

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАЗАХ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ В ПЕЧЕНИ

¹ Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Городская клиническая
онкологическая больница
№ 1 Департамента
здравоохранения Москвы»
(Москва, Россия)

² Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Национальный
медицинский
исследовательский центр
онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Минздрава РФ
(Москва, Россия)

³ Федеральное
государственное
автономное
образовательное
учреждение высшего
образования «Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова»
Минздрава РФ
(Москва, Россия)

⁴ Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
дополнительного
профессионального
образования «Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования» Минздрава РФ
(Москва, Россия)

⁵ Новокузнецкий
государственный институт
усовершенствования
врачей – филиал РМАНПО
(Новокузнецк, Россия)

А.Н. Москаленко¹, В.К. Лядов^{1,4,5}, М.В. Черных^{2,3}, И.В. Сагайдак^{2,4},
Д.Г. Ищанов², М.Р. Гарипов¹, В.Н. Галкин¹

STEREOTACTIC RADIOTHERAPY VS. SURGERY IN THE TREATMENT OF COLORECTAL CANCER LIVER OLIGOMETASTASES

А.Н. Москаленко¹
Врач-онколог отделения онкологии
№ 4 ГБУЗ «Городская клиническая онко-
логическая больница № 1 Департамента
здравоохранения Москвы».
117152, г. Москва, Загородное шоссе 18А.
OrcidID: 0000-0002-2499-6637

В.К. Лядов^{1,4,5}
Доктор медицинских наук, заведующий
отделением онкологии № 4 ГБУЗ
«Городская клиническая онкологиче-
ская больница №1 Департамента
здравоохранения Москвы», профессор
кафедры онкологии и паллиативной
медицины им. акад. А.И. Савицкого
РМАНПО, профессор кафедры онкологии
и паллиативной медицины им. акад.
А.И. Савицкого РМАНПО, заведующий
кафедрой онкологии Новокузнецкого го-
сударственного института усовершен-
ствования врачей – филиал РМАНПО.
117152, г. Москва, Загородное шоссе 18А.
ORCID: 0000-0002-7281-3591.
SPIN-code: 5385-7889.

М.В. Черных^{2,3}
Кандидат медицинских наук, замести-
тель директора по лечебной работе
НИИ КиЭР ФГБУ «Национальный меди-
цинский исследовательский центр он-
кологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава
России, доцент кафедры онкологии,
радиотерапии и пластической хирур-
гии Сеченовского университета.
115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

И.В. Сагайдак^{2,4}
Доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник ФГБУ
«Национальный медицинский исследо-
вательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России, профессор кафедры онкологии и
паллиативной медицины
им. акад. А.И. Савицкого РМАНПО.
115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

Д.Г. Ищанов²
Врач-онколог ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России.
115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

М.Р. Гарипов¹
врач-онколог ГБУЗ «Городская
клиническая онкологическая больница
№ 1 Департамента здравоохранения
Москвы».
117152, г. Москва, Загородное шоссе 18А.

В.Н. Галкин¹
Доктор медицинских наук, профессор.
Главный врач ГБУЗ «Городская клиниче-
ская онкологическая больница № 1
Департамента
здравоохранения Москвы».
117152, г. Москва, Загородное шоссе 18А.
ORCID: 0000-0002-6619-6179.
SPIN-code: 3148-4843.

A.N. Moskalenko¹
Oncologist of Division of Oncology № 4,
Moscow State Clinical Oncology Hospital No
1 of the Moscow Healthcare Department,
Moscow, Russia.
117152, Moscow, Zagorodnoe road, 18A
ORCID: 0000-0002-2499-6637.

V.K. Lyadov^{1,4,5}
PhD, Head of Division of Oncology № 4,
Moscow State Clinical Oncology Hospital
No1 of the Moscow Healthcare Department,
Moscow, Russia. Associate Professor at the
Chair of Oncology and Palliative Medicine
named after Academician I.A. Savitsky,
Russian Medical Academy of Continuous
Professional Education, Moscow,
Russia. Head of the Chair of Oncology,
Novokuznetsk State Institute for Continuous
Medical Education, Novokuznetsk
117152, Moscow, Zagorodnoe road, 18A.
ORCID: 0000-0002-7281-3591.
SPIN-code: 5385-7889.

M.V. Chernykh^{2,3}

MD N.N. The head of the department of radiotherapy.
Blokbin National Medical Research Center of Oncology,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Moscow, Russia.

(N.N. Blokbin NMRCO). Deputy director of Research Institute
of Clinical and Experimental Radiology in Blokbin National
Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of
the Russian Federation, Moscow, Russia.
(N.N. Blokbin NMRCO).
115478, Moscow, Kasbirscoe shosse, 24.

I.V. Sagaydak^{2,4}

P.H.D. Professor. Leading Researcher of the department of
hepato-pancreatobiliary surgery FSBI N.N. Blokbin National
Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of
the Russian Federation, Moscow, Russia
(N.N. Blokbin NMRCO)
115478, Moscow, Kasbirscoe shosse 24.

D.G. Ichshanov²

Oncologist of the radiology department. N.N. Blokbin National
Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of
the Russian Federation, Moscow, Russia (N.N. Blokbin NMRCO).
115478, Moscow, Kasbirscoe shosse 24.

M.R. Garipov¹

Oncologist of Division of Oncology No4, Moscow State Clinical
Oncology Hospital No1 of the Moscow Healthcare Department,
Moscow, Russia.
117152, Moscow, Zagorodnoe road, 18A.

V.N. Galkin¹

PhD, Professor, Chief Medical Officer of the Moscow State
Clinical Oncology Hospital No1 of the Moscow Healthcare
Department, Moscow, Russia.
117152, Moscow, Zagorodnoe road, 18A.
ORCID: 0000-0002-6619-6179.
SPIN-code: 3148-4843.

Цель

Золотым стандартом лечения резектабельных олигометастазов колоректального рака в печени является сочетание хирургической резекции и химиотерапии. Стереотаксическая лучевая терапия (stereotactic body radiotherapy – SBRT) является одним из возможных методов обеспечения локального контроля для нерезектабельных метастазов. Цель нашего исследования – сравнить результаты SBRT и резекции печени у пациентов с олигометастатическим поражением печени при колоректальном раке.

Методы

Ретроспективно оценены результаты лечения 62 пациентов в группе SBRT и 83 пациентов в группе хирургии. Были оценены двухгодичный локальный контроль (ЛК), двухгодичная общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота осложнений и токсичность в группах хирургического и лучевого лечения.

Результаты

В группе SBRT не было тяжелых радиационно-индуцированных осложнений, у 6 (9,5%) пациентов развилась токсичность I степени. В группе хирургии осложнения развились у 15 (18%) пациентов, отмечен 1 летальный исход. Медиана наблюдения составила 24,6 месяца в группе лучевой терапии и 22,8 месяца в группе хирургического лечения ($p > 0,05$). Двухлетний ЛК составил 62% в группе SBRT и 80% в группе хирургии ($p = 0,019$), а двухлетняя ОВ составила 69,5% в группе SBRT и 84,7% в группе хирургии ($p = 0,03$). Средняя доза облучения составила 54 Гр. Доза ≥ 51 Гр установлена как значимый фактор улучшения ЛК.

Вывод

SBRT является безопасным и эффективным методом обеспечения ЛК олигометастазов колоректального рака в печени. Высокодозная SBRT в режиме гипофракционирования у отобранных пациентов с метастазами колоректального рака в печени сопоставимы с точки зрения обеспечения ЛК с хирургическим вмешательством. Необходимы дальнейшие исследования для индивидуализации показаний к данному методу лечения и оптимизации его методики.

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

Purpose

The gold standard of treatment for resectable colorectal cancer liver oligometastases is a combination of surgery and chemotherapy. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is one of possible methods to provide local control of unresectable liver malignances. The purpose of our study is to compare the results of SBRT and surgery in patients with oligometastatic lesions associated with colorectal cancer.

Methods

The results of treatment of 62 patients in SBRT group and 83 patients in surgery group were retrospective investigated. Morbidity and toxicity in both groups were evaluated. Local control (LC) and overall (OS) within 2 years after treatment were assessed.

Results

There were no severe radiation-induced morbidity in the SBRT group, only 9,5% of patients developed grade 1 toxicity. In the surgery group complication rate was 18%, 1 lethal outcome was noted. The median follow-up was 24.6 months in the radiotherapy group and 22.8 months in the surgery group ($p > 0,05$). 2 year LC rates was 62% in the SBRT group and 80% in the surgery group ($p = 0,019$), and the 2-year OS was 69.5% in the SBRT group and 84.7% in the surgery group ($p = 0,03$). The median mean dose was 54 Gy. Dose ≥ 51 Gy, was a significant factor of improved local control.

Conclusion

SBRT is a safe and effective method of providing local control of colorectal cancer liver oligometastases. High-dose SBRT in hypofractionation regimen in selected patients with colorectal liver oligometastases comparable in terms of local control with surgery. Further studies are required to individualize the indications for this treatment method and optimize its methodology.

Key words: Stereotactic radiation therapy, colorectal cancer, oligometastatic liver disease, hepatic resection.

Введение

Согласно данным Globocan, в мировой структуре онкологических заболеваний колоректальный рак занимает III место (10,1%) по заболеваемости и II (9,4%) по смертности у обоих полов. В 2020 г. заболело более 1,8 млн человек и было отмечено более 800 тысяч летальных исходов [1]. Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза выявляют у 20–50% пациентов [2, 3]. Наиболее часто метастазы локализуются в печени, реже наблюдаются поражение легких и карциноматоз брюшины [4, 5].

Учитывая особенности течения заболевания у пациентов с единичными отдаленными метастазами, Европейское общество лучевой терапии и онкологии (ESTRO) и Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) в 2020 г. предложили классификацию олигометастазов [6], согласно которой наличие не более 5 метастатических очагов в одном или нескольких органах свидетельствует о факте олигометастатического процесса. В таких случаях применение комбинированного подхода к лечению, сочетающего обеспечение локального контроля метастазов и проведение системной лекарственной терапии, позволяет увеличить общую выживаемость больных [7].

Радикальная резекция печени в сочетании с системным противоопухолевым лечением позволяет достичь 5-летней общей выживаемости более чем у 40% пациентов с олигометастатическим процессом [8] и даже 71% при наличии солитарного метастаза рака толстой кишки в печени [9]. В то же время проведение резекции печени возможно лишь у 10–25% пациентов, что обусловлено анатомическими особенностями расположения очагов, функциональным состоянием паренхимы печени, соматическим статусом пациентов [4, 7, 10]. 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 (SBRT).

Цель нашего исследования – оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургии и SBRT при раке толстой кишки с олигометастатическим поражением печени.

Материалы и методы

В группу SBRT было включено 62 пациента с олигометастазами колоректального рака в печени, которым проводилась стереотаксическая лучевая

терапия на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (n=41) и клиники ПЭТ-Технолоджи в Подольске (n=21) в 2018–2020 гг. Группу хирургического лечения составили 83 пациента с олигометастазами колоректального рака в печени, подвергшиеся резекции печени различного объема на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (n=63) и ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» (n=20) в 2019–2020 гг.

Критериями включения в данное ретроспективное исследование были: наличие 1–5 метастазов колоректального рака в печени, отсутствие неконтролируемых внепеченочных проявлений болезни, функциональный статус 0–2 по шкале ECOG, возраст пациентов не менее 18 лет и письменное оформленное информированное согласие.

Все больные, которым проводилась SBRT, были предварительно обсуждены на междисциплинарном консилиуме и признаны неоперабельными в силу малого объема остатка печени после проведенного ранее оперативного лечения (n=41), особенностей расположения метастатических очагов (n=15), сопутствующей патологии (n=6). Пациентам, соответствовавшим критериям резектабельности и операбельности, было предложено проведение оперативного лечения в объеме резекций печени различного объема.

Клинико-эпидемиологические характеристики групп исследования приведены в таблице 1.

Группы были сопоставимы по возрасту и полу, значениям T и N первичной опухоли, времени выявления метастазов в печени и частоте мутаций в генах семейства RAS (KRAS, NRAS). В то же время отмечались статистически значимые различия по соматическому статусу пациентов, числу метастазов, количеству проведенных линий ПХТ, размерам метастатических очагов, предшествовавшему локальному воздействию на метастатические очаги и наличию контролируемых внепеченочных проявлений болезни.

Так, в группе SBRT у 27 (45%) пациентов были выявлены солитарные метастазы, остальные больные имели от 2 до 4 очагов в печени. Внепеченочные контролируемые метастазы наблюдались у 17 (28,8%) пациентов: 13 – единичные очаги в легких, резецированные ранее либо в состоянии стабилизации на фоне проведения полихимиотерапии (ПХТ) и/или SBRT; 3 – поражение солитарного забрюшинного лимфатического узла, контролируемое с помощью SBRT; 1 – солитарный метастаз в тело 5 поясничного

Таблица 1.

Характеристика исследуемых групп

Показатель	SBRT (n=62)	Хирургия (n=83)	p-value
Пол: м/ж (%)	30/32 (48,4/51,6)	40/43 (48,2/51,8)	1
ECOG, n (%)			
0	4 (6,5%)	24 (28,9%)	0,001
1	49 (79%)	54 (65,1%)	
2	9 (14,5%)	5 (6%)	
Возраст, лет (ср.±ст.отклонение)	61,6±12,3	60,8±10,6	0,558
Число линий ПХТ, n (%)			
0	0 (0%)	12 (14,4%)	<0,001
1	18 (29%)	57 (68,7%)	
2	22 (35,5%)	11 (13,3%)	
3	18 (29%)	3 (3,6%)	
4	4 (6,5%)	0 (0%)	
Степень дифференцировки первичной опухоли, n (%)			
1	8 (12,9%)	17 (20,5%)	0,508
2	50 (80,6%)	61 (73,5%)	
3	4 (6,5%)	5 (6%)	
Значение Т первичной опухоли, n (%)			
1	0 (0%)	1 (1,2%)	0,928
2	5 (8,1%)	8 (9,6%)	
3	34 (54,8%)	47 (56,6%)	
4	23 (37,1%)	27 (32,5%)	
Значение N первичной опухоли, n (%)			
0	20 (32,3%)	38 (45,8%)	0,205
1	24 (38,7%)	29 (34,9%)	
2	18 (29%)	16 (19,3%)	
Наличие RAS мутации (%)	39 (71%)	52 (68%)	0,707
Число метастазов, n (%)			0,001
1	29 (46,8%)	35 (42,2%)	
2	22 (35,5%)	17 (20,5%)	
3	10 (16,1%)	14 (16,9%)	
4-5	1 (1,6%)	17 (20,4%)	
Максимальный размер метастаза, см	2,5±1,3	3,4±2,0	0,007
Предшествовавшее локальное лечение, n (%)	47 (75,8%)	11 (13,2%)	<0,001
Внепеченочные очаги, n (%)	18 (29%)	6 (7,2%)	<0,001
Синхронные метастазы, n (%)	38 (61,3%)	48 (57,8%)	0,734

позвонка, на который проведена SBRT. У всех пациентов с синхронными метастазами первичная опухоль была удалена до начала лечения метастазов. В группе хирургического лечения внепеченочные очаги выявлялись существенно реже. У 6 (7,2%) пациентов отмечались единичные метастазы в легкие, которые были удалены хирургическим путем.

Также методика SBRT применялась у пациентов, получивших существенно больше линий лекарственной терапии. Кроме того, только у 15 (24,2%) больных SBRT стала первым методом локального воздействия на метастазы, в то время как в группе хирургии повторно оперированы на печени 11 (13,2%) пациентов. В то же время в группе хирургии было достоверно больше пациентов с 4–5 метастатическими очагами и больше их средний размер ($p=0,006$). Таким образом, в нашем исследовании пациенты в группе SBRT были гораздо сильнее предпочтены в сравнении с группой хирургии и имели достоверно более короткий безрецидивный период. В группе лучевой терапии среднее время до последнего прогрессирования составило 8,2 мес. и 16,4 мес. в группе хирургии, что косвенно может характеризовать агрессивность течения опухолевого процесса.

Использованные методики

Всем больным, включенным в исследования, проводили КТ-разметку и волюмометрию печени. Разовая и суммарная очаговая доза (СОД) определялись лечащим врачом. Стереотаксическая лучевая терапия проводилась в режиме гипофракционирования в среднем в 3 фракции. СОД составляла от 40 до 60 Гр в 3 фракции с медианой 54 Гр. В условиях радиологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина SBRT проводилась на ускорителе Clinac 2300iX; для достижения прецизионности терапии процедура выполнялась с задержкой дыхания на вдохе. В условиях клиники ПЭТ-Технолоджи в г. Подольск, в отличие от вышеописанной методики, применялись линейный ускоритель Clinac 6280 iX и брюшной пресс, нивелировавший дыхательные движения.

В связи с данными методическими различиями 41 (67%) пациент получил СОД ≥ 51 Гр в 3 фракции с разовой очаговой дозой ≥ 17 Гр, еще у 21 (33%) пациента СОД составила ≤ 50 Гр в 5 фр. с разовой очаговой дозой ≤ 10 Гр.

В группе оперированных пациентов атипичные резекции выполнены у 48 (57,8%) больных, реже проводились обширные резекции (22–26,5%) и анатомические сегментэктомии (13–15,7%). Лапароскопическим доступом была выполнена 21 операция (25%).

Конечные точки и методики оценки

Конечные точки исследования: частота осложнений, постлучевая токсичность, локальный контроль, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования.

Все пациенты в группе SBRT получили ПХТ в полном объеме до проведения лучевой терапии, и, соответственно, отправлялись на динамическое наблюдение по завершении локальной терапии. Пациентам в группе хирургического лечения, не получившим ПХТ, после проведения резекции печени проводилось лекарственное лечение по соответствующей схеме. Всем пациентам в данных группах проводилось МСКТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием 1 раз в 3 мес. Локальный контроль оценивался согласно критериям EORTC-RECIST 1.1 [11].

Токсичность оценивалась согласно общим терминологическим критериям для нежелательных явлений (CTCAE) 5,0 [12]. Тяжесть послеоперационных осложнений оценивались согласно критериям Dindo-Clavien [13].

При отсутствии прогрессирования продолжалось динамическое наблюдение, при прогрессировании пациент повторно рассматривался на мультидисциплинарном консилиуме. Часть больных при олигопрогрессировании повторно рассматривались как кандидаты для локального воздействия, остальным проводилось лекарственное лечение.

Сравнение категориальных признаков проводили с помощью двустороннего точного теста Фишера, количественных – с помощью критерия Манна – Уитни. Оценка ЛК, ОВ и ВВП в группах пациентов была проведена методом Каплана-Майера. Для анализа влияния клинических факторов на ЛК, ОВ и ВВП использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

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

Результаты

В группе лучевой терапии наблюдалась токсичность I степени по CTCAE 5.0, проявлявшаяся в виде тошноты, диареи и общего недомогания у 6 (9,5%) больных. Случаев радиоиндуцированной гепатотоксичности не было выявлено.

В группе хирургии отмечен 1 летальный исход: на 23 сутки после расширенной левосторонней гемигепатэктомии больная умерла от аррозионного кровотечения из правой печеночной вены. Частота осложнений составила 18%: преобладали внутрибрюшные жидкостные скопления, потребовавшие чрескожного дренирования у 12 (14%) больных. Средняя кровопотеря составила 442 ± 30 мл.

Резекция R1, по данным гистологического исследования, была выполнена у 6 (7,2%) больных; при этом за время наблюдения локальный рецидив отмечен у 2 из них.

Медиана наблюдения составила 24,6 мес. в группе лучевой терапии и 22,8 мес. в группе хирургии (различия статистически не значимы). Анализ методом

Каплана-Майера показал лучшие показатели ОВ в группе хирургического лечения по сравнению с SBRT, $p = 0,03$ (Рис. 1). Медиана ОВ в группе SBRT составила 30,7 мес., в группе хирургии на данный момент не достигнута. ЛК в группе хирургического лечения также был достоверно выше, $p=0,19$ (Рисунок 2А). Однако при включении в анализ только пациентов из группы SBRT, получивших СОД ≥ 51 Гр, различия по ЛК между хирургией и SBRT утратили статистическую значимость, $p=0,31$ (Рис. 2Б).

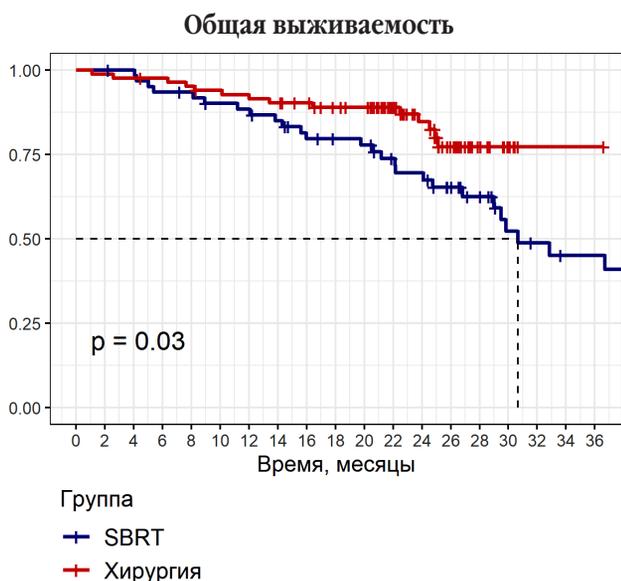


Рис. 1. Общая выживаемость в группах SBRT и хирургического лечения

Отдаленные результаты лечения представлены в таблице 2. Дополнительно представлены данные по канцер-специфической выживаемости, поскольку за время наблюдения в группе хирургии умерло от коронавирусной инфекции (COVID-19) 7 пациентов и в группе лучевой терапии – двое.

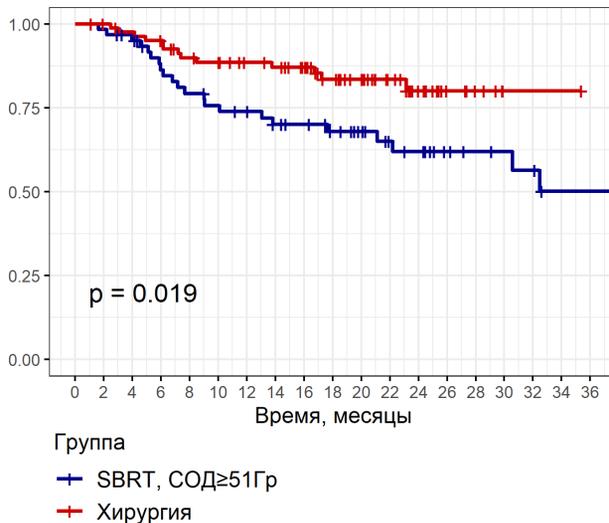
В однофакторном регрессионном анализе для обеих групп с использованием модели пропорциональных рисков Кокса (таблица 3) из включенных в исследование клинических параметров статистически значимое влияние на ЛК показали: метод обеспечения ЛК, N-статус первичной опухоли, число проведенных линий ПХТ; на ОВ: метод обеспечения ЛК и N-статус первичной опухоли.

Далее был выполнен многофакторный анализ с пошаговым отбором предикторов. Независимыми предикторами более высокого показателя ЛК стали хирургический метод лечения и размер метастаза/ов < 3 см (рис. 3). Предикторами же более высокой ОВ были: хирургический метод лечения, размер метастазов < 3 см, отсутствие RAS-мутации.

Обсуждение

Комбинированное лечение, включающее резекцию печени и лекарственное воздействие, является

Локальный контроль



Локальный контроль

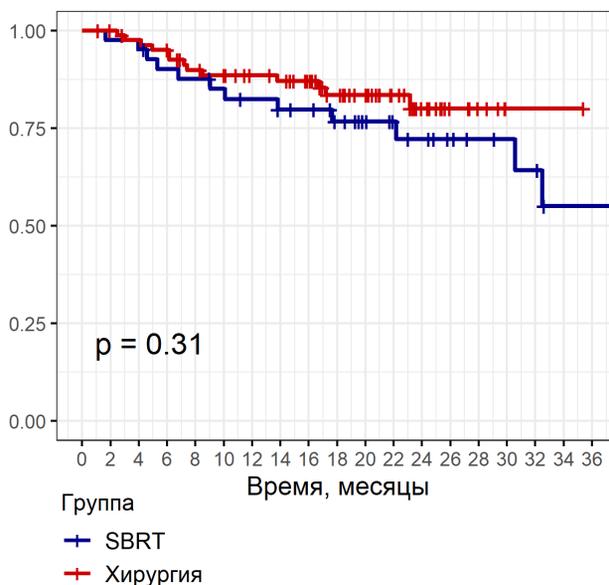


Рис. 2. Показатели локального контроля после SBRT и хирургического лечения. А. Общая группа пациентов. Б. Подгруппа СОД ≥ 51 Гр

наиболее эффективным подходом для больных с резектабельными и потенциально резектабельными метастазами рака толстой кишки в печени [8, 14, 15].

По данным исследования Aloia и соавт., включавшем 150 пациентов, хирургическая резекция печени по поводу солитарных метастазов способна обеспечить 5-летние показатели ОВ 71% и ЛК 92% [9]. Однако по результатам крупного исследования Rees и соавт. [16], включавшего 929 пациентов с преимущественно множественным метастатическим поражением, 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость составила лишь 36%.

При этом важно понимать, что отказ от локальных методов лечения или невозможность их применения даже при множественных метастазах приводит к резкому ухудшению показателей ОВ. Это было наглядно

Таблица 2.

Отдаленные результаты		
	Одногодичные показатели (95% ДИ)	Двухгодичные показатели (95% ДИ)
Уровень локального контроля		
SBRT	73,8% (63,3–86,2%)	62% (49,7–77,3%)
Хирургия	88,5% (81,8–95,9%)	80% (70–91,4%)
Общая выживаемость		
SBRT	88,4% (80,7–96,9%)	69,5% (58,3–83%)
Хирургия	91,5% (85,6–97,7%)	84,7% (76,5–93,8%)
Выживаемость без прогрессирования		
SBRT	28,5% (19,1–42,4%)	9,6% (4,3–21,2%)
Хирургия	48,9% (39–61,4%)	17,1% (9,4–31,1%)
Канцер-специфическая выживаемость		
SBRT	91,4% (84,5–98,9%)	72% (60,6–85,2%)
Хирургия	97,3% (93,7–100%)	86,1% (70,9–99,2%)

Таблица 3.

Результаты однофакторного регрессионного анализа для ЛК

	ЛК			Канцер-специфическая ОВ			Выживаемость без прогрессирования		
	HR	95CI	p	HR	95CI	p	HR	95CI	p
Метод лечения (Хирургия vs. SBRT)	0,44	0,22– 0,89	0,0224	0,31	0,14– 0,71	0,00567	0,6	0,42– 0,86	0,00592
Пол (муж vs. жен)	1,29	0,66– 2,51	0,456	1,74	0,86– 3,53	0,125	0,79	0,55– 1,14	0,205
Возраст	0,99	0,97– 1,02	0,708	1,03	1–1,06	0,0896	0,99	0,98– 1,01	0,513
Значение Т первичной опухоли	1,07	0,63– 1,81	0,812	0,81	0,47– 1,39	0,449	0,95	0,7–1,31	0,77
Значение N первичной опухоли (1–2 vs. 0)	3,1	1,35–7,1	0,00746	2,44	1,09– 5,43	0,0295	2,3	1,56– 3,39	0,0000231
Синхронные мтс. (vs. метастазы)	1,85	0,89– 3,86	0,0997	1,21	0,59– 2,47	0,604	1,32	0,91– 1,92	0,145
Внепеченочные мтс.	1,12	0,49– 2,58	0,788	1,06	0,45– 2,46	0,9	1,16	0,72– 1,86	0,546
Число линий ПХТ	1,46	1,05– 2,03	0,0226	1,26	0,87– 1,83	0,216	1,34	1,12–1,6	0,00146
Предшествовавшие операции	1,5	0,77– 2,93	0,23	1,59	0,78– 3,21	0,199	1,83	1,27– 2,64	0,00125
Число мтс.	0,98	0,73–1,3	0,875	1,22	0,93– 1,6	0,156	1,16	1,02– 1,34	0,0295
Мутации RAS	1,44	0,7–2,98	0,321	1,83	0,88– 3,77	0,104	1,26	0,84– 1,89	0,272
Размер метастазов >3 см	1,34	0,68– 2,62	0,395	1,69	0,84– 3,39	0,138	0,93	0,64– 1,35	0,687
Дифференцировка опухоли (Grade)	0,8	0,42– 1,56	0,519	0,52	0,26– 1,01	0,0543	0,88	0,61– 1,28	0,498

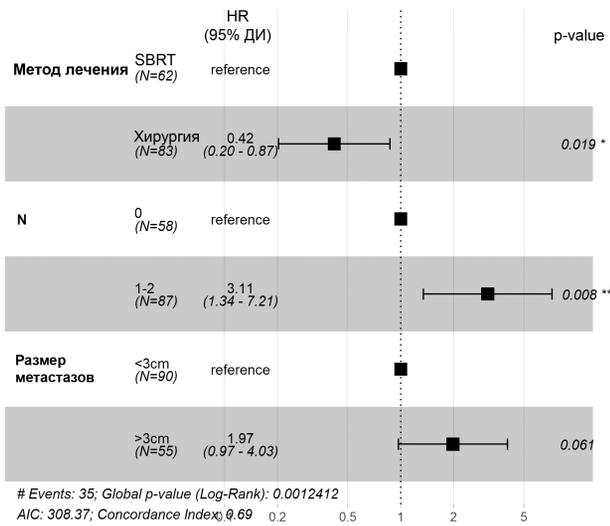


Рис. 3. Независимые предикторы показателя ЛК

продемонстрировано в исследовании EORTC-CLOCC, где 8-летняя ОВ составила 35,9% в группе комбинированного лечения (радиочастотная абляция или резекция + химиотерапия) и 8,9% в группе лекарственной терапии [17].

Нам удалось найти единственное исследование, в котором напрямую сравнивались результаты SBRT и резекции печени у больных с олигометастатическим поражением печени при раке толстой кишки. Исследование J. Roman и соавт. [18] включало 90 больных, которые имели от 1 до 5 метастазов колоректального рака и были разделены на группы хирургии (n=55) и лучевой терапии (n=45). Исследование показало отсутствие различий в однолетней ОВ в группе SBRT (86,1%) и хирургии (88,7%), а также преимущество последней при более длительном сроке наблюдения с показателями трехлетней ОВ 21,2% против 60,9%. Схожие тенденции отмечены и в нашем исследовании.

Учитывая дефицит исследований, посвященных сравнению резекции печени и SBRT, мы сочли целесообразным рассмотреть результаты сравнения радиочастотной абляции (РЧА) и хирургии. Согласно результатам метаанализа Meijerink и соавт. [19], который обобщил в 2018 г. результаты 5 исследований, включавших пациентов с солитарными метастазами колоректального рака в печени, РЧА ассоциировалась с менее благоприятным исходом (HR=1,77; 95% ДИ 1,18–2,65), однако у специально отобранной категории больных с небольшими метастатическими очагами в печени при достижении A0 статуса показатели выживаемости могли быть сопоставимы с результатами хирургии.

Сравнение эффективности SBRT и РЧА в отношении злокачественных новообразований печени проведено в метаанализе Lee и соавт., который был опубликован в 2020 г. и включил 11 исследований и 2238 пациентов [20]. Эффективность данных методик у больных гепатоцеллюлярным раком была сопоставима, однако при метастатических опухолях пре-

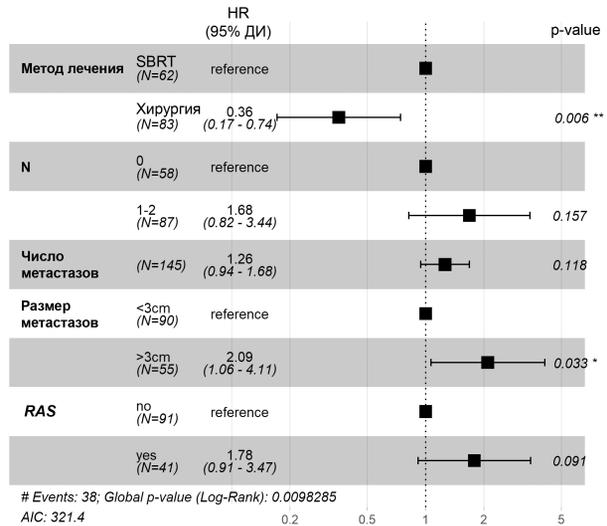


Рис. 4. Независимые предикторы показателя ОВ

имущество по показателю ЛК в течение 2 лет имела SBRT (83,6% против 60,0%, p<0,001) [20]. Метаанализ Petrelli и соавт. [21] от 2018 г. включает 18 исследований и 656 больных, которым проводилась SBRT по поводу олигометастазов рака толстой кишки в печени. Показатель однолетней ОВ составил 67% (95% CI, 42,1–92,2), медиана ОВ – 31,5 месяцев. Показатель однолетнего ЛК составил 67% (95% CI, 43,8–90,2). Частота осложнений по CTCAEG≥3 – 8,5%. Следует отметить, что в данный метаанализ был включен ряд небольших по объему исследований, проводившихся на заре становления метода, что, без сомнения, повлияло на итоговые показатели.

Мы связываем относительно невысокие показатели двухгодичного ЛК в нашем исследовании с тем обстоятельством, что в нашей когорте подавляющее большинство пациентов (75,8%) ранее перенесло обширные вмешательства на печени либо иной метод локального воздействия. В зарубежных исследованиях таких пациентов насчитывалось от 10 до 60% [21]. Не менее важным представляется то обстоятельство, что каждый пациент из нашей группы SBRT получил как минимум 1 линию ПХТ, в то время как по данным крупного британо-американского исследования D'Avila Leite и соавт. [22], ПХТ до начала лучевой терапии получили лишь 77% пациентов.

Подчеркнем и неоднородность группы SBRT по СОД и числу фракций, что было обусловлено тем, что данная методика в лечебных учреждениях переживала период становления, прежде чем перейти к устойчивому развитию. Нами, вслед за другими исследователями, при анализе данных было установлено, что применение СОД ≥ 51 Гр позволяет обеспечить более высокий показатель ЛК за опухолью, хотя показатели ОВ и ВБП остаются значимо более высокими в группе хирургии. Clerici E. и соавт. [23] в 2020 г. применяли СОД 75 Гр в 3 фракции у 104 больных с 1-3 метастазами колоректального рака в печени

и достигли показателя одногодичной ОВ 87% и ЛК 88%. Для сравнения можно привести результаты уже упоминавшегося исследования D'Avila Leite и соавт. [22], которые в 2019 г. представили результаты лечения 217 больных с 233 метастазами в печени. В исследовании был представлен большой диапазон числа метастатических очагов в печени (1–8 с медианой 1) и интенсивности лучевой терапии (СОД 16–60 Гр с медианой 45 Гр в 1–5 фракций). При этом показатели одногодичного ЛК и ОВ составили 75% при медиане общей выживаемости 27 мес.

Следует также отметить различия по частоте внепеченочных метастазов между группами SBRT (29%) и хирургии (7,2%). Само по себе наличие стабильных внепеченочных проявлений болезни не противоречит концепции олигометастатического поражения и не является противопоказанием для проведения локального лечения. Более того, возможность применения SBRT при любой локализации метастазов является важным преимуществом данной методики.

К важнейшим недостаткам нашего исследования относится невозможность проведения адекватного сравнения отдаленных результатов лечения в изученных группах из-за их несопоставимости. В то же время, с нашей точки зрения, представленный анализ показаний к назначению SBRT и выживаемости пациентов не только интересен, но и совершенно необходим, поскольку в реальной онкологической

практике клиницисты нередко вынуждены принимать решения по лечению конкретного пациента при отсутствии данных масштабных контролируемых исследований. Вероятно, постепенное накопление опыта проведения SBRT рано или поздно позволит провести сравнительный анализ с сопоставимой по характеристикам когортой хирургических пациентов.

Однако, несмотря на обнадеживающие результаты применения стереотаксической лучевой терапии, существенные различия в клинических особенностях групп, которым проводилось хирургическое лечение и SBRT не позволяют говорить о целесообразности применения SBRT при резектабельных метастазах.

Заключение

Стереотаксическая лучевая терапия – безопасный и достаточно эффективный метод обеспечения локального контроля за олигометастатическим поражением печени при раке толстой кишки в рамках комбинированной терапии. Высокодозная SBRT в режиме гипофракционирования при нерезектабельных олигометастазах может быть сравнима по показателю ЛК с хирургией. С нашей точки зрения, сочетание эффективности и неинвазивного характера данной технологии делают ее применение особенно оправданным у пациентов с недостаточным резервом печеночной паренхимы для проведения хирургического лечения.

Список литературы

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., 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. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249.
2. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R., Köhne C.H., Pozzo C., Poston G., Ychou M., Rougier P. European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases // *Eur J Cancer.* – 2006. – Sep. – Vol. 42, № 14. – P. 2212–21.
3. Adam R., De Gramont A., Figueras J., Guthrie A., Kokudo N., Kunslinger F., Loyer E., Poston G., Rougier P., Rubbia-Brandt L., Sobrero A., Tabernero J., Teh C., Van Cutsem E. Jean-Nicolas Vauthey of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus // *Oncologist.* – 2012. – Vol. 17, № 10. – P. 1225–39.
4. Adam R., de Gramont A., Figueras J., Kokudo N., Kunslinger F., Loyer E., Poston G., Rougier P., Rubbia-Brandt L., Sobrero A., Teh C., Tejpar S., Van Cutsem E., Vauthey J.N., Pahlman L. Of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus // *Cancer Treat Rev.* – 2015. – Nov. – Vol. 41, № 9. P. 729–41.
5. Gold J.S., Are C., Kornprat P., Jarnagin W.R., Gönen M., Fong Y., DeMatteo R.P., Blumgart L.H., D'Angelica M. 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. – Jan. – Vol. 247, № 1. – P. 109–17.
6. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B., Collette L., Dekker A., deSouza N.M., Dingemans A.C., Fournier B., Hurkmans C., Lecouvet F.E., Meattini I., Méndez Romero A., Ricardi U., Russell N.S., Schanne D.H., Scorsetti M., Tombal B., Verellen D., Verfaillie C., Ost P. 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. – Vol. 21, № 1. – P. e18–e28.
7. Nordlinger B., Van Cutsem E., Rougier P., Köhne C.H., Ychou M., Sobrero A., Adam R., Arvidsson D., Carrato A., Georgoulas V., Giuliani F., Glimelius B., Golling M., Gruenberger T., Tabernero J., Wasan H., Poston G. European Colorectal Metastases Treatment Group. 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. – Sep. – Vol. 43, № 14. – P. 2037–45.

8. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C., Debdashti F., Siegel B.A., Strasberg S.M. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET) // *Ann Surg.* – 2004. – Sep. – Vol. 240, № 3. – P. 438–47; discussion 447–50.
9. Aloia T.A., Vauthey J.N., Loyer E.M., Ribero D., Pawlik T.M., Wei S.H., Curley S.A., Zorzi D., Abdalla E.K. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome // *Arch Surg.* – 2006. – May. – Vol. 141, № 5. P. 460–6; discussion 466–7.
10. Ballantyne G.H., Quin J. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer // *Cancer.* – 1993. – Jun 15. – Vol. 71, № 12 (Suppl). – P. 4252–66.
11. Llewelyn R., Rogalski V. Response evaluation criteria in solid tumors. Reference article, Radiopaedia.org. – [Electronic source]. – URL: <https://radiopaedia.org/articles/response-evaluation-criteria-in-solid-tumours>. Accessed at: 19.03.2022.
12. 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. – Vol. 112, № 1. – P. 90–92.
13. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience // *Ann Surg.* – 2009. – Aug. – Vol. 250, № 2. – P. 187–96.
14. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C., Debdashti F., Siegel B.A., Strasberg S.M. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET) // *Ann Surg.* – 2004. – Sep. – Vol. 240, № 3. – P. 438–47; discussion 447–50.
15. Freiland A.A., Dagenborg V.J., Bjørnelv G.M.W., Kazaryan A.M., Kristiansen R., Fagerland M.W., Hausken J., Tønnessen T.I., Abildgaard A., Barkbatov L., Yaqub S., Rosok B.I., Bjørnbeth B.A., Andersen M.H., Flatmark K., Aas E., Edwin B. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial // *Ann Surg.* – 2018. – Feb. – Vol. 267, № 2. – P. 199–207.
16. Rees M., Tekkis P.P., Welsh F.K., O'Rourke T., John T.G. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients // *Ann Surg.* – 2008. – Vol. 247, № 1. – P. 125–135.
17. Ruers T., Van Coevorden F., Punt C.J., Pierie J.E., Borel-Rinkes I., Ledermann J.A., Poston G., Bechstein W., Lentz M.A., Mauer M., Folprecht G., Van Cutsem E., Ducreux M., Nordlinger B. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC); Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und Tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study Group (NCRI CCSG). Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial // *J Natl Cancer Inst.* – 2017. – Sep 1. – Vol. 109, № 9. – P. dxj015.
18. Roman J., Vavra P., Ekrtová T., et al. Comparison of surgical intervention to Cyberknife® radiotherapy in the treatment of liver malignancies // *RozhlChir.* – 2019. – Vol. 98, № 10. – P. 408–413.
19. Meijerink M.R., Puijk R.S., van Tilborg A.A.J.M., Henningsen K.H., Fernandez L.G., Neyt M., Heymans J., Frankema J.S., de Jong K.P., Richel D.J., Prevoo W., Vlayen J. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis // *CardiovascInterventRadiol.* – 2018. – Aug. – Vol. 41, № 8. – P. 1189–1204.
20. Lee J., Shin I.S., Yoon W.S., Koom W.S., Rim C.H. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review // *RadiotherOncol.* – 2020. – Apr. – Vol. 145. – P. 63–70.
21. Petrelli F., Comito T., Barni S., Pancera G., Scorsetti M., Ghidini A. SBRT for CRC liver metastases. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: A systematic review // *RadiotherOncol.* – 2018. – Dec. – Vol. 129, № 3. P. 427–434.
22. Pollyanna D'AvilaLeite, Andrew M. Gaya, Rachelle Marie Lanciano, Jun J. Yang, Oliver Blanck, Robert Urwin, Joanne N. Davis, and Anand Mahadevan. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for colorectal liver metastasis: Clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch Patient Registry // *Journal of Clinical Oncology.* – 2019. – Vol. 37. – P. 15_suppl, e15040-e15040.
23. Clerici E., Comito T., Franzese C., Di Brina L., Tozzi A., Iftode C., Navarria 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 // *Strahlenther Onkol.* – 2020. – Apr. – Vol. 196, № 4. – P. 325–333. English.

References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–249. Doi: 10.3322/caac.21660.
2. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R., et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2006; 42(14): 2212–2221. Doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.012.
3. 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(10): 1225–1239. Doi: 10.1634/theoncologist.2012-0121.
4. 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(9): 729–741. Doi: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006.

5. 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(1): 109-117. Doi: 10.1097/SLA.0b013e3181557e47.
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. 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(14): 2037-2045. Doi: 10.1016/j.ejca.2007.07.017.
8. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C., Debdashti F., Siegel B.A., Strasberg S.M. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg.* 2004; 240(3): 438-450. Doi: 10.1097/01.sla.0000138076.72547.b1.
9. Aloia T.A., Vauthey J.N., Loyer E.M., et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg.* 2006; 141(5): 460-467. Doi: 10.1001/archsurg.141.5.460.
10. Ballantyne G.H., Quim J. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer.* 1993; 71(12 Suppl): 4252-4266. Doi: 10.1002/1097-0142(19930615)71:12+<4252::aid-cnrcr2820711815>3.0.co;2-6.
11. Llewelyn R., Rogalskyi V. Response evaluation criteria in solid tumors. Reference article, Radiopaedia.org. Available at: <https://doi.org/10.53347/rID-19147>. Accessed at: 19.03.2022.
12. Freites-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. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021; 112(1): 90-92. Doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
13. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009; 250(2): 187-196. Doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
14. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C., Debdashti F., Siegel B.A., Strasberg S.M. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg.* 2004; 240(3): 438-450. Doi: 10.1097/01.sla.0000138076.72547.b1.
15. Fretland Å.A., Dagenborg V.J., Bjørnelv G.M.W., et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2018; 267(2): 199-207. Doi: 10.1097/SLA.0000000000002353.
16. Rees M., Tekkis P.P., Welsh F.K., O'Rourke T., John T.G. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008; 247(1): 125-135. Doi: 10.1097/SLA.0b013e31815aa2c2.
17. Ruers T., Van Coevorden F., Punt C.J., et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109(9): djx015. Doi: 10.1093/jnci/djx015.
18. Roman J., Vávra P., Ekrťová T., et al. Comparison of surgical intervention to Cyberknife® radiotherapy in the treatment of liver malignancies. *RozhlChir.* 2019; 98(10): 408-413.
19. Meijerink M.R., Puijk R.S., van Tilborg A.A.J.M., Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CardiovascInterventRadiol.* 2018; 41(8): 1189-1204. Doi: 10.1007/s00270-018-1959-3.
20. Lee J., Shin I.S., Yoon W.S., Koom W.S., Rim C.H. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review. *RadiotherOncol.* 2020; 145: 63-70. Doi: 10.1016/j.radonc.2019.12.004.
21. Petrelli F., Comito T., Barni S., et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: A systematic review. *RadiotherOncol.* 2018; 129(3): 427-434. Doi: 10.1016/j.radonc.2018.06.035.
22. Pollyanna D'AvilaLeite, Andrew M. Gaya, Rachelle Marie Lanciano, Jun J. Yang, Oliver Blanck, Robert Urwin, Joanne N. Davis, and Anand Mahadevan. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for colorectal liver metastasis: Clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch Patient Registry. *JournalofClinicalOncology.* 2019; 37: 15_suppl, e15040-e15040.
23. 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. *StrahlentherOnkol.* 2020; 196(4): 325-333. Doi: 10.1007/s00066-019-01524-8.