotherapy	Суммарная очаговая доза, число фракций Total focal dose, number of fractions	Количество облученных метастазов в печени Number of irradiated liver metastases	Токсичность Toxicity
1	Hoyer et al.	SBRT	45 Гр в 1 фр. 45 Gy in 1 fraction	1–6	RILD 2,7 % RILD 2.7 %
2	Stintzing et al., 2013	Cyberknife	24 Гр в 1 фр. 24 Gy in 1 fraction	1–2	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
3	Ahmed et al.	SBRT	45 Гр, 3 фр. 45 Gy in 3 fractions	1–5	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
4	Berber et al.	Cyberknife	41 Гр, 3 фр. 41 Gy in 3 fractions	1–6	Гастроинтестинальная токсичность ≥III ст. 6 % Grade ≥III gastrointestinal toxicity 6 %
5	Chang et al.	Cyberknife	18–60 Гр (1–3 фр.), медиана 42 Гр 18–60 Gy (1–3 fractions), median 42 Gy	1–4	Гастроинтестинальная токсичность ≥III ст. 3 % Grade ≥III gastrointestinal toxicity 3 %
6	Doi et al.	SBRT	56 Гр (45–72 Гр), 8 фр. 56 Gy (45–72 Gy), 8 fractions	1–4	Гастроинтестинальная токсичность ≥III ст. 4 % Grade ≥III gastrointestinal toxicity 4 %

Окончание табл. 3
End of table 3

№ No.	Авторы Authors	Технология лучевой терапии Type of radiotherapy	Суммарная очаговая доза, число фракций Total focal dose, number of fractions	Количество облученных метастазов в печени Number of irradiated liver metastases	Токсичность Toxicity
7	Vernaleone et al.	Cyberknife	37,5 Гр в 3 фр. 37.5 Gy in 3 fractions	1–3	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
8	Scorsetti et al.	SBRT	75 Гр в 3 фр. 75 Gy in 3 fractions	1–3	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
9	Van der Pool et al.	LINAC	37,5–45 Гр в 3 фр. 37.5–45 Gy in 3 fractions	1–3	RILD III ст. 10 % Grade III RILD 10 %
10	Lee et al.	SBRT	27,7–60 Гр в 6 фр. 27.7–60 Gy in 6 fractions	1–8	Гастроинтестинальная токсичность ≥III ст. 10 % Grade ≥III gastrointestinal toxicity 10 %
11	Goodman et al.	SBRT	54 Гр в 3–5 фр. 54 Gy in 3–5 fractions	1–3	Гастроинтестинальная токсичность ≥III ст. 4.9 % Grade ≥III gastrointestinal toxicity 4.9 %
12	Stintzing et al., 2019	Cyberknife	24–26 Гр в 1 фр. 24–26 Gy in 1 fraction	1–3	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
13	Van de Voorde et al.	VMAT	62–150 Гр, 3 фр. 62–150 Gy in 3 fractions	1–3	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
14	Vautravers-Dewas et al.	Cyberknife	40 Гр в 4 фр. 40 Gy in 4 fractions	1–4	Гастроинтестинальная токсичность ≥III ст. 3 % Grade ≥III gastrointestinal toxicity 3 %
15	Kim et al.	SBRT	36–51 Гр, 3 фр. 36–51 Gy in 3 fractions	1–4	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
16	Lui et al.	SBRT	24–60 Гр (1–5 фр.) 24–60 Gy (1–5 fractions)	1–4	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
17	Mendez-Romero et al.	SBRT	1 группа: 37,5 Гр, 3 фр.; 2 группа: 50,25 Гр, 3 фр. Group 1: 37.5 Gy in 3 fractions; Group 2: 50.25 Gy in 3 fractions	1–3	RILD G37,5 % G3 RILD 7.5 %
18	Flamarique et al.	VMAT	60–45 Гр в 3 фр. 60–45 Gy in 3 fractions	1–3	Гастроинтестинальная токсичность III ст. 4,5 % Grade ≥III gastrointestinal toxicity 4.5 %
19	Clerici et al.	SBRT	75 Гр в 3 фр. 75 Gy in 3 fractions	1–3	Токсичности ≥III ст. не было No grade ≥III toxicity
20	D'Avila Leite et al.	SBRT	45 Гр в 3 фр. 45 Gy in 3 fractions	1–8	Нет данных No data

Примечание. RILD – радиационная гепатотоксичность; VMAT – ротационное объемно-модулированное облучение; Cyberknife – роботизированная радиохирургическая система; фр. – фракция облучения; SBRT – стереотаксическая лучевая терапия.

Note. RILD – radiation-induced liver disease; VMAT – volumetric modulated arc therapy; Cyberknife – robotic radiosurgery device; SBRT – stereotactic body radiation therapy.

быть предложены другие виды локального лечения. Одним из таких методов является SBRT.

Результаты наибольшего по объему проспективного международного многоцентрового исследования представлены D'Avila Leite и соавт. в 2019 г. Всего было пролечено 217 больных с 233 метастазами в печени. Следует отметить, что исследование представляет собой международный регистр данных и характеризует-

ся выраженной неоднородностью группы больных ввиду большого разброса по количеству метастатических очагов в печени (1–8 очагов с медианой 1) и по интенсивности лучевой терапии (СОД 16–60 Гр с медианой 45 Гр в 1–5 фракций с медианой 3 фракции).

Результаты нашего анализа согласуются с результатами систематических обзоров и метаанализов,

Таблица 4. Отдаленные результаты лечения

Table 4. Long-term treatment outcomes

№ No.	Авторы Authors	Медиана наблюдения, мес Median follow-up, months	Медиана ОВ Median OS	Однолетняя ОВ, % One-year OS rate, %	2-летняя ОВ, % Two-year OS rate, %	Однолетний ЛК, % One-year LC rate, %	2-летний ЛК, % Two-year LC rate, %
1	Hoyer et al.	52	19,2	67	38	78	Нет данных No data
2	Stintzing et al.	16,8	Не достигнута Not reached	100	76	87	57
3	Ahmed et al.	20,5	Нет данных No data	100	73	9	59
4	Berber et al.	17	Нет данных No data	56	Нет данных No data	60	Нет данных No data
5	Chang et al.	14	13	72	38	62	45
6	Doi et al.	16	45	81,3	67,1	67,2	35,9
7	Vernaleone et al.	11,8	20,1	67,3	44,1	60,4	Нет данных No data
8	Scorsetti et al.	24	29	80	65	95	91
9	Van der Pool et al.	26	34	100	83	100	74
10	Lee et al.	10,8	17,6	63	Нет данных No data	71	Нет данных No data
11	Goodman et al.	33	33,6	95	78	93	88
12	Stintzing et al.	23,3	Нет данных No data	93,6	72	85	80
13	Van de Voorde et al.	21	29	85,4	68,8	100	Нет данных No data
14	Vautravers-Dewas et al.	14.3	17,6	94	58	90	86
15	Kim et al.	12	25	58,3	58,3	77,8	58,3
16	Lui et al.	18	25,2	81	52	86	67
17	Mendez-Romero et al. 1-я группа Mendez-Romero et al. Group 1	26	43	94	81	90	90
17	Mendez-Romero et al. 2-я группа Mendez-Romero et al. Group 2	25	35	95	69	96	74
18	Flamarique et al.	30	25	100	53	85	61
19	Clerici et al.	33	21	87	Нет данных No data	88	Нет данных No data
20	D'Avila Leite et al.	15	27	75	55	75	66

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ЛК – локальный контроль.
Note. LC – local control; OS – overall survival.

проведенных ранее. Так, систематический обзор и метаанализ Petrelli и соавт. (2018) включал 118 исследований и 656 больных. Однолетняя ОВ составила 67 % (95 % доверительный интервал 42,1–92,2), медиана ОВ – 31,5 мес. Показатель однолетнего ЛК составил 67 % (95 % доверительный интервал 43,8–90,2), частота тяжелых осложнений (III степени и выше) – 8,5 %. Исследователями сделан вывод о достаточной эффективности SBRT и необходимости проведения рандомизированных исследований [27].

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, мы не включили многие работы с числом пациентов <10. Также мы не посчитали возможным

проведение метаанализа представленных результатов в связи с высокой гетерогенностью исследований по показателю СОД и медиане прослеженности.

С нашей точки зрения, результаты опубликованных исследований свидетельствуют о безопасности и эффективности SBRT у больных с олигометастатическим поражением печени при колоректальном раке. SBRT может применяться как один из способов локального терапевтического воздействия при тщательном определении показаний, отборе пациентов и применении современных вариантов лучевой терапии. Необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R. 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;42(14):2212–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.04.012.
2. Adam R., De Gramont A., Figueras J. et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012;17:1225–39.
3. Adam R., De Gramont A., Figueras J. et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015;41:729–41.
4. Gold J.S., Are C., Kornprat P. et al. 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* 2008;247:109–17.
5. Nordlinger B., Van Cutsem E., Rougier P. et al. 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* 2007;43:2037–45.
6. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B. 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):e18–e28. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1.
7. Hoyer M., Roed H., Traberg Hansen A. et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006;45(7):823–30. DOI: 10.1080/02841860600904854.
8. Stintzing S., Grothe A., Hendrich S. et al. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic radiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta Oncol* 2013;52(5):971–7. DOI: 10.3109/0284186X.2013.766362.
9. Ahmed K.A., Caudell J.J., El-Haddad G. et al. Radiosensitivity differences between liver metastases based on primary histology suggests implications for clinical outcomes after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(5):1399–404. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.050.
10. Berber B., Ibarra R., Snyder L. et al. Multicentre results of stereotactic body radiotherapy for secondary liver tumours. *HPB (Oxford)* 2013;15(11):851–7. DOI: 10.1111/hpb.12044.
11. Chang D.T., Swaminath A., Kozak M. et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011;117(17):4060–9. DOI: 10.1002/cncr.25997.
12. Doi H., Uemoto K., Suzuki O. et al. Effect of primary tumor location and tumor size on the response to radiotherapy for liver metastases from colorectal cancer. *Oncol Lett* 2017;14(1):453–60. DOI: 10.3892/ol.2017.6167.
13. Vernaleone M., Bonomo P., Di Cataldo V. et al. Robotic stereotactic radiotherapy for liver oligometastases from colorectal cancer: a single-center experience. *Radiol Med* 2019;124(9):870–6. DOI: 10.1007/s11547-019-01042-8.
14. Scorsetti M., Comito T., Tozzi A. et al. 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;141(3):543–53. DOI: 10.1007/s00432-014-1833-x.
15. Van der Pool A.E., Mendez R.A., Wunderink W. et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010;97(3):377–82.
16. Lee M.T., Kim J.J., Dinniwell R. et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1585–91. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.0600.
17. Goodman B.D., Mannina E.M., Althouse S.K. et al. Long-term safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy for hepatic oligometastases. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(2):86–95. DOI: 10.1016/j.prro.2015.10.011.
18. Stintzing S., Einem J.V., Fueweger C. et al. Long-term survival in patients treated with a robotic radiosurgical device for liver metastases. *Cancer Res Treat* 2019; 51(1):187–93. DOI: 10.4143/crt.2017.594.
19. Van De Voorde L., Vanneste B., Houben R. et al. Image-guided stereotactic ablative radiotherapy for the liver: a safe and effective treatment. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(2):249–56. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.10.053.
20. Vautravers-Dewas C., Dewas S., Bonodeau F. et al. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(3):e39–47. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.047.
21. Kim H., Gill B., Beriwal S. et al. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiation therapy compared with radiofrequency ablation for inoperable colorectal liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(4):1175–83. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.045.
22. Liu E., Stenmark M.H., Schipper M.J. et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors. *Transl Oncol* 2013;6(4):442–6. DOI: 10.1593/tlo.12448.
23. Mendez Romero A., de Man R.A. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: From technological evolution to improved

- patient care. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2016;30(4):603–16. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.06.003.
24. Flamarique S., Campo M., Asín G. et al. Stereotactic body radiation therapy for liver metastasis from colorectal cancer: size matters. Clin Transl Oncol 2020;22(12):2350–6. DOI: 10.1007/s12094-020-02375-x.
25. Clerici E., Comito T., Franzese C. et al. Role of stereotactic body radiation therapy in the treatment of liver metastases: clinical results and prognostic factors. Strahlenther Onkol 2020;196(4):325–33. DOI: 10.1007/s00066-019-01524-8.
26. D'Avila Leite P., Gaya S., Lanciano R. et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for colorectal liver metastasis: Clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch Patient Registry. J Clin Oncol 2019;37(15 Suppl):e15040.
27. Petrelli F., Comito T., Barni S. et al. SBRT for CRC liver metastases. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: A systematic review. Radiother Oncol 2018;129(3):427–4. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.06.035.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Москаленко / A.N. Moskalenko: <https://orcid.org/0000-0002-2499-6637>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.