

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Москаленко Алексей Николаевич

**«СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ С
ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ»**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Лядов Владимир Константинович

Москва 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	15
1.1 Современные методы локального лечения больных с олигометастазами рака толстой кишки в печени	15
1.1.1 Хирургическое лечение.....	15
1.1.2 Абляционные методики при метастазах рака толстой кишки в печени.....	17
1.1.2.1 Термические абляционные методики при метастазах рака толстой кишки в печени	18
1.1.2.1.1 Радиочастотная абляция.....	18
1.1.2.1.2 Микроволновая абляция.....	19
1.1.2.1.3 Кривоабляция	19
1.1.2.1.4 Лазерная абляция.....	20
1.1.2.1.5 Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия	21
1.1.2.2 Нетермические абляционные методики при метастазах рака толстой кишки в печени	22
1.1.2.2.1 Необратимая электропорация	22
1.1.2.2.2 Химическая абляция.....	22
1.1.2.2.3 Химио- и радиоэмболизация при метастазах рака толстой кишки в печени	23
1.1.3 Применение стереотаксической радиотерапии при метастазах рака толстой кишки в печени.	24
1.1.3.1 Общая информация о методике	24
1.1.3.2 История стереотаксической радиотерапии	25
1.1.3.3 Планирование лечения и укладка пациента	26
1.1.3.4 Результаты применения стереотаксической радиотерапии при метастазах рака толстой кишки в печени	28
1.4 Сравнительный анализ эффективности методов обеспечения локального контроля олигометастазов рака толстой кишки в печени.....	33

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Группы исследования.....	37
2.2 Критерии включения и исключения из исследования	37
2.3 Характеристика пациентов в группе стереотаксической радиотерапии.....	39
2.3 Характеристика больных в группах исследования, отобранных для сравнительного анализа эффективности стереотаксической радиотерапии и хирургического метода лечения при солитарных метастазах рака толстой кишки в печени	47
2.4 Методика проведения стереотаксической радиотерапии	50
2.5 Методика проведения хирургического лечения пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени.....	62
2.6 Конечные точки исследования и методики оценки.....	65
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	67
3.1 Результаты лечения больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени в группе с применением стереотаксической радиотерапии	67
3.1. Оценка постлучевой токсичности стереотаксической радиотерапии у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени	67
3.1.2 Непосредственные результаты применения стереотаксической радиотерапии у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени	68
3.1.3 Отдаленные результаты лечения больных раком толстой кишки с олигометастатическим поражением печени в группе с применением стереотаксической радиотерапии	71
3.4 Сравнительный анализ результатов лечения 51 больного раком толстой кишки с солитарными метастазами в печени после проведения стереотаксической радиотерапии и хирургического метода лечения	102
3.4.1 Непосредственные результаты применения хирургического метода лечения у 34 пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени.....	102
3.4.2 Осложнения хирургического лечения 34 пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени.....	103

3.4.3 Отдаленные результаты применения стереотаксической радиотерапии и резекции печени у пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени	103
3.5 Клинические случаи:.....	109
Клинический случай №1:.....	109
Клинический случай № 2.....	110
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	112
ВЫВОДЫ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	142
ПРИЛОЖЕНИЕ А	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2020 г. раком толстой кишки заболело более 1 млн 800 тысяч человек и было отмечено более 800 тысяч летальных исходов. В мировой структуре онкологической заболеваемости рак толстой кишки занимает 3 место у мужчин, уступая раку легкого и предстательной железы, и 2 место у женщин после рака молочной железы. Частота его развития увеличивается среди более пожилых пациентов, достигая пиковых значений в возрасте 65–75 лет [1].

В России рак толстой кишки занимает 3 место в структуре заболеваемости среди населения обоих полов при среднегодовом темпе прироста около 1,5%. Так, в 2020 г. в нашей стране было выявлено 64280 случаев рака толстой кишки, при этом умерло 39620 больных [2].

Синхронные отдаленные метастазы выявляют приблизительно у каждого четвертого пациента. Более чем у половины пациентов с отдаленными метастазами вторичные очаги локализуются в печени, реже наблюдается поражение легких и брюшины [3,4]. Кроме того, у 30—55% пациентов после удаления первичной опухоли развивается метакронное метастатическое поражение печени [5].

При отсутствии специфического лечения средняя продолжительность жизни больных раком толстой кишки с метастатическим поражением печени составляет от 7 до 12 месяцев с момента установления диагноза [6], в то время как радикальное хирургическое лечение в сочетании с лекарственной терапией позволяет добиться 5-летней выживаемости более чем у половины пациентов. Однако лишь 10-15% пациентов с метастазами в печени являются кандидатами для хирургического лечения на момент выявления вторичного поражения в связи с большой распространенностью заболевания или ослабленным состоянием пациентов [3,7].

Учитывая выраженные различия в характере течения метастатического процесса и прогнозе при широко диссеминированном процессе и единичных

(«олиго-») метастазах, в последние годы активно изучаются возможности индивидуализированного подхода к определению тактики лечения у пациентов с метастазами рака толстой кишки в печени. В частности, у пациентов с олигометастатическим поражением видится перспективным применение такого современного метода обеспечения локального контроля (ЛК) опухоли, как стереотаксическая радиотерапия (СРТ).

Степень разработанности темы исследования

В ряде исследований последних лет продемонстрированы различия в течении злокачественного процесса у пациентов с солитарными и множественными метастазами рака толстой кишки в печени. Так, Figueras и соавт. в 2007 г. [8] представили результаты хирургического лечения 501 пациента, включая 259 больных с множественными либо билобарными метастазами и 73 пациентов с внепеченочными очагами. Исследователи выявили статистически значимые различия показателей 5-летней выживаемости между больными с солитарными и множественными очагами (45 и 34%, соответственно). Наличие 4 и более метастазов оказалось независимым предиктором более низкой выживаемости. Aloia и соавт. [9] изучили результаты 150 резекций печени по поводу солитарных метастазов рака толстой кишки с достижением 5-летней ОВ 71%. В то же время Rees и соавт. [10] при анализе лечения 929 пациентов с преимущественно множественным метастатическим поражением показали, что 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила лишь 36%, то есть практически в 2 раза ниже, чем у пациентов с солитарными метастазами.

У значительного числа больных с метастазами рака толстой кишки в печени радикальное хирургическое лечение не может быть проведено ввиду наличия нерезектабельных метастазов, выраженной сопутствующей патологии, старческого возраста, недостаточного объема остаточной печеночной паренхимы или отказа пациента от хирургического лечения. В подобных ситуациях возможно

применение одного из альтернативных методов локальной деструкции опухоли, включая стереотаксическую радиотерапию.

Низкая радиорезистентность паренхимы печени, и, следовательно, необходимость достижения высокой прецизионности воздействия требуют применения высокоспециализированного оборудования, что обусловило относительно медленное внедрение СРТ метастазов в печени в клиническую практику.

Крупный систематический обзор и мета-анализ результатов лечения 656 больных в рамках 18 исследований, посвященных СРТ олигометастазов рака толстой кишки в печени, проведенный Petrelli и соавт. в 2018 г. [11], продемонстрировал медиану ОВ 31,5 месяцев при 2-летней ОВ 56% (95% ДИ, 36,7–76,2%). Показатель 2-летнего ЛК достиг 59,3% (95% ДИ, 37,2–81,5%). Большинство отобранных для анализа исследований включали больных с 1-5 метастазами размерами до 6 см, при этом СРТ проводилась в 3-5 фракций с разовой дозой (РД) 10-25 Гр до суммарной дозы (СД) 50-75 Гр. В подавляющем большинстве опубликованных работ лучевые повреждения 3 степени по шкале СТСАЕ 5.0 [12] встречались с частотой 0-3% случаев, что свидетельствует о высоком уровне безопасности СРТ метастатических очагов в печени.

Развитие технологий, включая возможность имплантации золотых меток в область опухоли, применение абдоминальной компрессии для снижения подвижности печени при дыхании и/или системы визуального контроля за дыхательными движениями, позволило исследователям добиваться увеличения РД облучения и сокращения числа фракций лучевой терапии. Так, Joо и соавт. в 2017 г. [13] представили результаты лечения 70 больных раком толстой кишки с олигометастатическим поражением печени. Сравнительный анализ показал, что уровень двухгодичного ЛК варьирует в зависимости от биологически эффективной дозы (БЭД) (52%, 83% и 89% для БЭД \leq 80 Гр, 100-112 Гр и \geq 132 Гр, соответственно).

В нашей стране наибольший опыт применения СРТ при метастатическом поражении печени имеется у коллектива отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Под руководством проф. Ткачева С.И. Романовым Д.С. в 2018 г. защищена кандидатская диссертация на тему «Варианты стереотаксической радиотерапии в комплексном лечении больных опухолями различных локализаций с метастатическим поражением печени» [14]. В 2020 г. данный коллектив представил анализ лечения 80 пациентов с метастазами рака толстой кишки в печени, по итогам которого был сделан вывод о благоприятном влиянии увеличения дозы облучения на уровень ЛК [15].

Однако, несмотря на ряд проведенных исследований, в настоящее время не определены четкие показания к использованию СРТ в рамках комплексной терапии метастатического рака толстой кишки, отсутствует единый подход к методике её проведения, не определены предикторы эффективности терапии, не проводился сравнительный анализ эффективности СРТ и хирургического метода лечения. Все вышеизложенное определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени за счет разработки алгоритма применения стереотаксической радиотерапии в рамках комплексного лечения.

Задачи исследования

1. Проанализировать непосредственные и отдаленные результаты СРТ как компонента комплексного лечения рака толстой кишки с олигометастатическим поражением печени.
2. Изучить факторы, влияющие на отдаленные результаты применения СРТ в рамках комплексного лечения рака толстой кишки с олигометастатическим поражением печени.
3. Провести сравнительный анализ эффективности различных вариантов СРТ у больных раком толстой кишки с олигометастатическим поражением печени.

4. Оценить эффективность СРТ и хирургического метода лечения в рамках комплексного лечения рака толстой кишки при наличии солитарного метастаза в печени.

5. Разработать алгоритм применения СРТ как компонента комплексного лечения рака толстой кишки с олигометастатическим поражением печени.

Научная новизна

1. Впервые изучено влияние различных факторов (количество, размер метастазов и объем метастатического поражения, наличие мутаций в генах RAS, суммарная доза облучения, биологически эффективная доза облучения) на уровень локального контроля, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования после стереотаксической радиотерапии олигометастазов рака толстой кишки в печени.

2. Впервые проведен сравнительный анализ эффективности применения стереотаксической радиотерапии и хирургического метода лечения у пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени, получавших не более 2 линий лекарственной терапии.

3. Разработан алгоритм применения стереотаксической радиотерапии как метода локального контроля в рамках комплексного лечения рака толстой кишки с олигометастатическим поражением печени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные новые научные результаты позволят индивидуализировать подход к лечению больных раком толстой кишки с олигометастатическим поражением печени путем внедрения в практику специализированных онкологических учреждений алгоритма отбора больных для проведения стереотаксической радиотерапии на метастатические очаги в рамках комплексного подхода к лечению. Определение в процессе исследования оптимальных значений

дозы облучения, размеров и количества метастатических очагов позволит повысить эффективность применения СРТ у больных раком толстой кишки с олигометастатическим поражением печени.

Методология и методы исследования

Работа проведена как ретро-проспективное открытое контролируемое нерандомизированное многоцентровое клиническое исследование. В данное исследование было включено 97 пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени. Группу лучевой терапии составили 63 пациента, которым проводилась стереотаксическая радиотерапия на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) (n=42) и клиники ООО «ПЭТ-Технолоджи Подольск» (n=21) в 2018-2020 гг. Группу хирургического лечения составили 34 пациента с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени, которым проводилось хирургическое лечение в виде резекции печени различного объема на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (n=21) и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ») (n=13) в 2019-2020 гг.

Размер, количество и локализация метастатических очагов у каждого больного были оценены согласно данным проведенного обследования (компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости). Наличие более 5 метастатических очагов служило критерием невключения в исследование.

Конечные точки исследования: частота осложнений, постлучевая токсичность, ЛК, ОВ, ВБП. После локального воздействия на метастазы пациентам

проводилось динамическое наблюдение онкологом по месту жительства. В качестве методов объективного контроля использовались КТ органов брюшной и грудной полостей с трехфазным контрастированием или МРТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием 1 раз в 3 мес. ЛК оценивался согласно критериям EORTC-RECIST 1.1 [16]. Согласно данной классификации полным ответом опухоли на проведенное лечение считалось полное исчезновение опухолевых очагов, частичным - уменьшение суммы наибольших размеров очагов более чем на 30%. Прогрессирование заболевания в виде локального рецидива опухоли отмечалось при увеличении суммы наибольших размеров опухолевого очага не менее чем на 20 % (и не менее чем на 5 мм) по сравнению с таковыми до применения СРТ. Данное событие для пациентов, перенесших СРТ, расценивалось как нарушение локального контроля. Для пациентов, которым была выполнена хирургическая резекция печени, локальным рецидивом опухоли считалось появление опухолевой ткани в паренхиме печени в области послеоперационного рубца. Появление нового очага в паренхиме печени вне зоны проведенного ранее оперативного вмешательства определялось как отдаленное метастазирование и не расценивалось как нарушение локального контроля опухоли.

Как появление нового опухолевого очага, так и локальный рецидив опухоли в зоне ранее проведенного локального воздействия расценивались как прогрессирование заболевания и учитывались при расчете ВВП. Время до прогрессирования определяли от даты начала лечения до даты выявления прогрессирования.

Срок ОВ в данном исследовании расценивался как время от начала лечения до смерти больного или до даты последнего осмотра врачом.

Для сравнения количественных признаков был использован U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения номинативных и ранговых признаков применяли двусторонний точный тест Фишера.

Оценка ЛК, ОВ, общей канцерспецифической выживаемости (ОВк) и ВВП в группах больных проводилась методом Каплана-Майера. Определяли одно-, двух-

и трехлетние значения, а также медианы по соответствующим параметрам (в случае их достижения). Статистическую значимость различий по ЛК, ОВ и ВБП между группами оценивали с помощью логарифмического рангового критерия (log-rank test).

Для исследования влияния клинических факторов (потенциальных предикторов) на уровень ЛК, ОВ и ВБП была использована модель пропорциональных рисков Кокса. Анализ проводили в две стадии. На первом этапе проводили серию однофакторных регрессионных анализов с определением факторов, оказывающих достоверное влияние на показатели ЛК, ОВк и ВБП. При проведении многофакторного анализа в модель включали те предикторы, которые в однофакторном анализе показали уровень значимости $p < 0,05$ (в случае коррелирующих между собой предикторов включали один из них).

Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Статистическая обработка и визуализация результатов проводилась в программной среде R (версия 4.1.1) с использованием пакетов survival, survminer и ggplot2. Псевдорандомизацию осуществляли с использованием пакета MatchIt по методу ближайшего соседа (“nearest”), показатель “caliper” 0,02. Показатель склонности (Propensity Score) оценивался с помощью логистической регрессии.

Положения, выносимые на защиту

1. В ходе исследования научно обосновано применение СРТ в рамках комплексного лечения больных с олигометастазами рака толстой кишки в печени на основе выявленных факторов прогноза, прежде всего, размера и количества метастазов. Уровень ЛК для всей группы пациентов при трехлетнем сроке наблюдения составил 62,6% (95% ДИ 50,4-77,7): 74,8% (95% ДИ 61,4-91,2) для больных с метастазами размерами ≤ 3 см и 33,5% (95% ДИ 16,6-67,4) при размере очагов > 3 см ($p=0,0011$); 80% при объеме опухолевых очагов ≤ 10 см³ и 42% при их большем объеме ($p=0,0005$); 67,8% при наличии 1-2 очагов и 34,1% при 3 и более метастазах ($p=0,038$).

2. Решена задача поиска оптимального варианта применения СРТ у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени: СД ≥ 51 Гр в 3 фракции (БЭД ≥ 137 Гр) позволяет обеспечить при трехлетнем сроке наблюдения сохранение ЛК у 74% (95% ДИ 60,1 - 90,9) пациентов против 36,8% (95% ДИ 19,5 - 69) при БЭД ≤ 100 Гр ($p=0,001$).

3. Показана перспективность применения СРТ в качестве альтернативы хирургическому лечению у неоперабельных пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени, поскольку показатели ЛК и ОВк при использовании данных методов сопоставимы в течение 3 лет наблюдения: 75% (56,5-99,5) и 70,4% (95% ДИ 54,3-91,3) для ЛК ($p=0,88$); 75% (56,5-99,5) и 62,5% (95% ДИ 43-90,9) для ОВк, соответственно ($p=0,78$)

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов подтверждена достаточным количеством пациентов в группах, использованием современных методов сбора и анализа материала, методами многомерного статистического анализа. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы и клинические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, результатами исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры онкологии и паллиативной медицины им. Академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и отделения радиотерапии, отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 29.06.2023 г.

Основные положения диссертации доложены на следующих конференциях:

- конференция RUSSCO «Опухоли ЖКТ» (15-16 апреля 2022г., г. Москва);
- XXVI Российский онкологический конгресс (15-17 ноября 2022 г., г. Москва);

- VIII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2022» (27 июня по 3 июля 2022г., г. Санкт-Петербург);
- I научно - практическая конференция Молодежного совета ГБУЗ «ГКОБ1 ДЗМ» «Актуальные вопросы современной онкологии» (14 октября 2022г., г. Москва).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликованы 2 печатные работы в изданиях, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация включает в себя введение, основную часть, включающую 4 главы (литературный обзор, описание материалов и методов исследования, двух глав с описанием результатов исследования, обсуждение полученных результатов), выводы, практические рекомендации, список литературы, список использованных сокращений, приложение. Диссертация изложена на 147 страницах печатного текста, иллюстрирована 23 таблицами, 49 рисунками. Список литературы включает 137 источников, из которых 21 отечественный и 116 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные методы локального лечения больных с олигометастазами рака толстой кишки в печени

1.1.1 Хирургическое лечение

В настоящее время оптимальной схемой лечения больных с резектабельными метастазами рака толстой кишки в печени считается сочетание резекции печени и полихимиотерапии (ПХТ) [3,17,18]. Следовательно, все пациенты с потенциально резектабельными метастазами рака толстой кишки в печени рассматриваются как кандидаты для проведения радикального хирургического лечения, а важнейшей задачей проведения ПХТ становится достижение резектабельности очагов в печени в объеме R0 [5].

Многими исследователями, такими как Brudvik и соавт. [19], Wang и соавт. [20], Sasaki и соавт. [21], Imai и соавт. [22], были предложены оценочные системы для прогнозирования отдаленных результатов резекции печени по поводу метастатического рака толстой кишки. Большинство авторов считает размер и количество метастазов основными предиктивными характеристиками для последующего хирургического лечения. Так, в исследовании Aloia и соавт. выполнение резекции печени по поводу солитарных метастазов рака толстой кишки у 150 пациентов позволило добиться показателя 5-летней ОВ 71% и ЛК 92% [9]. Напротив, по данным исследования Rees и соавт. [10], включавшего 929 пациентов с преимущественно множественным метастатическим поражением, 5-летняя ОВ составила лишь 36%. Кроме того, были выявлены дополнительные факторы неблагоприятного прогноза: положительный N-статус первичной опухоли, низкая дифференцировка, наличие внепеченочных метастазов [22].

По данным наиболее крупных исследований хирургическое лечение рака толстой кишки с олигометастатическим поражением печени в сочетании с современной лекарственной терапией позволяет достичь 5-летней ОВ от 39,9 [23]

до 58,5% [20] при 30-дневной летальности около 0,5% [24, 25] и частоте тяжелых осложнений в 25% [22].

Несмотря на то, что наличие внепеченочного поражения всегда свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, при полном удалении всех опухолевых очагов также возможно улучшение ОВ. В исследовании Pulitano и соавт. проанализированы результаты лечения 171 пациента с наличием внепеченочных метастазов. У этих больных была достигнута 5-летняя ОВ 26% [26]. Sawada и соавт. изучили результаты хирургического лечения у 251 больного с олигометастатическим поражением печени и наличием контролируемых внепеченочных метастазов рака толстой кишки. В данной группе 5-летняя ОВ составила 32% [27].

Повторные резекции печени по поводу метастазов рака толстой кишки также могут обеспечить увеличение показателей выживаемости при наличии достаточного объема остаточной паренхимы. В 2019 г. Патютко Ю.И. и соавт. представили отдаленные результаты повторных резекций печени по поводу метастазов рака толстой кишки. Показатель 5-летней ОВ составил 40% среди 70 пациентов с рецидивными солитарными метастазами. Ни один пациент с 2 и более метастазами не прожил 5 лет [28].

В 2021 г. Hellingman и соавт. провели мета-анализ 15 исследований, которые включали 1039 пациентов, подвергшихся повторным резекциям печени на фоне олигопрогрессирования заболевания. Медиана ОВ составила 54 месяца для пациентов с безрецидивным интервалом (БИ) менее полугода, 53 месяца для пациентов с БИ от 7 до 12 месяцев и 60 месяцев для больных с БИ более года [29]. Кроме того, мета-анализ Liang и соавт. (2020 г.), включавший 10 ретроспективных исследований с участием 767 пациентов, подтвердил эффективность повторных лапароскопических резекций печени [30].

В хирургии печени важнейшее внимание уделяется достижению отрицательного края резекции с целью улучшения ЛК и отдаленных результатов лечения [31,32]. Так, в мета-анализе Liu и соавт., включавшем 18 исследований, было показано, что показатель 5-летней ОВ почти в 2 раза выше после R0 резекции

по сравнению с операцией в объеме R1 (ОШ 1.92 (95 % ДИ; 1.57 - 2.36, $p = 0,0001$) [33].

Таким образом, хирургический метод лечения является важнейшим компонентом комбинированной терапии больных при олигометастазах рака толстой кишки. К сожалению, у значительного числа пациентов хирургическое лечение не может быть выполнено в силу сопутствующих заболеваний, старческого возраста, малого объема остаточной печеночной паренхимы, неудобной с хирургической точки зрения локализации метастазов в печени или отказа пациента от хирургического лечения.

1.1.2 Абляционные методики при метастазах рака толстой кишки в печени

Больным, которым по тем или иным причинам невозможно выполнение резекции печени, могут быть предложены альтернативные методики обеспечения ЛК метастазов рака толстой кишки в печени. Данные методики подразделяются на термические и нетермические. К первым относятся радиочастотная и микроволновая абляция (РЧА и МВА), криодеструкция, лазерная абляция (ЛА), высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (ВФУТ). Нетермические методики представлены химической абляцией, необратимой электропорацией (НЭП) и стереотаксической радиотерапией (СРТ). Также в качестве методов локального воздействия на опухоль могут применяться трансартериальные радио-(ТАРЭ) и химиоэмболизация (ТАХЭ).

Абляционные методики уступают по эффективности хирургической резекции ввиду сложности контроля полноценности абляции и соблюдения достаточного клиренса до края абляции [34], однако могут быть использованы у больных, не подпадающих под критерии резектабельности, а также при рецидивных опухолях и дефиците остатка печени [35].

1.1.2.1 Термические абляционные методики при метастазах рака толстой кишки в печени

1.1.2.1.1 Радиочастотная абляция

РЧА - метод локальной деструкции, в основе которого лежит термическое воздействие на клетки опухоли под действием тока высокой частоты (400–500 кГц), доставляемое в опухолевый узел при помощи зонда под контролем ультразвукового исследования (УЗИ), КТ или интраоперационно [36].

Эффективность применения РЧА наглядно продемонстрирована в исследовании EORTC-CLOCC. На фоне медианы наблюдения 9,7 лет, 8-летняя ОВ в группе комбинированного лечения (лекарственная противоопухолевая терапия в сочетании с РЧА) составила 35,9% против 8,9% в группе только лекарственной терапии [37].

По данным мета-анализа Meijerink и соавт. 2018 г., проведенного на основе 48 исследований, было показано преимущество резекции печени по выживаемости, однако у больных с небольшими метастатическими очагами в печени при проведении РЧА отдаленные результаты могут быть сопоставимы с результатами хирургии [38]. В то же время, большинство исследователей сходится во мнении, что эффективность РЧА при размерах метастатического очага более 3 см невысока и частота локального рецидивирования достигает 50% [39-42].

Термическая абляция требует запаса расстояния от очага в пределах 5-10 мм для достижения чистого абляционного края (A0). Расположение опухоли вблизи сосудов диаметром более 3 мм является предиктором высокого (до 48%) риска локального рецидивирования [43]. По данным наиболее крупных исследований, уровень одногодичного ЛК колеблется от 79 до 95% [44-45] с достижением медианы ОВ 24–47 месяцев [46-47].

Частота осложнений при проведении РЧА у пациентов с метастазами рака толстой кишки в печени РЧА составляет от 1,5 до 16% [45,48,49]. Среди специфических осложнений РЧА отмечают образование абсцессов печени,

развитие холецистита и холангита, ожогов кожи, термического повреждения рядом расположенных структур с развитием перфорации полых органов и билиарных стенозов, тромбоза воротной вены, а также образование имплантационных метастазов по ходу раневого канала [50,51].

1.1.2.1.2 Микроволновая абляция

МВА по принципу действия близка к радиочастотной, однако использует волны со значительно более высокими частотами, что обеспечивает диаметр термического воздействия до 2 см и более быстрое нагревание ткани. Это в значительной степени снижает зависимость уровня ЛК от расположенных рядом с очагом воздействия кровеносных сосудов [52].

Мета-анализ 16 исследований, в которых сравнивались результаты МВА и РЧА, проведенный Нуо и соавт. в 2015 г., показал, что МВА и РЧА сопоставимы по таким показателям, как ВБП и ЛК, но у пациентов, перенесших МВА, имелась тенденция к увеличению 5-летней ОВ (ОР 1,64, 95%ДИ 1,15–2,35) [53].

По данным Leung и соавт. применение МВА у 140 пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени привело к достижению медианы ОВ в 57 мес. при одногодичном ЛК 83,1% [54]. Праздников и соавт. сообщили о достижении 3-летней выживаемости у 58,3% у пациентов с метастазами рака толстой кишки в печени после проведения МВА [55].

Размер опухоли более 3 см, множественные метастазы, неконтролируемое внепеченочное поражение были определены как плохие прогностические маркеры для пациентов, которым проводилась РЧА/МВА [48]. Частота и характер осложнений МВА и РЧА схожи [54].

1.1.2.1.3 Криоабляция

Криоабляция исторически является одним из первых методов термального воздействия на опухолевые очаги. Наиболее изучено применение криоабляции при гепатоцеллюлярном раке. По данным проспективного рандомизированного

многоцентрового исследования Wang и соавт., включавшего 180 больных, эффективность РЧА и криоабляции сопоставимы [55], однако аналогичные сравнительные исследования у больных с метастазами рака толстой кишки в печени не проводились.

Littrup и соавт. сообщили о выполнении криоабляции 212 пациентам, 77 из которых имели олигометастазы рака толстой кишки в печени [57]. Средний размер опухолевого очага составил 2,8 см, показатель одногодичного ЛК - 88%. Общее число осложнений составило 5,8%, летальность – 1,2%. Большая часть осложнений и летальных исходов была обусловлена такими специфическими для криовоздействия явлениями как тромбоцитопения и криошок.

В ретроспективном исследовании Glazer и соавт. при лечении 61 пациента был достигнут показатель одногодичного ЛК 75,4% при частоте осложнений 10,6%. Размеры опухоли более 4 см статистически значимо ухудшали ЛК и повышали частоту развития осложнений [58].

Кроме осложнений, характерных для других интервенционных методик [59], при большом объеме замороженной ткани криодеструкция может привести к цитокин-опосредованному криошоковому синдрому с развитием ДВС-синдрома. Недостаточно деликатные манипуляции с зондами в замороженной ткани могут привести к разрыву паренхимы и кровотечению [60].

1.1.2.1.4 Лазерная абляция

Лазерная абляция достигает эффекта посредством подведения лазерного излучения с длиной волны 1064 нм через световод к опухоли. Обугливание и обезвоживание ткани ограничивают радиус зоны абляции при использовании одного зонда до 1–1,5 см [61]. Использование в современных аппаратах дополнительных зондов и встроенной системы охлаждения позволяет повышать мощность лазерного излучения с 5 до 50 Ватт и проводить деструкцию опухолевых очагов размером до 8 см [62].

В обзоре Vogl и соавт. было показано, что медиана ОВ у 594 пациентов с метастазами рака толстой кишки в печени составила 25 мес., ВВП достигла 13 мес. при частоте осложнений 0,1–3,5% [63]. Частота развития местного рецидива составляла 5,2–10% при 6-месячном наблюдении [64]. Случаев развития имплантационных метастазов после лазерной абляции не отмечено [65].

Для ЛА характерны те же положительные и отрицательные стороны, что и для РЧА/МВА, однако ее использование ограничено доступностью специального оборудования.

1.1.2.1.5 Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (ВФУТ) - метод неинвазивной абляции опухолей, использующий в качестве повреждающего фактора фокусированные ультразвуковые волны с частотой более 20 кГц [66]. ВФУТ ограничена проникающей способностью ультразвука, поэтому поверхностно расположенные опухоли являются наиболее подходящими для данной методики [67].

Среди осложнений отмечаются болевой синдром и парестезии, ожоги кожи в области контакта с зондом, умеренный подъем уровня ферментов цитолиза с частотой 27–84%. Склероз подкожной жировой клетчатки, абсцессы печени, острый холецистит и холангит, реактивный плеврит и перикардит возникают с частотой 1–14% [68].

В исследовании Yang и соавт., включавшем 43 пациента, медиана ОВ составила 31 месяц, а ОВ в течение 12 и 18 мес. составила 90,7% и 72,1%, соответственно. Среди осложнений были отмечены локальный отек и гиперемия кожи у 76,7% пациентов, болевой синдром у 51,2% больных [69].

1.1.2.2 Нетермические абляционные методики при метастазах рака толстой кишки в печени

1.1.2.2.1 Необратимая электропорация

При необратимой электропорации используется несколько электродов, установленных в область опухоли для подачи коротких высоковольтных электрических импульсов, вызывающих образование дефектов в клеточных мембранах [65, 70]. В отличие от описанных выше методик, НЭП требует применения общей анестезии и нервно-мышечной блокады, а также может привести к развитию таких специфических осложнений, как аритмия и артериальная гипертензия [71].

По данным Noisen и соавт., при размерах опухоли менее 3 см эффективность НЭП не зависит от гистогенеза опухоли и позволяет достичь одногодичного ЛК в 82%. Однако увеличение размеров опухоли значительно увеличивает риск проведения неполноценной абляции [72].

Согласно проведенному Yu и соавт. в 2021 г. мета-анализу результатов применения НЭП, эффективность составила 86% (95% ДИ, 81-90%) при 23% осложнений [73].

1.1.2.2.2 Химическая абляция

Метод химической абляции предполагает введение раствора уксусной кислоты или этанола непосредственно в ткань-мишень и не требует специального оборудования за исключением аппарата для УЗ-контроля [65]. Основным преимуществом абляции этанолом по сравнению с другими методами является ее простота и низкая стоимость по сравнению с другими методами локального воздействия.

Высокая частота локального рецидивирования опухоли и вероятность развития некроза печени не позволяют рассматривать абляцию этанолом в качестве

адекватного метода локального контроля при метастатическом поражении [74]. В настоящее время химическая абляция рассматривается как вспомогательный метод и применяется вместе с другими методиками локорегионарного воздействия, такими как ТАХЭ или радиоэмболизация [75].

1.1.2.2.3 Химио- и радиоэмболизация при метастазах рака толстой кишки в печени

Методика трансартериального селективного введения противоопухолевых лекарственных средств и таргетной эмболической окклюзии известна как ТАХЭ и используется преимущественно при лечении множественных нерезектабельных метастазов рака толстой кишки в печени [76].

По данным систематического обзора Richardson и соавт., обобщившего результаты 6 исследований, которые включали 235 пациентов с нерезектабельными метастазами рака толстой кишки в печени, медиана ОВ при использовании ТАХЭ составила от 15 до 25,2 мес. [77]. По данным Поликарпова А.А. и соавт., применение ТАХЭ у 64 пациентов с нерезектабельными метастазами рака толстой кишки в печени обеспечило медиану ВВП лишь 1,7 мес. [78].

В исследовании Fiorentini и соавт., включавшем 76 пациентов, было отмечено, что добавление ТАХЭ к стандартной схеме ПХТ способно увеличить частоту объективных ответов на терапию и увеличить медиану ОВ с 15 до 22 мес [79].

Трансартериальная радиоэмболизация с использованием микросфер с радиоактивным изотопом иттрия-90 позволяет воздействовать на метастазы в печени путем β -излучения. Область применения данной методики сегодня – множественное метастатическое поражение печени у больных, исчерпавших возможности лекарственного лечения [80].

Из работ, изучавших эффективность ТАРЭ, следует отметить крупное многоцентровое исследование Mulcahy и соавт. [81]. В него было включено 28 пациентов с нерезектабельными метастазами рака толстой кишки в печени,

получавшими 2 линию лекарственного лечения, разделенных на группу ТАРЭ плюс химиотерапия и группу только лекарственного лечения. Несмотря на то, что добавление ТАРЭ к системной терапии привело к незначительному увеличению ВВП (8,0 и 7,2 мес., соответственно), показатели ОВ были идентичны, а токсичность лечения существенно возросла (68,4% против 49,3%).

Согласно данным многоцентрового анализа Emmons и соавт., медиана ОВ при ТАРЭ микросферами иттрия-90 при метастатическом колоректальном раке с поражением печени составила 15,0 мес. Наибольший эффект был достигнут, когда ТАРЭ была частью терапии второй линии. Гепатотоксичность 3 ст. развилась у 10% пациентов [82].

Таким образом, трансартериальные методы локорегионарного воздействия на сегодняшний день рассматриваются как вариант лечения пациентов с множественными нерезектабельными метастазами рака толстой кишки в печени при неэффективности нескольких линий терапии, а при олигометастатическом процессе их роль незначительна.

1.1.3 Применение стереотаксической радиотерапии при метастазах рака толстой кишки в печени

1.1.3.1 Общая информация о методике

Согласно определению Американской Коллегии Радиологов (ACR) и Американского Общества Радиационной Онкологии (ASTRO), экстракраниальная стереотаксическая радиотерапия – это вид дистанционной лучевой терапии, при котором высокая доза ионизирующего излучения точно подводится к экстракраниальной мишени и представляет собой завершённый курс лечения, проведённый за 1-5 сеансов [83].

Применение специализированного планирования при использовании СРТ позволяет прецизионно подвести высокую дозу ионизирующего излучения к мишени и существенно меньшие дозы к окружающим нормальным тканям [83,84].

Методика позволяет точно подвести высокую разовую дозу (РД) облучения – более 3 Гр – в область мишени за небольшое число фракций (от 2 до 5) [85].

СРТ требует тщательного планирования с проведением КТ-разметки и определения объема печеночной паренхимы, не подверженного облучению, во избежание специфического осложнения лучевой терапии – радиационно индуцированного повреждения печени [86,87]. Преимуществами методики является то, что она может применяться у соматически ослабленных больных, больных с компенсированным циррозом печени, при лечении недоступных для хирургической резекции очагов или метастазов, расположенных у крупных кровеносных сосудов [88], а также для одновременного воздействия на внепеченочные метастазы [89].

В настоящее время в большинстве клиник используются для проведения стереотаксической радиотерапии линейные ускорители (VIMAT), реже система «Кибернож» (Cyberknife) или другие приборы [90].

Методика носит неинвазивный характер, не сопровождается болевыми ощущениями, не требует анестезии и легко переносится.

1.1.3.2 История стереотаксической радиотерапии

Стереотаксический метод был впервые описан Horsley и Clark в 1906 г. [91], однако лишь в 1947 году Spiegel и Wycis представили методику стереотаксиса для опухолей головного мозга на основе внешнего каркаса и трехмерной системы координат [92]. Шведский нейрохирург Leksell ввел термин «радиохирургия» в 1951 г. [93]. В 1980-х линейные ускорители были адаптированы для внутричерепной стереотаксической радиотерапии [94]. В 1995 г. Hamilton предложил метод проведения экстракраниальной стереотаксической радиотерапии при опухолях спинного мозга. [95]

В 1994 г. Лах и соавт. опубликовали первые данные о проведении СРТ при метастатическом поражении печени у 14 пациентов [96]. В данном исследовании СРТ проводилась за 1-4 фракции с РД от 7,7 до 30 Гр (среднее значение 14,2 Гр).

Авторы работы отметили достижение клинического ответа у 50% пациентов; показатель ЛК достиг 80% за период наблюдения. В 1995 г. тот же коллектив авторов предложил методику проведения СРТ в условиях иммобилизации больного при помощи наружного каркаса и вакуумного мешка, что позволило уменьшить диапазон движения диафрагмы за счет давления на переднюю брюшную стенку.

Дальнейшее повышение точности методики стало возможным благодаря переходу к визуальному наведению с определением локализации опухоли перед подведением каждой фракции, применению маркировки опухоли золотыми метками, использованию наведения по объемному изображению при помощи конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ).

Таким образом, СРТ, первоначально разработанная для нейроонкологии, нашла свое применение в качестве абляционной методики при метастатическом поражении различных органов и тканей, в частности, печени.

1.1.3.3 Планирование лечения и укладка пациента

Поскольку СРТ направлена на доставку высокой биологической эффективной дозы (БЭД) к ткани-мишени, её безопасное и точное подведение к метастатическим очагам в печени является одним из основных условий успешного лечения. В целях снижения токсичности используются различные методики укладки пациента вовремя проведением лучевой терапии, оконтуривания очагов и планирования СРТ [97].

При планировании стереотаксической лучевой терапии используется концепция «объемных мишеней». Первая из них - GTV (gross tumor volume), или «макроскопический объем опухоли», который определяется на основании данных инструментальных методов исследования. В целях локализации опухоли и визуализации ее границ в процессе оконтуривания проводится совмещение данных разметочной КТ-топометрии с изображениями МРТ, ПЭТ-КТ или КТ высокого разрешения с внутривенным контрастированием [98].

Также при планировании СРТ используется объем CTV (clinical target volume) или «клинический объем опухоли», который учитывает потенциал опухоли к распространению вдоль сосудов, нервов, желчных путей и определяется как GTV плюс отступ, зависящий от вида укладки пациента [99, 100].

На конечном этапе планирования создается PTV (planning target volume) или «планируемый объем мишени», учитывающий изменение положения пациента при каждой новой укладке. Стандартным считается отступ в 5-10 мм [101]. Помимо основных объемов необходимо создание контуров органов риска в целях определения допустимой лучевой нагрузки [98].

Для достижения высокой точности подведения излучения некоторые исследователи используют введение рентгенконтрастных меток (золотые нити 10x0,28 мм или зерна 1,0x4,0 мм) в область опухоли, что позволяет визуализировать положение опухолевого очага и его смещения при проведении сеансов СРТ [102,103].

Существует 3 основных вида фиксации пациента во время проведения лучевой терапии: стандартная укладка без жесткой фиксации, использование персонализированных приспособлений, упрощающих воспроизводимость укладки, а также укладка с использованием вакуумных матрасов [104-108]. Дополнительно могут использоваться абдоминальные прессы и системы контроля дыхания [106,107].

Новейшие стереотаксические системы позволяют контролировать дыхательные движения и отслеживать смещение очага-мишени в реальном времени при помощи инфракрасных камер и внутрифракционной КТ. Применение 4-D КТ позволяет построить модель, учитывающую положение опухоли во всех фазах дыхательного цикла, и достичь максимальной точности облучения очага без применения металлических меток [105].

1.1.3.4 Результаты применения стереотаксической радиотерапии при метастазах рака толстой кишки в печени

За последние 15 лет в мире проведено не менее 20 исследований безопасности и эффективности СРТ олигометастазов рака толстой кишки в печени. Большая часть работ представляла ретроспективные одноцентровые исследования, включавшие от 10 до 217 пациентов [11]. Большинство авторов отбирало пациентов, имевших от 1 до 5 метастазов рака толстой кишки в печени, что соответствует представлениям об олигометастатической болезни [109]. Однако в работах Hoyer [99] и Berber [110] были включены больные с числом метастазов до 6, а в исследованиях Lee [111] и Mahadevan [112] пациенты с 1-8 очагами в печени.

Одним из самых больших по количеству набранных пациентов является многоцентровое исследование Mahadevan и соавт. [112], в рамках которого СРТ была проведена 217 больным с 233 метастазами рака толстой кишки в печени. Средний диаметр метастатического очага составлял 2,75 см. Медиана наблюдения в данном исследовании составила 15 мес., при этом показатели одно- и двухгодичного ЛК достигли 75% и 66%, а одно- и двухгодичная ОВ составила 75% и 55%, соответственно. Медиана ОВ достигла 27 мес.

Следует отметить неоднородность группы исследования: количество облученных метастатических очагов составляло от 1 до 8 с медианой 1, в то время как суммарная доза (СД) варьировала от 16 до 60 Гр с медианой 45 Гр, число фракций составляло от 1 до 5 с медианой 3. Авторы не указали количество ранее оперированных пациентов. Кроме того, только 77% пациентов ранее получали лекарственную противоопухолевую терапию. Исследователи сделали вывод о корреляции размеров опухоли и биологической эквивалентной дозы (БЭД) > 100 Гр с ОВ, однако не получили статистически значимой зависимости ЛК от размеров опухоли или ОВ от количества метастазов. Включение в анализ пациентов с множественными метастазами, низкие дозы облучения у части пациентов, отсутствие данных по токсичности терапии и предшествующему лечению являются слабыми сторонами данного исследования.

Следует отметить исследование Clerici и соавт. [113], включавшее 104 пациента с олигометастазами рака толстой кишки в печени. Для анализа ретроспективно отбирались пациенты, имевшие не более 3 метастазов диаметром менее 6 см каждый. Среди отобранных больных 70,4% ранее перенесли локальное воздействие на печень, а 75,6% проводилась ПХТ. Данное исследование примечательно высокими дозами облучения: СОД 75 Гр в 3 фракции, подведенные на линейном ускорителе. Медиана наблюдения составила 33 мес. Одно- и трехлетние значения для ЛК составили 88% и 79%, для ОВ 87% и 32%, соответственно. При этом исследователи отметили хорошую переносимость высокодозной СРТ с развитием кожной токсичности 3 степени в виде постлучевой язвы у 1 больного и гастроинтестинальной токсичности 2 степени у 38% больных. Исследование включало пациентов с различной первичной локализацией опухоли, что позволило выявить статистически значимое ухудшение уровня ЛК для метастазов рака толстой кишки в сравнении с остальными локализациями ($p=0,03$).

В работе Stintzing и соавт. [114], которое включало 71 пациента со 113 метастазами рака толстой кишки в печени, была изучена схема проведения СРТ в 1 фракцию с СД 24-26 Гр. Диаметр опухолевого очага составил в среднем 3,7 см с разбросом от 0,7 до 5,5 см. При длительности наблюдения 30 мес. медиана ОВ достигла 32,5 мес., медиана ВВП 11,9 мес. Одногодичная ОВ составила 82%, двухгодичная 64%. К сожалению, исследователи не приводят данных по ЛК, однако отмечают удовлетворительную переносимость данной схемы СРТ с развитием острой язвы желудка у 1 пациента.

В исследовании Scorsetti и соавт. [115], включавшем 42 пациента с 1-3 метастазами рака толстой кишки в печени на фоне проведения СРТ с СД 75 Гр в 3 фракции при медиане наблюдения 28 мес. были получены одно- и двухгодичные показатели ЛК 95% и 91%, соответственно. Тем не менее, одно- и двухгодичные показатели ОВ составили лишь 80% и 65%. Возможно, на результаты данного исследования повлияло то, что 29% пациентов имели внепеченочные проявления заболевания и длительный анамнез лечения. Всем пациентам ранее проводилась ПХТ, 40% были ранее оперированы на печени, 9,5% перенесли РЧА

метастатических очагов. В 2018 г. были представлены 5-летние результаты исследования: 75% для ЛК и 27,3% для ОВ [116]. Исследователи отметили отсутствие статистически значимого влияния размера метастатического очага более 3 см в диаметре на 5-летнюю ОВ при данной БЭД. Следует отметить отсутствие токсичности 3 степени и выше при достаточно высокой СД.

В 2017 г. опубликовано исследование Joо и соавт. [13], в котором на основании результатов лечения 70 больных с олигометастатическим поражением печени при раке толстой кишки был проведен сравнительный анализ зависимости уровня локального контроля от БЭД. Отобранные группы были сопоставимы по количеству, размеру метастазов и предшествовавшей терапии. Уровень двухгодичного ЛК для групп с БЭД ≤ 80 Гр, 100-112 Гр и ≥ 132 Гр составил 52%, 83% и 89%, соответственно. Двухлетняя ОВ составила 75% для всех групп. Следует отметить, что при эскалации дозы не было отмечено токсичности 3 степени и выше.

Крупный систематический обзор и мета-анализ применения СРТ при олигометастазах рака толстой кишки в печени был опубликован Petrelli и соавт. [11] в 2018 г. и включал 18 исследований и 656 больных. Необходимо отметить, что включенные в данный мета-анализ исследования существенно отличались друг от друга по методике проведения СРТ и по характеристикам пациентов, которым проводилось лечение.

В 6 из 18 исследований, вошедших в мета-анализ, 20-32% пациентов имели внепеченочные проявления болезни. Наиболее часто метастазы локализовались в легких, забрюшинных лимфоузлах или имели место локорегионарные рецидивы рака прямой кишки [111, 113, 116, 117, 118]. Внепеченочные очаги контролировались за счет абляции, хирургической резекции или проведения СРТ [111, 113, 117, 118].

Большинством исследователей курс терапии проводился в 3-5 фракций с подведением РД 10-25 Гр на фракцию до СД 50-75 Гр, хотя в ряде работ использовался единственный сеанс СРТ и СД 18-26 Гр [113, 119, 120], а в исследовании Doi и соавт. достигали СД 56 Гр за 8 фракций [117].

Наиболее частым осложнением СРТ была гастроинтестинальная токсичность 1-2 степени по СТСАЕ 5.0 [12], хотя ряд исследователей отметил гастроинтестинальную токсичность 3 степени у 3-10% пациентов [104, 111, 121, 122]. Такое специфическое для лучевой терапии осложнение как радиоиндуцированная печеночная недостаточность встречалось в работах Nouer и соавт. [101], van der Pool и соавт. [121], Mendez Romero и соавт. [123] с частотой 2,7-10%.

В мета – анализе Petrelli и соавт. [11] оценивались отдаленные результаты: двухлетняя ОВ составила 56% (95% ДИ, 36.7–76.2), медиана ОВ - 31,5 мес. Двухлетний ЛК достиг 59,3% (95% ДИ, 37.2–81.5) Частота осложнений 3 степени и выше по СТСАЕ 5.0 составила 8,5%. Исследователи отметили, что применение БЭД > 100 Гр приводило к повышению уровня двухгодичных показателей ОВ и ЛК на 11% и 21%, соответственно.

В 2018г. Andratschke и соавт. представили анализ работы 17 центров лучевой терапии в Германии и Швейцарии с 1997 по 2015гг. [122]. В данной работе в том числе описаны результаты применения СРТ с медианой 40,2 Гр у 278 пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени. Медиана наблюдения составила 15 мес. Однолетний ЛК достиг 67%. Было отмечено улучшение уровня ЛК при увеличении дозы облучения и снижение его с увеличением размера метастазов. В данном исследовании достоверно улучшалась ОВ у пациентов с солитарными метастазами. К недостаткам данного исследования следует отнести прежде всего длительный период набора пациентов, за который произошла смена технического оснащения и методологии проведения СРТ, что делает сопоставление результатов лечения достаточно проблематичным. Также стоит отметить невысокую медиану наблюдения.

В 2020 г. Mendez Romero и соавт. опубликовали результаты 6 – летней работы 13 центров лучевой терапии в Бельгии и Нидерландах [123]. В данном исследовании описаны результаты применения различных режимов СРТ у 355 пациентов с олигометастатическим поражением печени раком толстой кишки. При медиане наблюдения в 13 мес. трехлетний уровень ЛК достиг 68% при трехлетней

ОВ 44%. В данном исследовании не было получено достоверных данных о влиянии дозы облучения, размеров метастазов и их количества на ЛК и ОВ, что не коррелирует с данными других исследователей [121,126]. Слабой стороной данного исследования, как и работы Andratschke и соавт. [122] является крайняя разнородность групп пациентов ввиду большого количества привлеченных центров лучевой терапии, включение в исследование пациентов с различным гистологическим строением первичных опухолей, что затрудняло проведение анализа.

В 2021 г. был опубликован систематический обзор и мета-анализ Ohgi и соавт. [124], посвященный изучению зависимости уровня ЛК от БЭД для первичных и метастатических опухолей печени. В анализ вошло 13 работ. Исследователями был сделан вывод об отсутствии выраженной зависимости показателя ЛК от уровня БЭД для первичных опухолей печени и о наличии таковой для метастатических ($p < 0,01$). Слабой стороной данного исследования явилось отсутствие разделения метастатических опухолей печени по их гистогенезу, тем более что относительная радиорезистентность метастазов рака толстой кишки неоднократно подчеркивалась другими исследователями.

В нашей стране богатый опыт использования стереотаксической лучевой терапии в лечении олигометастазов рака толстой кишки в печени накоплен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Так, Ткачёв и соавт. в 2016 г. опубликовали результаты применения СРТ у 66 больных с олигометастатическим поражением печени, в том числе у 24 пациентов, страдающих раком толстой кишки [125]. СРТ проводилась в 3 фракции с РД 10, 12, 15 или 20 Гр. Медиана наблюдения составила 14,5 мес. Показатель годовичного ЛК достиг 90,5%. Лучевые повреждения III степени по СТСАЕ 5.0 были зафиксированы в 2 (3%) наблюдениях, II степени - у 7 пациентов (11%). Случаев радиоиндуцированной печеночной недостаточности отмечено не было.

В 2020 г. в работе проф. С.И. Ткачёва и соавт. был обобщен 9-летний опыт работы отделения радиологии НМИЦ им. Н.Н. Блохина по проведению СРТ у пациентов с метастатическим раком толстой кишки. На основании анализа

результатов лечения 80 пациентов был сделан вывод о прогностически благоприятном влиянии эскалации дозы на уровень локального контроля. Так, отмечается, что для метастазов с СОД 51–60 Гр медиана ЛК за время наблюдения в 12 мес. не была достигнута [15].

Также коллективом исследователей из НМИЦ им Н.Н. Блохина под руководством проф. И.В. Сагайдака [126] была сформулирована концепция «ключевого» узла – интрапаренхиматозного очага, ограничивающего возможность выполнения резекции печени в объеме R0. Совмещение СРТ и резекции печени в этом случае позволяет надеяться на улучшение отдаленных результатов лечения.

1.4 Сравнительный анализ эффективности методов обеспечения локального контроля олигометастазов рака толстой кишки в печени

Комбинированное лечение, включающее резекцию печени и лекарственное воздействие, является наиболее эффективным подходом у больных с резектабельными и потенциально резектабельными метастазами рака толстой кишки в печени [5]. Даже при широко диссеминированном метастатическом процессе применение методов локального контроля может способствовать увеличению выживаемости. Это было наглядно продемонстрировано в рандомизированном исследовании EORTC-CLOCC, где добавление РЧА к лекарственной терапии при числе метастазов в печени до 10 позволило повысить 8-летнюю ОВ с 8,9% до 35,9 % [36].

В доступной нам литературе удалось найти единственное исследование, в котором сравнивались результаты стереотаксической радиотерапии и хирургического метода лечения у больных с олигометастазами рака толстой кишки. Исследование Roman и соавт. [127] включало 90 больных, которые имели от 1 до 5 метастазов рака толстой кишки в печени и были разделены на группы хирургического лечения (n=55) и стереотаксической радиотерапии (n=45). Не было получено статистически значимых различий однолетних показателей ОВ в группе СРТ (86,1%) и хирургии (88,7%), но при наблюдении в течение 3 лет показатель ОВ

в группе лучевой терапии составил 21,2% против 60,9% в группе хирургического лечения ($p=0,031$). К сожалению, авторы данного исследования не приводят данные по ЛК, распределению пациентов по размерам метастатических очагов и мутационному статусу, что делает невозможным анализ по выявлению предикторов неблагоприятного прогноза.

Ввиду отсутствия других исследований, посвященных сравнению хирургического метода лечения и СРТ, интерес представляют данные по сравнению результатов применения радиочастотной абляции и резекции печени. Согласно результатам мета-анализа Meijerink и соавт. [38], даже при лечении пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени РЧА ассоциировалась с меньшей ОВ ($OR=1.78$; 95% ДИ = 1.35 – 2.33), однако у отобранной категории больных с небольшими метастатическими очагами в печени при достижении А0 статуса показатели выживаемости были сопоставимы с результатами хирургии.

В мета-анализе Lee и соавт. 2020 г. проведено сравнение эффективности СРТ и РЧА при лечении различных злокачественных опухолей печени. Мета-анализ включал 11 исследований и 2238 больных. Эффективность обеих методик у больных гепатоцеллюлярным раком была сопоставима, однако при метастатических опухолях преимущество имела СРТ (83,6% против 60%, $p < 0,001$ для двухгодичного ЛК) [128].

Целью мета-анализа Yang и соавт., включавшего 22 исследования и 4385 пациентов с метастазами рака толстой кишки в печени, было сравнение РЧА и хирургического метода лечения. Несмотря на отсутствие существенной разницы между РЧА и резекцией печени по уровню 30-дневной смертности ($OШ = 0,88$ (95% ДИ = 0,34 – 2,29; $p=0,80$), частота рецидивов после РЧА была значительно выше, чем после резекции печени ($OR = 7,09$ (95% ДИ 4,56-11,2), а показатели 5-летней ОВ и ВБП значимо ниже [129].

По данным Ниг и соавт. [130], отдаленные результаты хирургического лечения и РЧА у больных с солитарными опухолями размером менее 3 см были эквивалентны: 5-летняя ОВ и одногодичный ЛК в группе резекции печени

составили 56,1% и 95,7% против 55,4% и 85,6% в группе РЧА – однако увеличение размеров опухоли резко ухудшало эффективность РЧА.

Чжао и соавт. при сочетании хирургической резекции и РЧА была продемонстрирована 5-летняя ОВ 28% при 34,5% осложнений и отсутствии летальности [131].

Shady и соавт. провели сравнение эффективности РЧА и МВА у 110 пациентов: одногодичный ЛК составил 69% при использовании РЧА и 75% в группе МВА. Показатели контроля периваскулярно расположенных очагов были несколько выше при использовании МВА [48]. Схожее исследование по сравнению РЧА и МВА было проведено Праздниковым М.М. и соавт. и включало 158 пациентов. Двухлетняя ОВ в группах РЧА и МВА составила 53,3% и 63,3% соответственно. Полученные данные, наряду с отсутствием тяжелых осложнений в группе МВА позволили сделать вывод о преимуществе данного метода [55].

Сравнительный анализ результатов хирургической резекции печени, РЧА и МВА проводился в мета-анализе Di Martino и соавт., который включал 20 исследований и 860 пациентов. Летальных исходов отмечено не было. Осложнения были выявлены у 7% пациентов (8% РЧА; 7% МВА). По данным мета-анализа, хирургическая резекция ассоциировалась с более высокой ВБП и ОВ по сравнению с результатами абляционных методик. Дополнительный анализ показал, что РЧА и МВА более эффективны, чем криоабляция [132].

Таким образом, комбинированное лечение в объеме радикальной резекции печени и лекарственной противоопухолевой терапии при олигометастатическом раке толстой кишки на данный момент является наиболее эффективным методом лечения. Однако значительное число пациентов не могут быть подвергнуты хирургическому лечению в силу различных причин. Таким пациентам должен быть предложен альтернативный способ обеспечения локального контроля опухоли.

В настоящее время имеются данные о потенциально сопоставимой эффективности хирургического метода лечения и абляционных методик у пациентов с единичными метастазами. Учитывая полученные в ходе ретроспективных исследований данные о высокой безопасности СРТ при

олигометастазах рака толстой кишки в печени, нам представляется актуальным изучение предикторов эффективности данной методики и сравнение ее с результатами «золотого стандарта», то есть хирургического метода лечения, в группе пациентов с солитарными метастатическими очагами.

Стереотаксическая радиотерапия – неинвазивный и безопасный метод локального контроля. Тем не менее, место стереотаксической радиотерапии в схеме комплексного лечения пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени до сих пор не определено, поскольку накоплено недостаточно данных о предикторах эффективности различных описанных в литературе вариантов проведения СРТ, а также эффективности данной методики в сравнении с хирургическим лечением метастазов. Это и позволило обосновать необходимость проведения нашего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Группы исследования

Работа выполнена как ретро-проспективное открытое контролируемое нерандомизированное многоцентровое клиническое исследование.

В исследование включено 97 больных раком толстой кишки T2-4N0-2M0-1 с синхронными или метасинхронными метастазами в печени, получавший комплексное лечение в 2016 - 2020 гг.

Лечение включало удаление первичной опухоли, курсы лекарственной терапии, методы локального воздействия на выявленные до момента включения в исследование метастатические очаги.

Больные были распределены на 2 группы по методу лечения выявленных метастатических очагов в печени – с проведением СРТ (n=63) и резекции печени (n=34).

В группу СРТ были включены 63 пациента с олигометастазами рака толстой кишки в печени, которым проводилось лечение на базе ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (n=42) и клиники ООО «ПЭТ-Технолоджи. Подольск» (n=21) в 2018-2020 гг. Группу хирургического лечения составили 34 пациента с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени, которым проводилось хирургическое лечение в виде резекции печени различного объема на базе ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (n=21) и ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» (n=13) в 2019-2020 гг.

2.2 Критерии включения и исключения из исследования

Критериями включения в исследование были:

- наличие 1-5 метастазов рака толстой кишки в печени
- отсутствие неконтролируемых внепеченочных метастазов

- функциональный статус 0-2 по шкале ECOG
- возраст пациентов ≥ 18 лет
- отсутствие декомпенсированной сопутствующей патологии
- отсутствие декомпенсированного цирроза печени,
- возможность соблюдения дозо-объемных ограничений на паренхиму печени и органы риска
- информированное добровольное согласие на лечение

Критерии невключения / исключения из исследования:

- наличие внепеченочных неконтролируемых метастазов
- более 5 метастазов в печени и других органах
- функциональный статус больного ≥ 3 по шкале ECOG
- возраст больного моложе 18 лет
- декомпенсированный цирроз печени класса C по Child-Pugh
- невозможность соблюдения дозо-объемных ограничений на паренхиму печени и органы риска
- отказ больного от проведения СРТ

Все пациенты, которым проводилась СРТ, вошедшие в данное исследование, были предварительно обсуждены на междисциплинарном консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта и признаны неоперабельными.

Основными причинами отказа от проведения хирургического лечения были малый объем паренхимы печени после проведенного ранее оперативного лечения (n=33), особенности расположения метастатических очагов (n=24), выраженная сопутствующая соматическая патология (n=6) Распределение пациентов по причинам отказа от хирургического лечения представлено на рисунке 1. Пациентам, соответствовавшим критериям резектабельности и операбельности, было предложено проведение оперативного лечения в виде резекций печени различного объема.

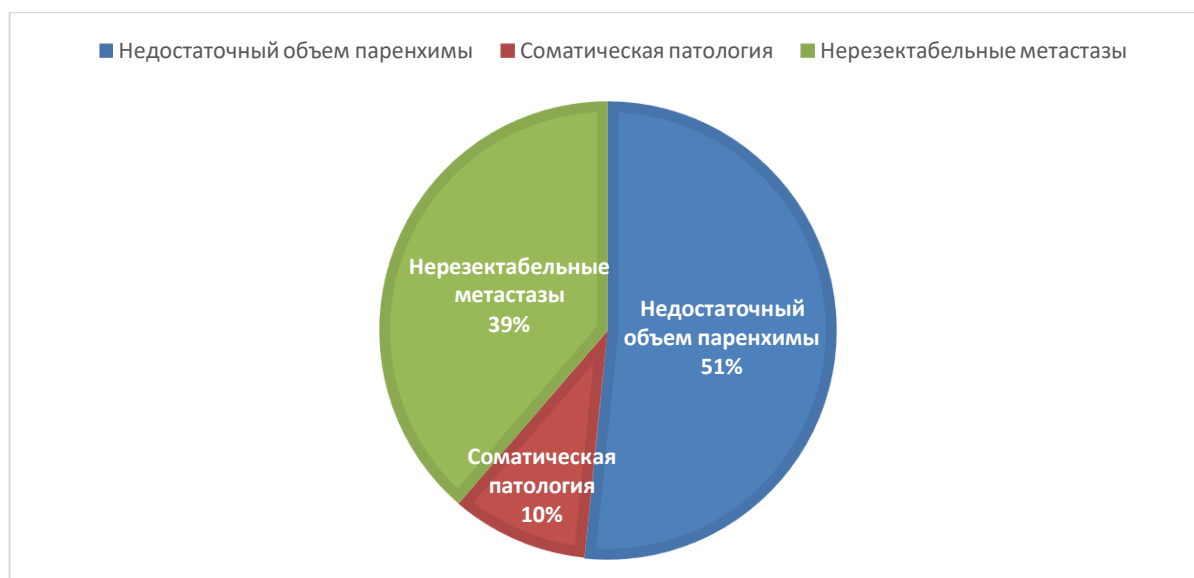


Рисунок 1 - Распределение пациентов в группе СРТ по причинам отказа от хирургического лечения

2.3 Характеристика пациентов в группе стереотаксической радиотерапии

В группу радиотерапии были включены 63 больных раком толстой кишки T2-4N0-2M0-1 с синхронными или метакронными олигометастазами рака толстой кишки в печени, которым проводилась СРТ на базе ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (n=42) и клиники ООО ПЭТ-Технолоджи в г. Подольске (n=21) в 2018-2020 гг. Характеристика данной группы исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика пациентов в группе СРТ

Показатель	СРТ (n=63)
Пол: м/ж (%)	30/33 (47,7/52,3)
Средний возраст, лет±ст.откл. (мин-макс)	61,2 ± 12,4 (27-83)
ECOG, n (%)	

0-1	54 (85,8)
2	9 (14,2)
Значение Т первичной опухоли, n (%)	
1	0
2	5 (8)
3	35(55,5)
4	23 (36,5)
Значение N первичной опухоли, n (%)	
0	21 (33,3)
1	24 (38)
2	18 (28,7)
Проведенное ранее лечение	
Удаление первичной опухоли	63 (100)
Радикальность хирургического вмешательства по поводу первичной опухоли- R(0), да/нет (%)	63/0 (100/0)
Проведение лекарственного противоопухолевого лечения, да/нет (%)	63/0 (100/0)
Число линий ПХТ, проведенных до СРТ	
1 линия ПХТ, n (%)	20 (31,7)
2 линии ПХТ, n (%)	21 (33,3)
3 линии ПХТ, n (%)	18 (28,6)
4 линии ПХТ, n (%)	4 (6,4)
Предшествовавшее локальное воздействие на метастазы в печени, да/нет (%)	48/15 (76,2/23,8)
RAS мутация, да/нет n (%)	21/42 (33,3/66,7)

Число метастазов у каждого больного, n (%)	
1	29 (46)
2	23 (36,5)
3	10 (15,8)
4	1 (1,7)
Средний размер очага, см (мин-макс)	2,5 ± 1,3 (0,8 –6,5)
Контролируемые внепеченочные очаги, да/нет (%)	17/46 (26,9/73,1)
Синхронные метастазы в печени на момент постановки диагноза, n (%)	41 (65)
Синхронные / метастазы на момент проведения СРТ (%)	8/55 (12,6/87,4)

Согласно представленным в таблице 1 данным, СРТ была выполнена больным в возрасте от 27 до 83 лет (средний возраст $61,2 \pm 12,4$ лет). Среди пациентов, которым была проведена СРТ, наблюдалось равномерное распределение по полу: 30 мужчин и 33 женщины. По классификации ECOG 54 пациента (85,8%) имели статус 0-1, 9 пациентов (14,3%) имели функциональный статус 2.

Первичная опухоль толстой кишки была удалена у всех пациентов в объеме R0 резекции на первом этапе лечения. Наиболее часто первичная опухоль локализовалась в сигмовидной кишке (Таблица 2).

Таблица 2 - Локализация первичной опухоли в группе СРТ

Локализация первичной опухоли в толстой кишке	n (пациентов)
Правая половина ободочной кишки	9 (14,3%)

Продолжение таблицы 2

Поперечная ободочная кишка	2 (3,2%)
Левая половина ободочной кишки	31 (49,2%)
Прямая кишка	21 (33,3%)

На момент постановки диагноза рака толстой кишки у 41 (65%) пациента из данной группы имелись синхронные олигометастазы в печени, но только у 8 (12,5%) из них СРТ стала первым методом достижения ЛК. Остальные 33 пациента перенесли хирургическое лечение в объеме резекции печени различного объема и стали рассматриваться как кандидаты для проведения альтернативных методов достижения ЛК после появления метахронных олигометастазов.

Для всех пациентов в группе СРТ срок возникновения метастатических очагов, которые в последующем подвергались лучевому воздействию, составлял от 1,2 мес. до 7,6 лет с медианой 17,6 мес. Временной промежуток от момента выявления прогрессирования заболевания в виде метастазов в печени до проведения СРТ составлял от 14 дней до 2,6 лет с медианой 5,7 месяца.

У 29 пациентов (46%) метастатическое поражение носило солитарный характер, остальные пациенты имели от 2 до 4 метастазов в печени, среднее количество очагов в печени - 1,6. Таким образом, у 63 пациентов, включенных в исследование, было 109 метастатических узлов. Распределение пациентов в группе СРТ по количеству метастатических очагов в печени представлено на рисунке 2.

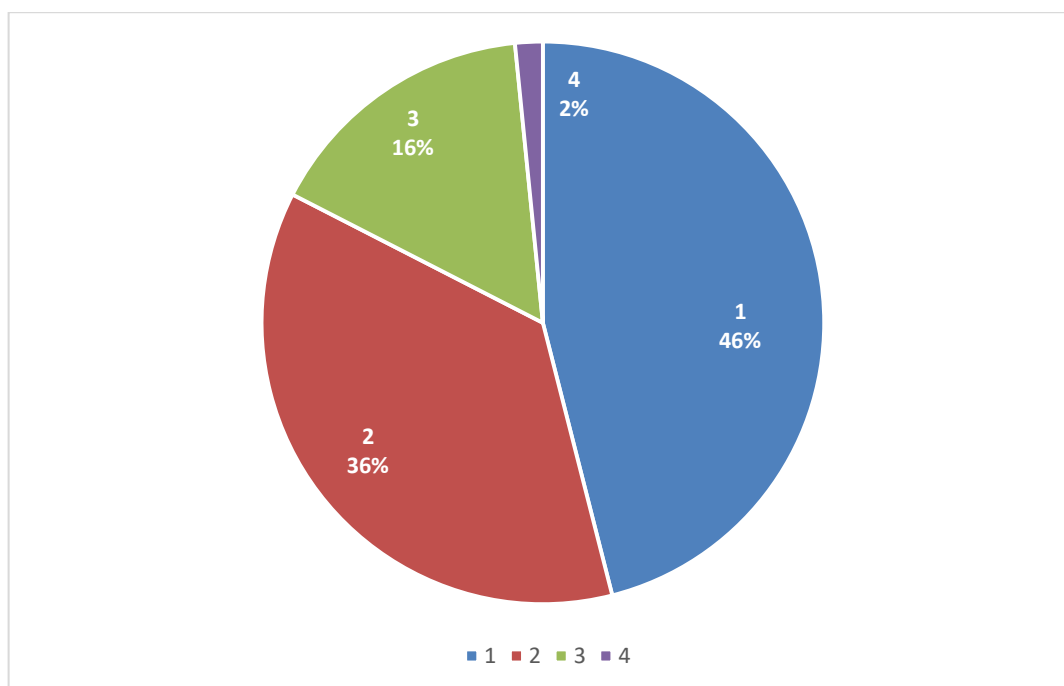


Рисунок 2 - Распределение пациентов в группе СРТ по количеству метастатических очагов в печени

Локализация метастатических узлов в соответствии с сегментарным строением печени по Couinaud приведена в таблице 3.

Таблица 3 - Локализация метастатических узлов в печени в соответствии с сегментарным строением печени по Couinaud

Сегмент	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
n	2	16	2	23	16	9	24	17
(метастазов)	(1,8%)	(14,7%)	(1,8%)	(21,1%)	(14,7%)	(8,2%)	(22,1%)	(15,6%)

Наиболее часто опухолевые узлы локализовались во 2, 4, 7 и 8 сегментах, то есть участках паренхимы, непосредственно прилегающих к нижней полой вене и устьям печеночных вен. Данная локализация метастатических очагов ограничивает возможности проведения хирургического лечения, особенно в условиях ранее перенесенных обширных резекций печени, ввиду необходимости перевязки печеночной вены и, следовательно, выполнения анатомической резекции сектора

или доли. Находившиеся в 4 сегменте печени метастазы располагались вблизи бифуркации портальных структур, что также ограничивало возможность выполнения резекции.

У 5 (7,9%) пациентов при определении тактики лечения была реализована концепция «ключевого метастаза» [126], подразумевавшая проведение хирургической резекции печени с оставлением единственного нерезектабельного метастатического очага для последующего проведения СРТ как метода обеспечения локального контроля опухоли. Олигометастатическое поражение в таком случае определялось как индуцированное терапией согласно классификации ESTRO/EORTC [16].

Развитие внепеченочных метастатических очагов до проведения СРТ на метастазы в печени наблюдалось у 17 (26,9%) пациентов. Все эти очаги были либо удалены хирургически, либо находились в состоянии стабилизации на фоне терапевтического воздействия. У 13 (20,6%) больных имелись единичные метастатические очаги в легких, резецированные ранее либо находящиеся в состоянии стабилизации на фоне проведения ПХТ и/или СРТ; у 3 (4,8%) больных было выявлено поражение солитарного забрюшинного лимфатического узла, контролируемое с помощью СРТ; у 1 (1,6%) больного – солитарный метастаз в тело 5 поясничного позвонка (также проведена СРТ).

Все больные в группе лучевого лечения перед проведением СРТ получили как минимум 1 линию ПХТ, при этом 2 линии ПХТ получил 21 (33,3%) пациент, 3 линии – 18 (28,6%) пациентов и 4 линии - 3 (6,4%) больных (Рисунок 3).

Лекарственное противоопухолевое лечение прерывалось как минимум за 14 дней до проведения планируемой СРТ и возобновлялось не ранее чем через 14 дней после при условии удовлетворительных данных лабораторного контроля.

Лишь у 15 (23,8%) пациентов проведению СРТ не предшествовало хирургическое или интервенционное вмешательство на печени. Из 48 пациентов, перенесших вмешательства на печени, 47 (97,9%) были оперированы, 1 (2,1%) больному в качестве метода локального контроля метастатических очагов в печени выполнялась ТАХЭ.

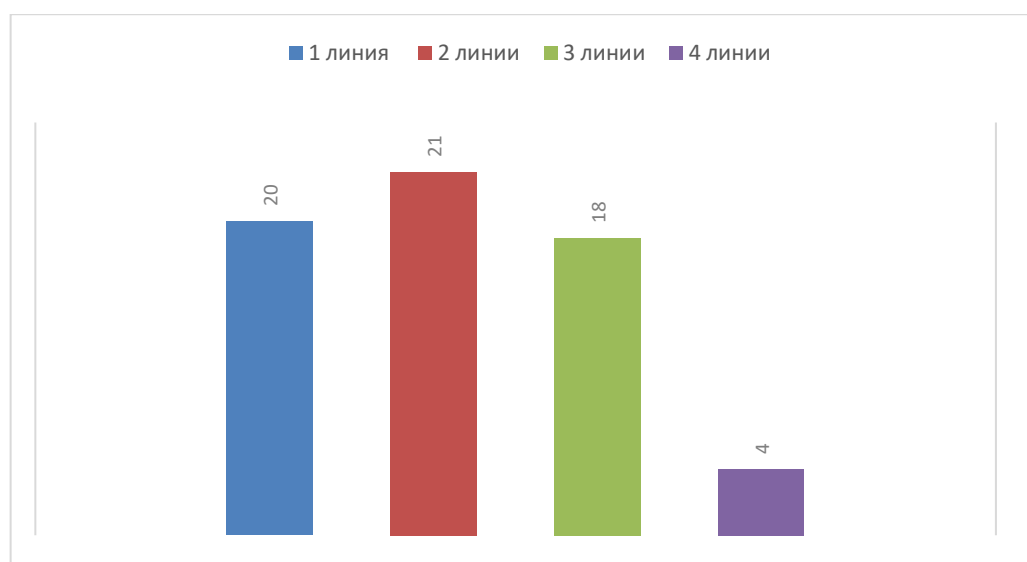


Рисунок 3 - Распределение пациентов по количеству линий ПХТ, проведенных до выполнения СРТ

Из 47 пациентов, перенесших резекцию печени, 38 (79,1%) больных были оперированы однократно, 7 (14,6%) пациентам дважды проводилась резекция печени, 1 (2,1%) больному было выполнено 3 вмешательства и 1 (2,1%) пациентка перенесла последовательно 4 атипичные резекции печени. Объемы перенесенного хирургического лечения указаны в таблице 4.

Таблица 4 - Объем предшествующего хирургического лечения в группе СРТ

Пациенты, подвергшиеся хирургическому вмешательству на печени однократно	
Объем хирургического вмешательства	n (пациентов)
Атипичная резекция одного или нескольких сегментов печени	29
Правосторонняя гемигепатэктомия	4
Правосторонняя гемигепатэктомия комбинированная с атипичной резекцией одного или нескольких сегментов печени	3
Левосторонняя гемигепатэктомия комбинированная с атипичной резекцией одного или нескольких сегментов печени	1
Сегментэктомия S6, атипичные резекции S5 и S7 печени	1

Пациент, перенесшие 2 хирургических вмешательства на печени (n=7)	
Объем хирургического вмешательства	n (пациентов)
1) Правосторонняя гемигепатэктомия 2) Атипичная резекция	3
1) Бисегментэктомия S2-3 2) Атипичная резекция S4b печени, РЧА метастаза в S8 печени	1
1) Атипичная резекция печени 2) Атипичная резекция печени	2
1) Атипичная резекция печени 2) Правосторонняя гемигепатэктомия	1
Пациент, перенесший 3 хирургических вмешательства на печени (n=1)	
1) Атипичная резекция печени 2) Гемигепатэктомия справа 3) Радиочастотная абляция печени	
Пациент, перенесший 4 хирургических вмешательства на печени (n=1)	
1-3 Атипичные резекция одного или нескольких сегментов 4 Трансартериальная химиоэмболизация	

Среди 15 (23.8%) пациентов, которые изначально не рассматривались как кандидаты для проведения хирургического лечения, у 9 (60%) пациентов метастазы были метакронными, у 6 (40%)- синхронными.

Ввиду наличия в группе исследования пациентов с 1-4 метастатическими узлами в печени со средним размером метастатического очага $2,5 \pm 1,3$ см (от 0,8 до 6,5 см), представляется важным изучение объема опухолевой ткани в печени как возможного предиктора эффективности применения СРТ. Объем метастатических очагов в печени варьировал в пределах от 0,5 до 250 см³ с медианой 10,3 см³.

Корреляция объема опухолевой ткани с размером метастазов представлена на рисунке 4.

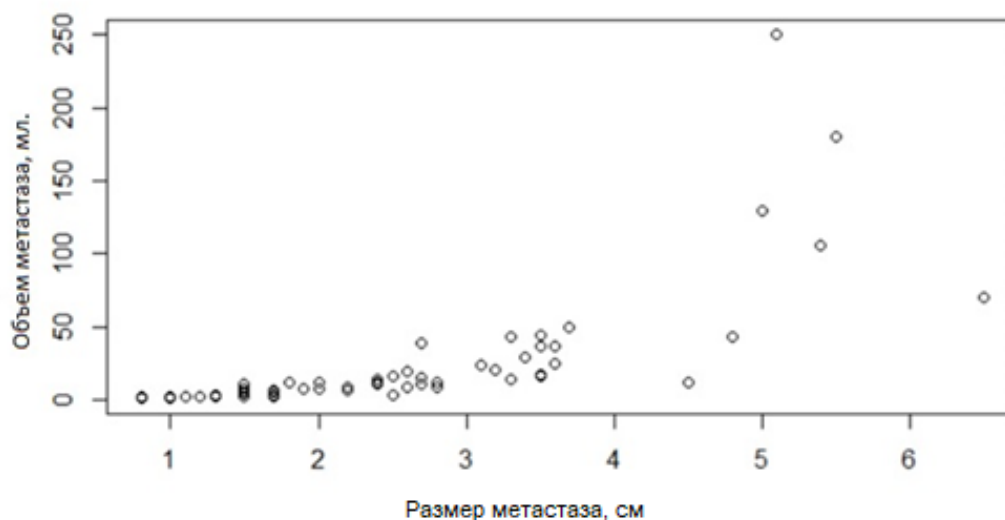


Рисунок 4 - Корреляция максимального размера метастазов и объема опухолевой ткани у больных с олигометастатическим поражением печени колоректальным раком

2.3 Характеристика больных в группах исследования, отобранных для сравнительного анализа эффективности стереотаксической радиотерапии и хирургического метода лечения при солитарных метастазах рака толстой кишки в печени

Для проведения сравнительного анализа эффективности применения СРТ и хирургического метода лечения были отобраны пациенты с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени, которым на первом этапе лечения была удалена первичная опухоль и проведено не более 2 линий ПХТ с момента выявления метастатического поражения печени. Ограничение по числу линий ПХТ было введено для исключения пациентов с множественными рецидивами метастатического процесса, как имеющих заведомо менее благоприятный прогноз. Из группы СРТ было отобрано 17 пациентов. Для формирования групп, сопоставимых по основным характеристикам, которые могли повлиять на

результаты лечения (пол, возраст, размер метастазов, число линий ПХТ, наличие внепеченочных проявлений заболевания, значения Т и N первичной опухоли, время появления метастазов, предшествующие операции на печени), был использован метод псевдорандомизации. В группу сравнения вошли 34 пациента, которым проводились резекции печени различного объема. Операции проводились на базе хирургических отделений НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (n=21) и ГБУЗ ГКОБ1 ДЗМ (n=13) в 2019-2022 гг. (Таблица 4).

Таблица 4 - Характеристика групп пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени

Показатель	СРТ (n=17)	Хирургический метод лечения (n=34)	p- value
Пол: м/ж (%)	10/7 (58,8/41,2)	13/21 (38,2/61,8)	0.234
ECOG, n (%)			
0-1	16 (94,1)	30 (88,2)	0.654
2	1 (5,9)	4 (11,8)	
Средний возраст, лет±ст. откл. (мин-макс)	62,8±11,1 (46-83)	63.8±8,1 (47-82)	0.711
Число линий ПХТ до начала лечения (%)			
1	11 (64,7)	24 (70,6)	0.753
2	6 (35,3)	10 (29,4)	
Степень дифференцировки первичной опухоли (%)			
G 1	1 (5,9)	5 (14,7)	0.706
G 2	13 (76,5)	25 (73,5)	
G 3	3 (17,6)	4 (11,8)	

Значение символа T первичной опухоли (%)			
3	13 (76,5)	22 (64,7)	0.527
4	4 (23,5)	12 (35,3)	
Значение символа N первичной опухоли (%)			
0	9 (53)	13 (38,25)	0.513
1	4 (23,5)	13 (38,25)	
2	4 (23,5)	8 (23,5)	
Средний размер очага, см (мин-макс)	2,7±1,4 (1 – 6,5)	3,0±1.67 (0,9-6,8)	0.509
Предшествовавшее локальное воздействие на метастазы в печени, да/нет (%)	12/5 (70,6/29,4)	15/19 (44,1/55,9)	0.136
Внепеченочные очаги, да/нет (%)	5/12 (29,4/70,6)	10/24 (29,4/70,6)	1
Синхронные метастазы на момент первичной диагностики (%)	10(58,8)	12(35,3)	0.140

Данные группы были сопоставимы по возрастному ($p=0,711$) и половому составу ($p=0,234$) пациентов, по их общесоматическому статусу ($p=0,654$), характеристикам первичной опухоли, размеру метастатических очагов ($p=0,509$), количеству предшествующих линий ПХТ ($p=0,753$), частоте предшествовавших операций на печени ($p=0,136$) и частоте ранее имевшихся внепеченочных метастатических очагов ($p=1$)

В группе хирургического лечения 15 пациентам также ранее уже

выполнялись резекции печени по поводу метастатического поражения: у 12 пациентов были ранее выполнены ранее атипичные резекции от одного до трех сегментов печени, у двоих – гемигепатэктомия справа и у одного анатомическая резекция 7 сегмента печени. Объем остаточной паренхимы печени у данных пациентов был достаточным для рассмотрения их в качестве кандидатов для повторной резекции печени.

В группе хирургического лечения внепеченочные метастатические очаги были выявлены у 10 (29,2%) больных, все эти очаги были удалены хирургическим путем до проявления метастазов в печени. У 4 (11,7%) пациентов имели место солитарные метастазы в легкие, по поводу чего было проведено хирургическое лечение в объеме краевой резекции легких, у 3 (8,8%) пациентов ранее выполнялась забрюшинная лимфаденэктомия по поводу метастазов в лимфатических узлах, у 2 (5,9%) больных имели место метастазы в мягкие ткани передней брюшной стенки и в области послеоперационного рубца, у 1 (2,8%) больного имел место метастаз в левый надпочечник, по поводу чего была выполнена лапароскопическая адреналэктомия. В группе СРТ внепеченочные очаги наблюдались у 3 (17%) пациентов. В 1 случае метастаз локализовался в теле 5 поясничного позвонка, у одного пациента очаг располагался в забрюшинном лимфоузле, в третьем случае был выявлен солитарный метастаз в легком. Эти очаги находились в состоянии стабилизации после проведения СРТ и ПХТ.

В группе хирургического лечения 20 метастаза (58,8%) локализовались в сегментах правой доли печени, 14 (41,2%) - в сегментах левой доли. В группе лучевой терапии в правой доле печени локализовалось 11 (64,5%) узлов. Различия по расположению метастазов в долях и сегментах печени были статистически не значимы.

2.4 Методика проведения стереотаксической радиотерапии

После принятия решения о проведении СРТ, больным проводилась предлучевая топометрическая подготовка: выполнялась компьютерная томография

на томографе GE Light Speed с применением 3-х фазного внутривенного контрастирования йогексолом и шагом исследования 0,25 см.

Для каждого больного индивидуальное фиксирующее средство (вакуумный матрас), который помещался на столе компьютерного томографа, идентичном используемому на линейном ускорителе электронов. Во время проведения топометрической подготовки пациент укладывался на стол компьютерного томографа в индивидуальном фиксирующем устройстве в том положении, в котором должна была проводиться СРТ: руки были заведены за голову, а ноги фиксировались подколенником (Рисунок 5).

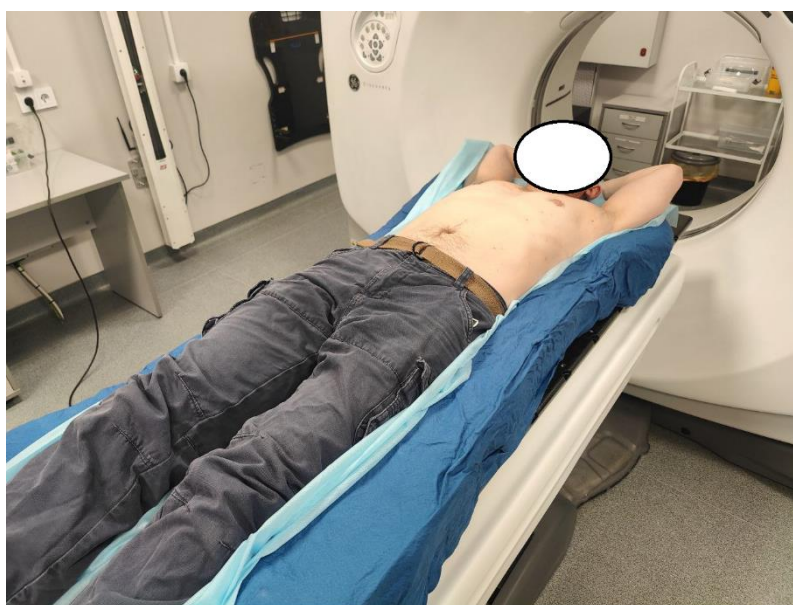


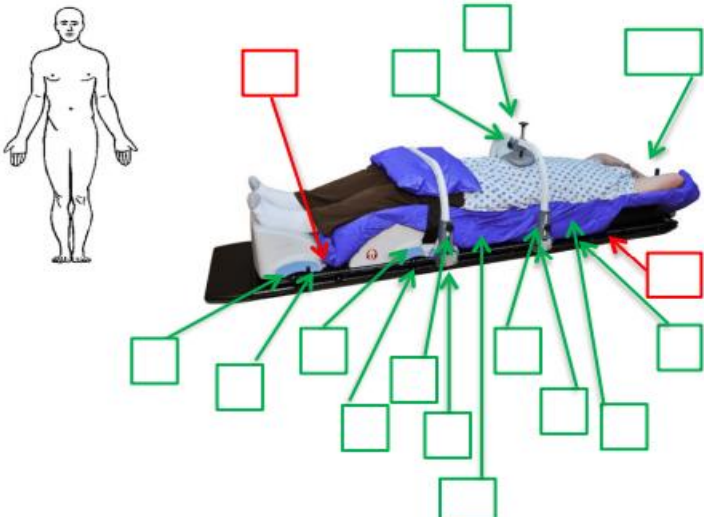
Рисунок 5 - Положение больного на столе компьютерного томографа при выполнении топометрической подготовки

В условиях радиологического отделения клиники ООО «ПЭТ-Технолоджи Подольск» использовались индивидуальные разметочные листы, на которых оператор отмечалось использование каждого фиксирующего приспособления. Пример такого разметочного листа представлен на рисунке 6. Положение тела пациента во время проведения разметки строго соответствовало таковому при проведении сеанса СРТ на линейном ускорителе электронов. Во время каждого

последующего сеанса лучевой терапии укладка пациента воспроизводилась по данным разметочного листа для достижения максимальной точности проведения СРТ.

Лист укладки

ФИО _____ ID _____



Локализация _____

Толщина среза: 1,2 / 2,5 / 5 / _____

Положение на столе:
на спине / на животе
ногами к гантри / головой к гантри

Положение рук:
вдоль тела / на груди / над
головой

Фазы дыхания:
4D-CT _____
Breath Hold _____

Болюс:
Да / Нет

К/У _____

Частота контроля укладки: _____

Важное: _____

Врач _____

Оператор КТ _____

Мед. Физик _____

Рисунок 6 – Пример разметочного листа укладки больного в лучевой карте

При проведении СРТ в условиях клиники ПЭТ-Технолоджи применялся вариант укладки больного с использованием вакуумного матраца и абдоминального пресса для ограничения дыхательных движений диафрагмы (Рисунок 7А). В условиях радиологического отделения ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, помимо использования вакуумных

матрацев, для исключения влияния дыхательных движений применялась технология проведения СРТ с задержкой дыхания на вдохе под контролем системы RPM (Real-time Position Management) (Рисунок 7В).



А

С использованием абдоминального пресси и вакуумного матраца



В

С использованием вакуумного матраца и системы RPM

Рисунок 7 - Вариант укладки больного при разметке с использованием компьютерного томографа

Файл с данными проведенной предлучевой подготовки загружался в цифровую планирующую систему для проведения оконтуривания зон облучения. В данном исследовании использовалась цифровая информационная система ARIA oncology information system. С целью улучшения визуализации и создания оптимальных контуров проводилось совмещение данных КТ-топометрии с результатами диагностического МРТ/МСКТ с внутривенным контрастированием и/или позитронной эмиссионной томографией (ПЭТ-КТ) всего тела. Данные виды исследований проводились не позднее месяца до начала лечения.

Выбор объёмов облучения мишени и оконтуривание критических и вспомогательных структур выполнялись на каждом срезе исследования, полученного при проведении топометрической КТ. Расчет программы СРТ выполнялся на нативной серии снимков для исключения влияния рентгенконтрастного вещества на расчет дозы облучения.

В данном исследовании метастаз в ткани печени в границах, определяемых при помощи методов визуализации, принимался за «макроскопический объём опухоли» или gross tumor volume (GTV), данный объём также соответствовал «клиническому объёму мишени» или clinical target volume (CTV) при высоко- и умереннодифференцированных вариантах аденокарциномы толстой кишки. При проведении лечения пациентам с низкодифференцированными опухолями отступ для CTV увеличивали на 5-10 мм в пределах печени для наиболее полного включения в объём облучения зоны потенциальной инфильтрации опухолевых клеток вокруг метастаза. «Планируемый объём мишени» или planning target volume (PTV) формировался программой автоматически путем определения отступов от CTV.

Величина отступов на PTV варьировала в зависимости от технологических аспектов проведения процедуры СРТ. У пациентов, СРТ которым производилось с помощью системы контроля дыхательных движений или respiratory gating system (RPM) производства Varian Medical Systems.

Отступы в краниокаудальном направлении составляли по 10 мм, в радиальном - 5 мм. Для пациентов, у которых применялась методика абдоминальной компрессии, отступы в краниокаудальном направлении составляли 10-15, а в радиальном – 5-10 мм в зависимости от величины экскурсии диафрагмы, полученной по данным флуороскопии.

При создании плана СРТ важное значение имеет отображение контуров органов риска с целью оценки лучевой нагрузки и потенциальной токсичности. К ним относятся: почки, легкие (каждое легкое отображалось отдельно), желудок, двенадцатиперстная кишка, поджелудочная железа, селезенка, сердце, спинной мозг, позвоночник, ребра. В случае близкого расположение метастазов к ребрам, обозначаются также и ребра единым контуром с отступом 0,5-1 см с целью компенсации их движения во время акта дыхания (Рисунок 8).

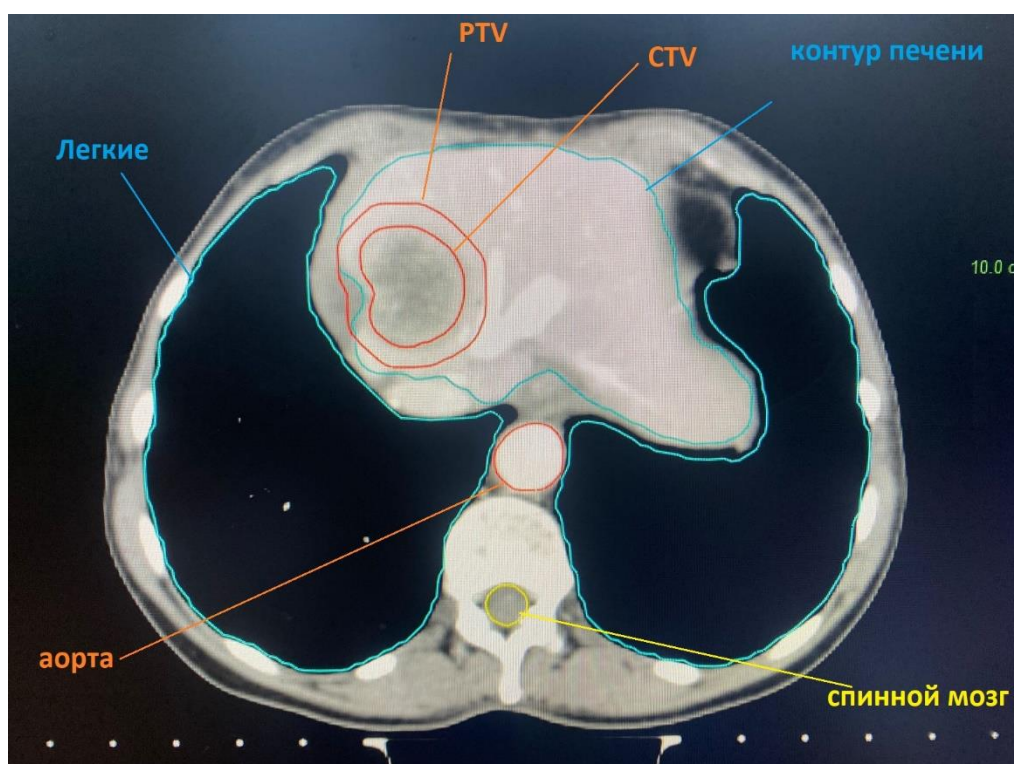


Рисунок 8 - Пример объемного планирования больного для проведения стереотаксической радиотерапии метастаза в печени

После утверждения плана лучевой терапии создавалось предписание лучевой терапии, которое включало режим лучевой терапии. Медицинским физиком подбирались методика облучения: лучевая терапия, модулированная по интенсивности (intensity-modulated radiation therapy (IMRT)), объемно-модулированная лучевая терапия (volumetric modulated arc therapy (VMAT)), трехмерная (3D) конформная лучевая терапия (three-dimensional conformal radiation therapy (3D CRT)) и вид облучения (фотонное–тормозное излучение высоких энергий).

Далее медицинские физики производили расчет плана лучевой терапии согласно контурам и предписанию врача-радиотерапевта, создавали дозовое распределение на планируемые мишени и органы риска, оценивали волнометрические параметры оконтуренных органов, включая печень. Пример

дозового распределения СРТ метастаза в печени методикой IMRT больного Е. представлен на рисунке 9.



Рисунок 9 - Пример дозового распределения стереотаксической радиотерапии метастаза в печени методикой IMRT больного Е

После расчета плана лечения он загружался в систему аппарата линейного ускорителя электронов. Пациента укладывали на стол линейного ускорителя на индивидуальный матрас в положении, идентичном положению на столе томографа при выполнении топометрической подготовки. Перед каждым сеансом СРТ проводился контроль укладки при помощи системы конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ). При удовлетворительном сопоставлении контуров с настоящей укладкой выполнялся сеанс СРТ. При выявлении значимых анатомических отклонений (например, появление гидроторакса), не позволяющих провести адекватное лечение, производились повторная топометрическая подготовка со всеми последующими этапами планирования лечения. Выбор программы СРТ проводился с учетом всех дозовых ограничений на здоровую ткань печени и органы риска.

В условиях радиологического отделения ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для лечения больных использовался линейный ускоритель электронов Varian Clinac 2300 iX, в условиях клиники ПЭТ-Технолоджи использовался линейный ускоритель электронов Varian True Beam.

Стереотаксическая радиотерапия проводилась в режиме гипофракционирования фотонами с энергией 6 МэВ с достижением СД от 25 до 60 Гр на очаг за 3-5 фракций с медианой СД 54 Гр за 3 фракции. Медиана БЭД составила 151,2 Гр. Режим проведения СРТ зависел от локализации патологического очага в печени, от методики, принятой в конкретном лечебном учреждении, где проводилось лечение пациентов. Наиболее частым вариантом СРТ было подведение СД 54 Гр за 3 фракции, сеансы проводились 1 раз в 48 часов в амбулаторном режиме. Распределение пациентов группы исследования по подведенной в процессе лечения дозе облучения представлено в таблице 5.

Таблица 5 - Распределение пациентов по режиму фракционирования при проведении СРТ

Подведенная доза	Число пациентов (%)	Число метастазов (%)
25 Гр за 5 фракций	1 (1,6)	1 (0,9)
30 Гр за 5 фракций	1 (1,6)	2 (1,8)
36 Гр за 5 фракций	1 (1,6)	1 (0,9)
40 Гр за 5 фракций	4 (6,3)	8 (7,4)
50 Гр за 5 фракций	16 (25,4)	30 (27,5)
51 Гр за 3 фракции	4 (6,3)	9 (8,3)
54 Гр за 3 фракции	34 (54)	56 (51,4)
60 Гр за 3 фракции	2 (3,2)	2 (1,8)

Характеристики СРТ, такие как СД и количество фракций, зависели от принятых в конкретной клинике методик и локализации очага. Расположение метастатического очага вблизи критически важных структур требовало снижения

дозы для соблюдения безопасности планируемого лечения. Перенесенные пациентом резекции печени по поводу метастазов рака толстой кишки не оказывали принципиального значения на объем планируемой СРТ, однако имели значение на этапе оконтуривания мишени ввиду изменившихся анатомических соотношений после выполненных вмешательств. Общее состояние больного не играло определяющей роли в вопросе назначения режима СРТ ввиду хорошей переносимости процедуры. Пациентам в группе исследования СРТ проводилась на все метастатические очаги в печени, таким образом, лучевому воздействию были подвергнуты все 109 очагов в печени.

Пациенты в рамках данного исследования были разделены на 2 подгруппы по дозе облучения, так 23 (36,5%) пациентов получил СД ≤ 50 Гр (БЭД ≤ 100 Гр) за 5 фракций с разовой дозой ≤ 10 Гр, в то время как 40 (63,5%) пациентов получил СД ≥ 51 Гр (БЭД $\geq 137,7$ Гр) за 3 фракции с РД ≥ 17 Гр (Рисунок 10).

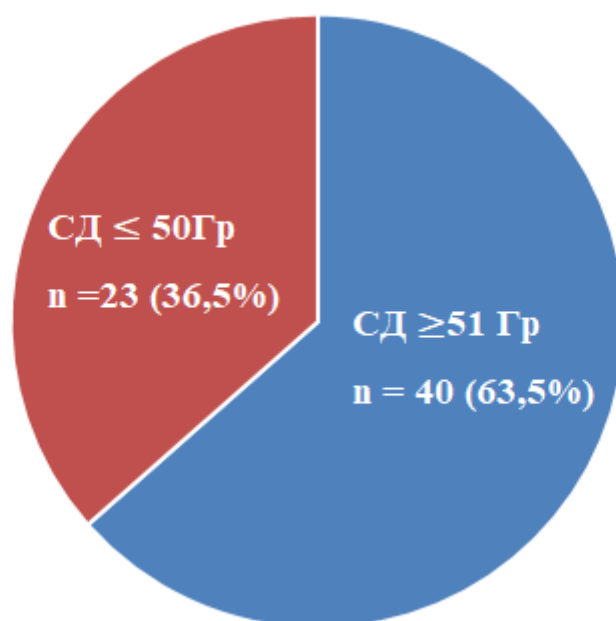


Рисунок 10 - Распределение больных по подведенной суммарной дозе лучевой терапии при проведении СРТ

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с различными суммарными дозами облучения представлена в таблице 6.

Следует отметить, что данные подгруппы были сопоставимы по возрастному и половому составу больных, по их соматическому статусу, характеристикам

первичной опухоли по TNM, времени возникновения метастазов, их количеству, наличию мутаций в генах системы RAS. Статистически значимые различия между приведенными подгруппами были отмечены по среднему размеру метастатического очага ($p=0,032$). Пациенты в подгруппе с меньшей СД имели в среднем большие по размеру метастазы, хотя среднее значение размера метастатического очага и в группе высокой дозы, и в группе низкой дозы были менее 3 см и находились в пределах от 0,8см до 6,5 см.

Таблица 6 - Характеристика подгрупп лучевой терапии по величине дозы облучения

Показатель	СД ≤50 Гр n=23	СД ≥51 Гр n=40	p-value
Пол: м/ж (%)	12/11 (52,2/47,8)	19/21 (47,5/52,5)	0,796
Средний возраст, лет±ст. откл. (мин-макс)	64,6± 13,2 (31-79)	59,1±13,2 (27-83)	0,084
ECOG, n (%)			
0-1	21 (91,3)	33(82,5)	0,466
2	2 (8,7)	7 (17,5)	
Значение символа T первичной опухоли (%)			
2	1 (4,3)	4 (10)	0,466
3	12 (52,2)	23 (57,5)	
4	10 (43,5)	13 (32,5)	
Значение символа N первичной опухоли (%)			
0	9 (39,1)	12 (30)	0,540
1	7 (30,45)	18 (45)	
2	7 (30,45)	10 (25)	
Средний возраст, лет±ст. откл. (мин-макс)	64,6± 13,2 (31-79)	59,1±13,2 (27-83)	0,084

ECOG, n (%)			
0-1	21 (91,3)	33(82,5)	0,466
2	2 (8,7)	7 (17,5)	
Значение символа T первичной опухоли (%)			
2	1 (4,3)	4 (10)	0,466
3	12 (52,2)	23 (57,5)	
4	10 (43,5)	13 (32,5)	
Значение символа N первичной опухоли (%)			
0	9 (39,1)	12 (30)	0,540
1	7 (30,45)	18 (45)	
2	7 (30,45)	10 (25)	
RAS мутация, да/нет (%)	7/16 (30,4/69,6)	14/26 (35/65)	0,786
Число метастазов (%)			
1	9 (39,1)	20 (50)	0,476
2	10 (43,5)	13 (32,5)	
3	3 (13)	7 (17,5)	
4	1 (4,4)	0	
Средний размер очага, см (медиана/мин-макс)	2,9 (0,8-5,5)	2,3 (0,8-6,5)	0,032
Предшествовавшее локальное воздействие, да/нет (%)	17/6 (73,9/26,1)	31/9 (77,5/22,5)	0,766
Контролируемые внепеченочные очаги, да/нет (%)	5/18 (21,7/78,3)	12/28 (30/70)	0,564

Синхронные метастазы на момент первичной диагностики (%)	16 (69,6)	26 (65/35)	0,786
Тип метастазов на момент проведения СРТ, синхронные/метахронные	4/19 (17,4/82,6)	5/35 (12,5/87,5)	0,712
Методика контроля дыхательных движений Пресс/RPM	21/2 (91,3/8,7)	0/40 (0/100)	<0,001
Число линий ПХТ, предшествовавшей СРТ			
1	6 (26,1)	14 (35)	0,211
2	9 (39,1)	12 (30)	
3	8 (34,8)	10 (25)	
4	0 (0)	4 (10)	

На основании использования методик контроля дыхательных движений при проведении СРТ также были выделены 2 подгруппы. В первой подгруппе, включавшей 21 пациента, использовался брюшной пресс, во второй подгруппе, включавшей 42 пациента, применялась технология проведения лучевой терапии с задержкой дыхания на вдохе под контролем системы RPM Varian System.

Как следует из полученных данных, подгруппы достоверно отличались по объему СД, объему опухолевой ткани в печени и среднему размеру метастатических очагов. В подгруппе с использованием RPM Varian System размер ($p=0,016$) метастатических очагов был значимо меньше, чем в подгруппе с использованием брюшного пресса в качестве контроля движения передней брюшной стенки. Также в подгруппе с использованием брюшного пресса ни один пациент не получил СД ≥ 51 Гр, в то время как в группе с использованием RPM Varian System только 1 пациент получил СД ≤ 50 Гр ($p<0,001$). Данные различия по

ключевым параметрам между подгруппами делали их дальнейшее сравнение некорректным.

Для подгруппы пациентов с солитарными метастазами, отобранными для проведения псевдорандомизации, распределение пациентов по дозе ЛТ, подведенной к метастатическим очагам, представлено в таблице 7.

Таблица 7 - Распределение 17 больных раком толстой кишки с солитарными метастазами в печени в зависимости от режима фракционирования при проведении СРТ в подгруппе солитарных метастазов согласно подведенной дозе облучения

Подведенная доза ЛТ.	n пациентов (%)
40 Гр за 5 фракций	3 (17,7)
50 Гр за 5 фракций	4 (23,6)
54 Гр за 3 фракции	9 (52,9)
60 Гр за 3 фракции	1 (5,8)

Медиана СД в группе больных с солитарными метастазами в печени составила 54 Гр, подведённых за 3 фракции, среднее значение СД - 51,7 Гр. У 7 (41,2%) из 17 пациентов проводилась СРТ с применением системы абдоминальной компрессии в качестве методики ограничения дыхательных движений, остальным 10 (58,8%) проводилась СРТ с применением системы RPM Varian System.

2.5 Методика проведения хирургического лечения пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени

Хирургическое лечение было проведено 34 пациентам с резектабельными солитарными метастазами рака толстой кишки в печени. Объем резекции печени определялся на основании данных предоперационных МСКТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием и окончательно утверждался в соответствии с данными интраоперационной ревизии и

интраоперационного ультразвукового исследования печени. В качестве основных критериев резектабельности определялась возможность выполнения резекции печени с отрицательным хирургическим краем (R0) и достаточный объем остаточной паренхимы печени (не менее 40% паренхимы у пациентов, которые получали ПХТ, и не менее 30% паренхимы у пациентов, которым не проводилась ПХТ).

В зависимости от объема метастатического поражения и расположения очагов объем резекции печени варьировал от атипичной резекции печени до гемигепатэктомии, распределение операций по объему резекции печени представлено в таблице 8. При выполнении резекции печени стремились обеспечить отступ от границ метастатического очага не менее 1 см, для чего применялось интраоперационное ультразвуковое исследование. При близком расположении метастазов по отношению к крупным сосудам расстояние от границы резекции до очага могло быть менее 1 см.

Выбор хирургического доступа (лапаротомный или лапароскопический) зависел от объема и сложности резекции печени, конституциональных особенностей пациента, предшествовавших хирургических вмешательств на органах брюшной полости. Из 34 операций 20 резекций выполнено лапаротомным и 14 лапароскопическим доступом. Распределение пациентов по объему выполненной резекции печени представлено в таблице 8.

Таблица 8 - Распределение пациентов по объему резекции печени в группе хирургического метода лечения

Объем операции	n (пациентов, %)
Атипичная резекция печени	28(82,4)
Сегментэктомия	3 (8,8)
Гемигепатэктомия	3 (8,8)

Разделение паренхимы печени выполнялось при помощи ультразвукового

скальпеля Harmonic или при помощи ультразвукового кавитационного хирургического аспиратора (CUSA). Хирургический гемостаз проводился при помощи биполярной коагуляции и клипирования сосудистых структур полимерными или металлическими клипсами. Края резекции маркировались тушью и направлялись на патоморфологическое исследование. Пример резекции 4 сегмента печени представлен на рисунках 11-13.



Рисунок 11 – Компьютерная томограмма солитарного метастаза рака толстой кишки в 4А сегмент печени



Рисунок 12 - Вид печени после атипичной резекции 4А сегмента печени



Рисунок 13 - Удаленная ткань печени с метастатическим узлом

2.6 Конечные точки проведенного исследования и методики оценки

Конечными точками в проведенном исследовании были: ЛК, ОВ, ВБП, частота осложнений лечения (хирургические лучевые повреждения). После локального воздействия на метастазы пациентам проводилось динамическое наблюдение онкологом по месту жительства. В качестве методов объективного контроля использовались КТ органов брюшной и грудной полостей с трехфазным контрастированием или МРТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием 1 раз в 3 мес. ЛК оценивался согласно критериям EORTC-RECIST 1.1 [15]. Согласно данной классификации полным ответом опухоли на проведенное лечение считалось полное исчезновение опухолевых очагов, частичным ответом - уменьшение суммы наибольших размеров очагов

более чем на 30%. Прогрессирование заболевания в виде локального рецидива опухоли отмечалось при увеличении суммы наибольших размеров опухолевого очага не менее чем на 20 % (и не менее чем на 5 мм) по сравнению с таковыми до применения СРТ. Данное событие для пациентов, перенесших СРТ, расценивалось как нарушение локального контроля. Для пациентов, которым была выполнена хирургическая резекция печени, локальным рецидивом опухоли считалось появление опухолевой ткани в паренхиме печени в области послеоперационного рубца. Появление нового очага в паренхиме печени вне зоны проведенного ранее оперативного вмешательства определялось как отдаленное метастазирование и не расценивалось как нарушение локального контроля опухоли.

Как появление нового опухолевого очага, так и локальный рецидив опухоли в зоне ранее проведенного локального воздействия расценивались как прогрессирование заболевания и учитывались при расчете ВБП.

Токсичность оценивалась согласно общим терминологическим критериям для нежелательных явлений по шкале СТСАЕ 5.0 [12]. Послеоперационные осложнения оценивались согласно критериям шкалы Clavien-Dindo [133].

При отсутствии прогрессирования, пациентам продолжалось динамическое наблюдение, при прогрессировании проводили ПХТ, некоторые больные при олигопрогрессировании повторно рассматривались как кандидаты для локального воздействия.

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. Данные, полученные в результате статистической обработки, считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Результаты лечения больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени в группе с применением стереотаксической радиотерапии

3.1.1 Оценка постлучевой токсичности стереотаксической радиотерапии у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени

У 19 (30,1%) из 63 пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени, перенесших стереотаксическую радиотерапию, наблюдались нежелательные явления 1 – 2 ст. по шкале СТСАЕ 5.0, проявлявшиеся в виде тошноты, субфебрильной температуры тела, болевого синдрома, диареи и общего недомогания. Их распределение по частоте представлено на рисунке 14.

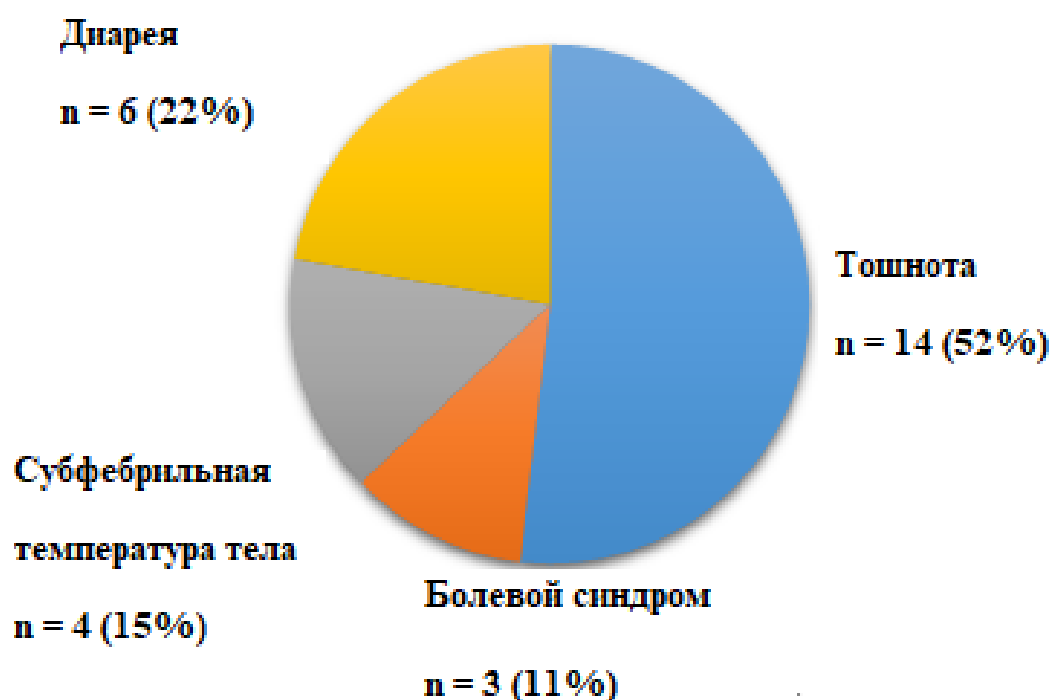


Рисунок 14 - Распределение больных по частоте нежелательных явлений после проведения СРТ

Так, тошнота, не сопровождавшаяся рвотой, была отмечена у 14 (22%)

больных. Это состояние обычно проявлялось непосредственно после сеанса СРТ и эффективно купировалось применением противорвотных средств или самостоятельно в течение нескольких часов. На боли умеренной интенсивности (оценка по визуально-аналоговой шкале 2 - 3 балла) предъявляли жалобы 3 (4,7%) пациентов, субфебрильную лихорадку и диарею отметили 4 (6,3%) и 6 (9,3%) пациентов, соответственно. Вышеозначенные состояния в большинстве случаев купировались самостоятельно в течение нескольких часов после сеанса СРТ.

Было установлено, что частота выявленных осложнений достоверно выше в группе пациентов, получивших СД ≥ 51 Гр ($p=0,005$) В данной группе 15 (37,5%) больных предъявляли описанные выше жалобы. Тем не менее, следует отметить, что токсичности 3 степени и выше по СТСАЕ 5.0, в том числе случаев радиоиндуцированной гепатотоксичности, отмечено не было. Все 63 пациента завершили запланированный курс лучевой терапии в полном объеме.

В подгруппе 17 пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени при применении СРТ только у 3 (17%) больных наблюдалась токсичность 1 степени по СТСАЕ 5.0. Данное состояние проявилось в виде тошноты и общей слабости. Все пациенты успешно завершили курс лучевой терапии.

Все пациенты, прошедшие курс СРТ после проведения лечения, наблюдались онкологом по месту жительства. По результатам наблюдения указаний на возникновение поздних тяжелых постлучевых реакций получено не было.

3.1.2 Непосредственные результаты применения стереотаксической радиотерапии у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени

После проведения СРТ 29 (46%) пациентов продолжили лекарственное противоопухолевое лечение. Из них двоим (3,2%) пациентам проводилась иммунотерапия, 3 (4,8%) – таргетная терапия, 24 (38%) получали ПХТ. Остальные 34 (54%) пациента были оставлены под динамическое наблюдение.

Контроль эффективности локального лучевого воздействия проводился при помощи КТ органов брюшной полости с трехфазным внутривенным

контрастированием каждые 3 мес. При сомнительных результатах исследования выполнялась МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием или ПЭТ-КТ. Локальный контроль оценивался согласно критериям EORTC-RECIST 1.1 [16]. Результаты проведения контрольного исследования через 6 мес. после проведенной СРТ представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Результаты контрольного обследования больных после проведения СРТ в течение 12 мес. после проведения лечения

Заключение контрольного исследования	Число метастазов (%)
Продолженный рост опухоли	21 (19,2)
Стабилизация	53 (48,7)
Частичный клинический ответ	17 (15,6)
Полный клинический ответ	18(16,5)

За все время наблюдения в сроки от 6 мес. до 4,2 лет нарушение локального контроля опухоли произошло у 21 (33,3%) пациента. Большая часть локорегионарных рецидивов имела место в течение первого года наблюдений. При проведении контрольного исследования через 6 мес. у 11 (17,4%) пациентов имел место продолженный рост облученной опухоли, еще у 5 (8%) пациентов продолженный рост опухоли отмечен через 9 мес. В сроки более 1 года нарушение ЛК опухоли имело место еще у 5 (8%) пациентов.

У 35 (32%) больных через 6 мес после проведения СРТ отмечен полный и частичный клинический ответ, у 49% больных – стабилизация процесса.

Только для 4 больных, вошедших в данное исследование, есть данные морфологического исследования изменений в метастатических очагах, подвергнутых СРТ. Ниже мы приводим краткий анамнез и данные морфологических исследований метастазов после СРТ у таких больных.

1. Больная Г., и/б №17/8253. Возраст: 62 года. Диагноз: рак сигмовидной кишки, рТ2N1bM0, ст. 3А. Гистологическое строение опухоли:

высокодифференцированная аденокарцинома. С 01.02.19 по 05.02.19 была проведена СРТ с РД 17 Гр и СД 54 Гр по поводу двух метакронных метастазов в печени. Через 6 месяцев после СРТ при контрольном обследовании был выявлен продолженный рост одного из метастатических очагов, второй очаг находился в состоянии стабилизации. В ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России 15.08.19 проведено хирургическое лечение в объеме: левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией 5,8 сегментов печени, холецистэктомия. При морфологическом исследовании выявлены метастазы высокодифференцированной аденокарциномы с патоморфозом 3-4 степени по Mandard [133].

2. Больной З., Возраст: 66 лет. Диагноз: рак сигмовидной кишки рТ3N0M1, ст. 4, метастатическое поражение печени. Гистологическое строение опухоли: умеренно дифференцированная аденокарцинома. С 23.11.18 по 28.11.18 была проведена СРТ с РД 10 Гр и СД 50 Гр по поводу солитарного метакронного метастаза в 7 сегменте печени. В хирургическом лечении было отказано в связи с незаживающей раной передней брюшной стенки. Через 8 месяцев после СРТ при контрольном обследовании у больного имела место стабилизация метастатического очага. В ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России 16.07.19 проведено хирургическое лечение в объеме: резекция 7 сегмента печени. При морфологическом исследовании выявлен метастаз колоректальной аденокарциномы с наличием жизнеспособных клеток.

3. Больная К., 32 лет. Диагноз: рак нисходящей ободочной кишки рТ3N2M1, ст. 4, метастатическое поражение печени. Гистологическое строение опухоли: умереннодифференцированная аденокарцинома. С 11.11.20 по 16.11.20 была проведена СРТ с РД 10 Гр и СД 50 Гр по поводу солитарного метакронного метастаза в 8 сегменте печени. В хирургическом лечении было отказано в связи с малым объемом паренхимы печени после предшествующей резекции печени. Через 13 месяцев после СРТ при контрольном обследовании у больной был выявлен продолженный рост метастатического очага на фоне विकарной гипертрофии паренхимы печени. В ГБУЗ ГКОБ 1 ДЗМ 11.12.20 проведено

хирургическое лечение в объеме: резекция 7 сегмента печени. При морфологическом исследовании выявлен метастаз аденокарциномы толстой кишки с наличием жизнеспособных клеток.

4. Больная С., Возраст: 60 лет. Диагноз: рак верхнеампулярного отдела прямой кишки рТ3N1M0, ст. 3В. Гистологическое строение опухоли: умереннодифференцированная аденокарцинома. С 25.08.20 по 30.08.20 была проведена СРТ с РД 10 Гр и СД 50 Гр по поводу двух метакронных метастазов в 6 и 7 сегментах печени. В хирургическом лечении на момент выявления метастатического поражения печени было отказано в связи с ослабленным состоянием на фоне перенесенного ранее перитонита. Через 6 месяцев после СРТ при контрольном обследовании у больной имела место стабилизация метастатических очагов. В ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России 18.02.21 проведено хирургическое лечение в объеме: резекция 6 и 7 сегментов печени. При морфологическом исследовании выявлены метастазы высокодифференцированной аденокарциномы с патоморфозом 3-4 степени по Mandard [134].

Малое число подобных наблюдений не позволяет оценить корреляции между результатами лучевых методов исследования и патоморфологическими находками. Таким образом, стандартом оценки эффективности СРТ КТ/МРТ, позволяющие оценить изменения в подвергнутых лучевому воздействию метастазах с учётом критериев RECIST1.1 [16].

3.1.3 Отдаленные результаты лечения больных раком толстой кишки с олигометастатическим поражением печени в группе с применением стереотаксической радиотерапии

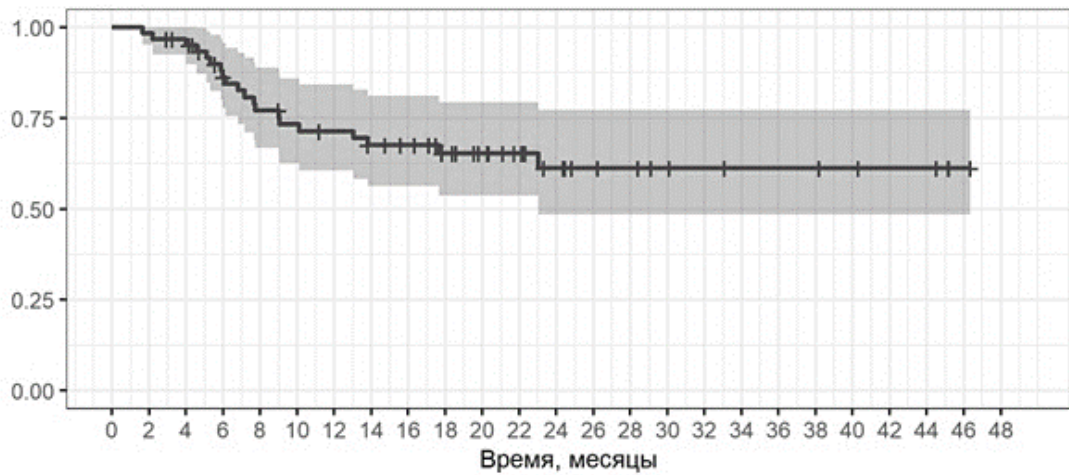
Медиана наблюдения за пациентами в группе СРТ составила 30,2 мес. при длительности периода наблюдения от 4,2 мес. До 4,9 лет. За время наблюдения умерло 40 пациентов: 35 из них больных погибли в связи с развитием отдаленного метастазирования, 4 скончались от коронавирусной инфекции и 1 больной - от

перитонита на фоне перфорации острой язвы двенадцатиперстной кишки через 3 года после окончания СРТ. На момент гибели у одного из пациентов, погибших по причинам, не связанным с основным заболеванием, был выявлен продолженный рост метастаза в печени после выполненной ранее СРТ. Отдаленные результаты комплексного лечения больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени с включением этапа СРТ представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Отдаленные результаты комплексного лечения больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени с применением СРТ

Показатель*	1 год (95% ДИ)	2 год (95% ДИ)	3 год (95% ДИ)	Медиана, мес.
ЛК	71,9 (61,1-84,7)	62,6 (50,4-77,7)	62,6 (50,4-77,7)	Не дост.
ОВ	87,3 (79,4-95,9)	62,7 (51,8-76,1)	39,7 (28,9-54,6)	28,6
ОВ(к)	93,4 (87,3-99,9)	68,8 (57,8-81,9)	43,5 (32-59,2)	31,1
ВБП	28,9 (20,6-44,4)	8,39 (3,63-19,4)	Не определена	8,4

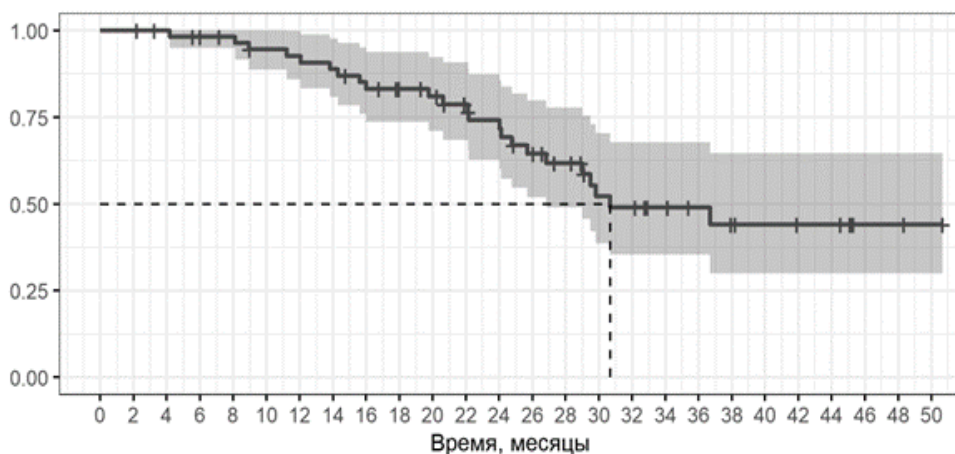
Для всей группы СРТ показатель одногодичного ЛК составил 71,9% (ДИ 95% 61,1-84,7), двухлетнего – 62,6% (ДИ 95% 50,4-77,7), трехлетний показатель ЛК составил 62,6% (ДИ 95% 50,4-77,7). Медиана для ЛК за время наблюдения не была достигнута. Уровень ЛК опухоли после применения СРТ у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени представлен на рисунке 15.



Серым цветом обозначен доверительный интервал

Рисунок 15 – Уровень ЛК опухоли после применения СРТ у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени

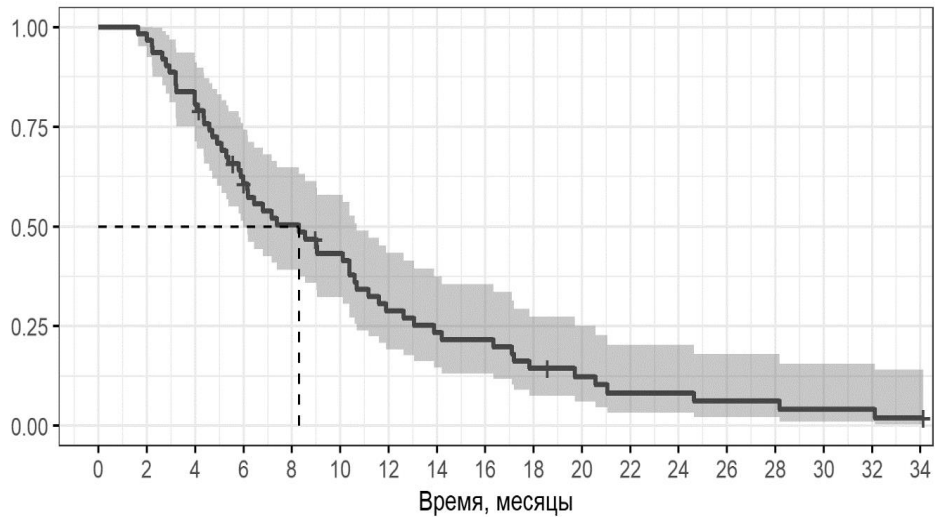
Общая канцерспецифическая выживаемость (ОВк) для всей группы больных составила 93,4% (ДИ 95% 87,3-99,9) для однолетнего срока наблюдения, для двух лет - 68,8% (ДИ 95% 57,8-81,9) и 43,5% (ДИ 95% 32-59,2) для 3-летнего срока наблюдения. График представлен на рисунке 16.



Серым цветом обозначен доверительный интервал, пунктиром - медиана ОВк

Рисунок 16 - ОВк у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ

Одно- и двухлетняя ВБП составила 28,9% (ДИ 95% 19,2-43,4) и 8,39% (ДИ 95% 3,63-19,4), соответственно. График представлен на рисунке 17. Для срока наблюдения в 3 года ВБП не была определена ввиду крайне низких ее значений. Медиана ВБП составила 8,4 мес.



Серым цветом обозначен доверительный интервал, пунктиром – медиана ВБП

Рисунок 17 - ВБП у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ

Для выявления предикторов, влияющих на отдаленные результаты применения СРТ при олигометастазах рака толстой кишки в печени, был проведен однофакторный регрессионный анализ методом Кокса.

По результатам проведенного анализа, для ЛК положительным прогностическим фактором была доза облучения подведенная к метастатическому очагу при проведении СРТ ≥ 51 Гр (ОР = 0,24 95% ДИ 0.1 - 0.58, $p = 0,001$). Негативными факторами прогноза были: размер метастаза ≥ 3 см (ОР = 5,01 95% ДИ 2,039-12,34, $p=0,0004$), количество метастазов ≥ 3 (ОР = 2,65 95% ДИ 1,016 - 6,94, $p = 0,046$), объем опухоли в печени ≥ 10 см³ (ОР = 4,99 95% ДИ 1,819 - 13,72, $p = 0,0018$), (Приложение А. Таблица А.1).

При проведении анализа нами была выявлена статистически значимая зависимость уровня ЛК от подведенной к очагу дозы облучения. Одно-, двух- и трехлетние значения показателя ЛК в зависимости от дозы облучения представлены в таблице 11. Медиана ЛК при использовании СРТ с СД ≥ 51 Гр за 3 фракции, что соответствовало БЭД ≥ 137 Гр, не была достигнута за время наблюдения. Медиана ЛК при использовании СРТ с СД ≤ 50 Гр в 3 фракции, что соответствовало БЭД ≤ 100 Гр, составила 7,8 мес.

Таблица 11 - Показатели уровня ЛК метастазов в печени после проведения СРТ в зависимости от суммарной дозы облучения за 1-, 2- и 3-летний периоды наблюдения

Показатель	1 год (95% ДИ)	2 год (95% ДИ)	3 год (95% ДИ)	Медиана, мес.
ЛК при СД ≤ 50 Гр	43 (24,8-74,5)	36,8 (19,5-69)	36,8 (19,5-69)	7,83
ЛК при СД ≥ 51 Гр	84,6 (73,9 – 96,7)	74 (60,1-90,9)	74 (60,1-90,9)	Не достигнута
Примечания: ЛК при СД ≤ 50 Гр – уровень ЛК опухоли при дозе облучения ≤ 50 Гр ЛК при СД ≥ 51 Гр – уровень ЛК опухоли при дозе облучения ≥ 51 Гр				

Расчеты, проведенные по методу Каплана - Майера ярко демонстрирует зависимость ЛК от дозы облучения: при использовании режима СРТ с СД ≥ 51 Гр. достигается более высокий уровень ЛК ($p=0,00068$). График зависимости ЛК от дозы облучения у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ представлен на рисунке 18 (метод Каплана-Майера).

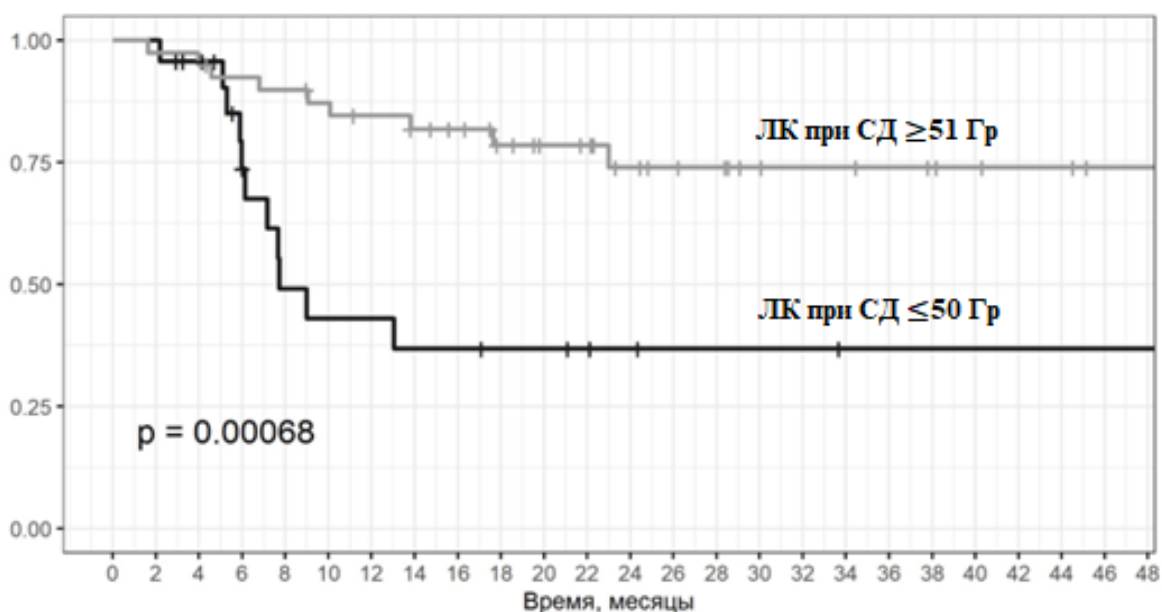


Рисунок 18 - Зависимость уровня ЛК от дозы облучения у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ

При однофакторном анализе по методу Кокса была выявлена статистически значимая зависимость уровня ЛК от размера метастазов. В нашем исследовании пороговым значением стал размер метастаза 3 см и более ($p=0,0004$). Одно-, двух- и трехлетние значения показателя у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ в зависимости от размеров метастазов представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Показатели уровня ЛК у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ в зависимости от размера очага за 1-, 2- и 3-летний периоды наблюдения

Показатель*	1 год (95% ДИ)	2 год (95% ДИ)	3 год (95% ДИ)	Медиана, мес.
ЛК (<3 см)	87,3 (78-98,4)	74,8 (61,4-91,2)	74,8 (61,4-91,2)	Не достигнут
ЛК (≥ 3 см)	33,5 (16,6-67,4)	33,5 (16,6-67,4)	33,5 (16,6-67,4)	7,5 мес.

Примечание: ЛК (<3 см) - локальный контроль при размере метастазов <3 см
ЛК (≥ 3 см) - локальный контроль при размере метастазов ≥ 3 см

Таким образом, при размере очага менее 3 см показатели ЛК для трехлетнего периода наблюдения составили 74,8% (95% ДИ 61,4-91,2), при размере метастаза ≥ 3 см - 33,5% (95%ДИ 16,6-67,4) ($p=0,00011$) Зависимость ЛК от размера метастазов у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ представлена на рисунке 19 (метод Каплана-Майера).

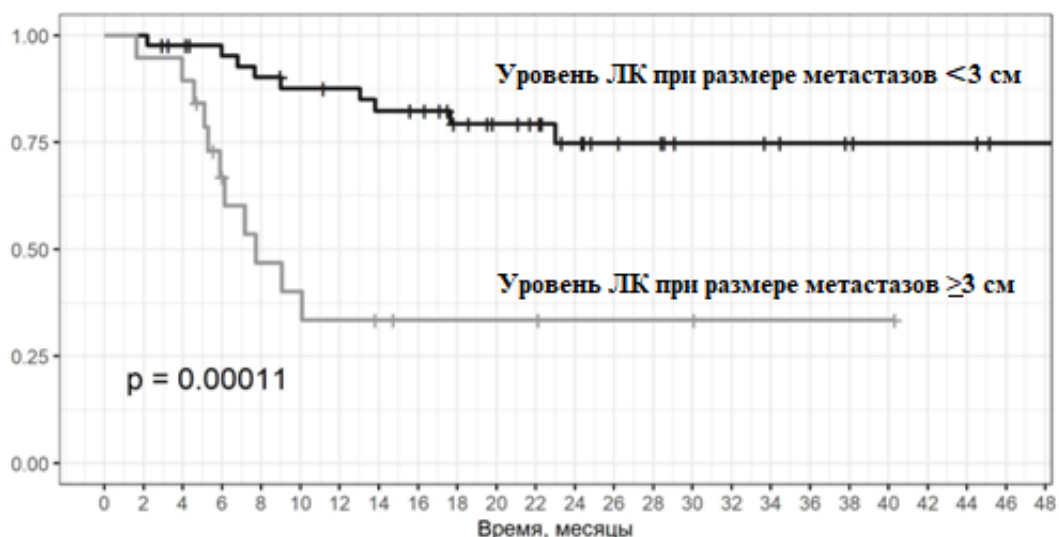
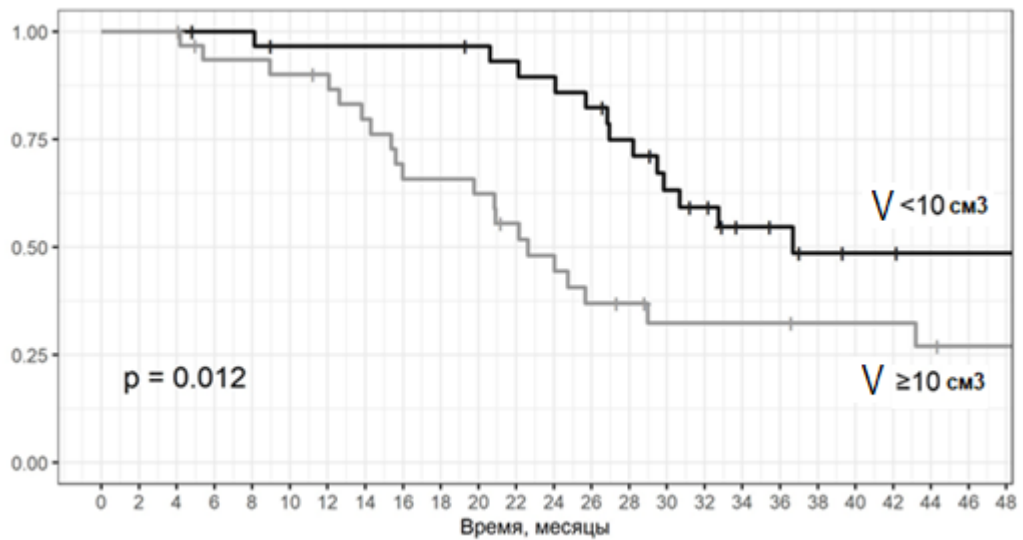


Рисунок 19 - Зависимость уровня ЛК от размера метастазов у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ

При проведении однофакторного регрессионного анализа методом Кокса статистически значимая зависимость показателей ЛК выявлена для объема опухолевой ткани в печени, причем пороговым значением в отношении обеспечения локального контроля определялся стал объем опухоли менее 10 см^3 ($p=0,0018$). Двух и трех - летние уровни ЛК достигли 80% и 48% для пациентов с объемом опухолевой ткани в печени $< 10 \text{ см}^3$ и 42% и 33,5% при большем объеме ($p=0,012$). Представление данной зависимости методом построения кривых Каплана-Майера представлено на рисунке 20.



$V < 10 \text{ см}^3$ - объем опухолевой ткани в печени $< 10 \text{ см}^3$

$V \geq 10 \text{ см}^3$ - объем опухолевой ткани в печени $\geq 10 \text{ см}^3$

Рисунок 20 - Зависимость уровня ЛК от объема опухолевой ткани в печени у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ

Было также выявлено статистически значимое снижение уровня ЛК при числе метастазов 3 и более в сравнении с 1-2 очагами ($p=0,038$) Зависимость ЛК от числа метастазов у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ представлена на рисунке 21 (метод Каплана-Майера).

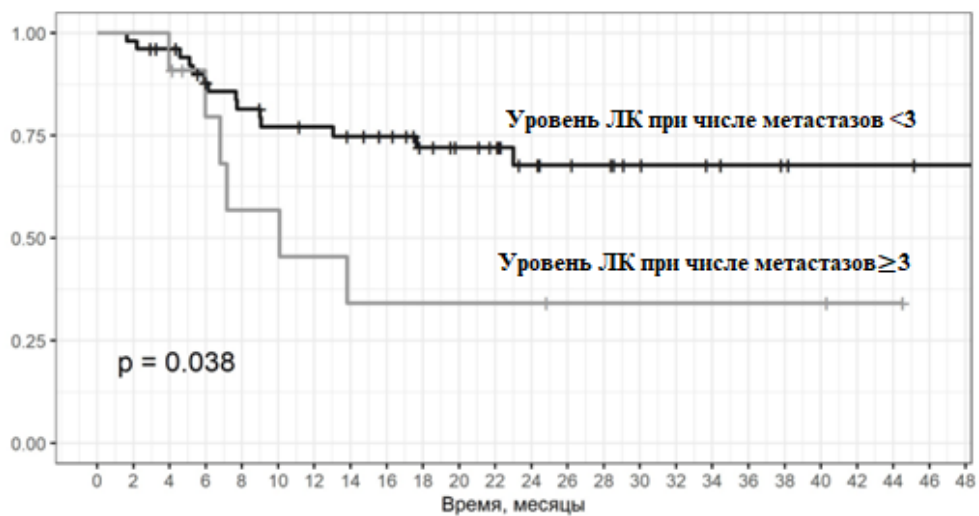


Рисунок 21 - Зависимость уровня ЛК от числа метастазов у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ

Обнаруженная тенденция к снижению уровня ЛК для пациентов с наличием мутации в генах системы RAS не достигла уровня статистической значимости ($p=0,15$) График зависимости уровня ЛК от мутации RAS у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ представлен на рисунке 22 (метод Каплана-Майера).

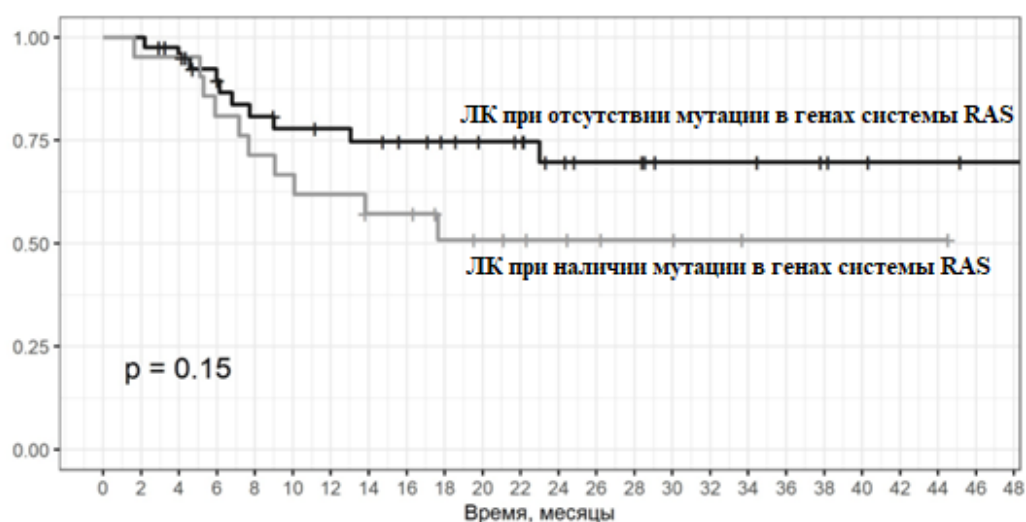


Рисунок 22 - Зависимость уровня ЛК от наличия мутации генов RAS у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ

По результатам проведенного однофакторного регрессионного анализа по методу Кокса были определены следующие предикторы, оказавшие значимое негативное влияние на уровень ОВк: наличие мутации в генах системы RAS (OR = 2,401, 95% ДИ 1,2 - 4,784, $p = 0,012$), размер метастазов ≥ 3 см (OR = 2,639, 95% ДИ 1,337 - 5,209, $p = 0,005$), количество метастазов ≥ 2 (OR = 2,180, 95% ДИ 1,078 - 4,411, $p = 0,030$), объем опухоли в печени ≥ 10 см³ (OR = 2,351, 95% ДИ 1,186 - 4,660, $p = 0,014$) (Приложение А. Таблица А.2).

Наличие мутации в системе генов RAS явилось статистически значимым предиктором неблагоприятного прогноза для ОВк ($p=0,012$). Показатели ОВк в зависимости от наличия или отсутствия мутация в генах системы RAS за 1-, 2- и 3-летний периоды наблюдения представлены в таблице 13. Медиана ОВк для пациентов с наличием мутации в генах системы RAS составила 24,4 мес, для

пациентов, не имевших соответствующих мутаций, медиана ОВк не была достигнута за период наблюдения.

Таблица 13 - Показатели ОВк в зависимости от наличия или отсутствия мутации в генах системы RAS уровня ЛК от мутации RAS у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ за 1-, 2- и 3-летний периоды наблюдения

Показатель*	1 год (95% ДИ)	2 год (95% ДИ)	3 год (95% ДИ)	Медиана, мес.
ОВк RASmut	90,5 (78,7-100)	51,5 (32,1 -82,7)	25,1 (11,8-53,6)	24,4
ОВк RASwt	94,7 (87,9-100)	78,3 (65,8-92,8)	55,5 (40,7-75,8)	Не дост.
Примечание: ОВк RASmut – ОВк при наличии мутации в генах системы RAS ОВк RASwt - ОВк при отсутствии мутации в генах системы RAS				

Зависимость ОВк от наличия или отсутствия мутации в системе генов RAS представлена на рисунке 23 (метод Каплана-Майера).

Была выявлена зависимость ОВк от количества метастазов рака толстой кишки в печени, причем именно наличие солитарных метастазов определяло наиболее благоприятный прогноз ($p=0,026$). Медиана ОВк у пациентов с солитарными метастазами не была достигнута за период наблюдения, но для пациентов с 2-4 метастазами рака толстой кишки в печени составила 27,2 мес. (Таблица 14).

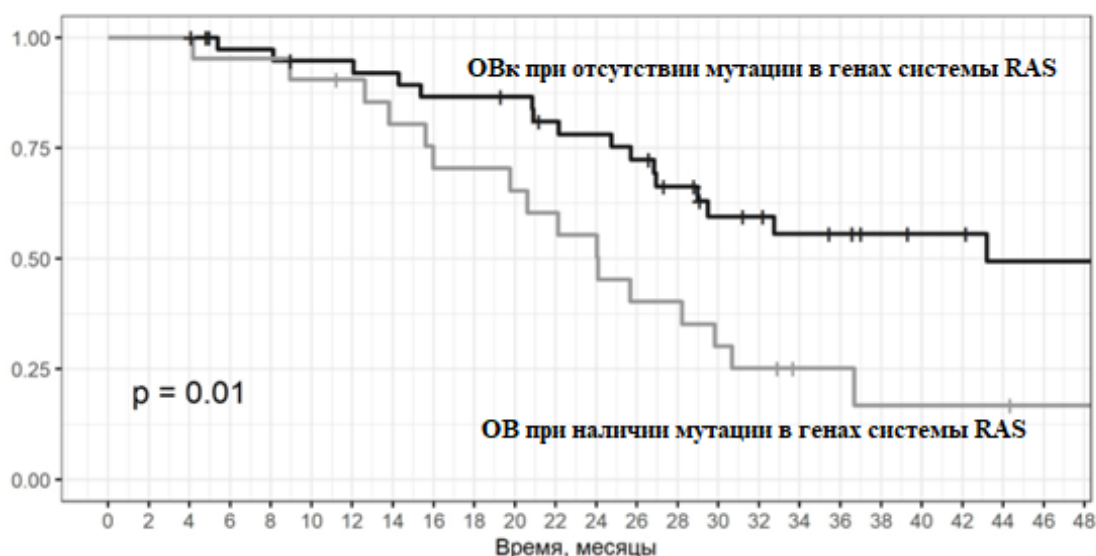


Рисунок 23 - Зависимость ОВк от наличия мутации в системе генов RAS у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ

Таблица 14 - Показатели ОВк у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ в зависимости от количества метастазов за 1-, 2- и 3-летний периоды наблюдения

Показатель*	1 год (95% ДИ)	2 год (95% ДИ)	3 год (95% ДИ)	Медиана, мес.
ОВк Число мтс = 1	92,7 (83,5-100)	77,3 (62,8-95,1)	60 (43,3-83,1)	Не дост.
ОВк Число мтс > 1	93,9 (86,1-100)	61,7 (46,8-81,7)	28,9 (16,1-52)	27,2

Примечание:
 ОВ Число очагов = 1 – ОВк при наличии солитарного метастаза рака толстой кишки в печени
 ОВк Число очагов >1 – ОВк при наличии более 1 метастаза рака толстой кишки в печени

При проведении однофакторного анализа установлено, что увеличение количества метастазов в печени негативно сказывалось на ОВк, однако статистически значимые различия в выживаемости были получены только между

группами с солитарным и множественным метастатическим поражением. Различий в выживаемости для пациентов с 2 и 3 метастазами рака толстой кишки в печени установлено не было ($p=0,069$).

Графики, отражающие зависимость ОВк от количества метастазов рака толстой кишки в печени, построенные при помощи метода Каплана-Майера представлены на рисунке 24.

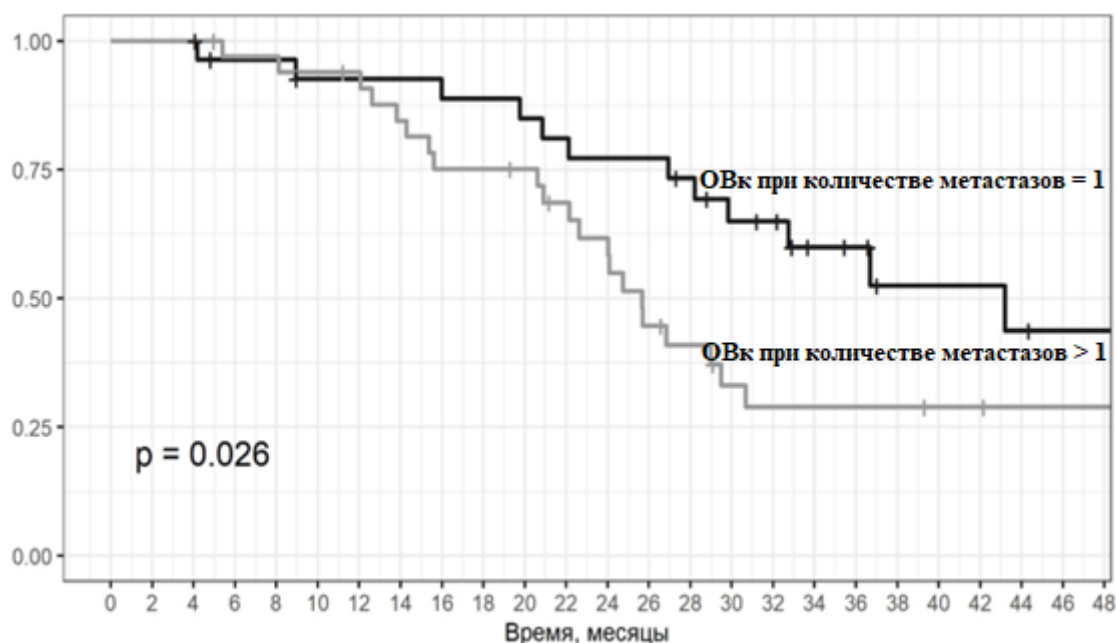


Рисунок 24 - Зависимость ОВк от числа метастазов рака толстой кишки в печени после проведения СРТ

Нами также была выявлена статистически значимая зависимость ОВк от размера метастазов. Так, при размере очага более 3 см трехлетняя ОВк составляла 22,4% с медианой 20 мес., а при размере очага менее 3 см – 52,9% с медианой 37,2 мес., соответственно. Таким образом, лучшие показатели выживаемости имели пациенты с меньшими по размеру опухолями (). Показатели ОВк у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ в зависимости от размера метастазов рака толстой кишки в печени за 1-, 2- и 3-летний периоды наблюдения представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Показатели ОВк у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ в зависимости от размера метастазов рака толстой кишки в печени за 1-, 2- и 3-летний периоды наблюдения

Показатель*	1 год (95% ДИ)	2 год (95% ДИ)	3 год (95% ДИ)	Медиана, мес.
ОВк (<3 см)	95,1 (88,7-100)	84,8 (74,3-96,8)	52,9 (38,6-72,5)	37,2
ОВк (≥3 см)	89,5 (76,6-96,8)	33,6 (17,5-64,3)	22,4 (9,44-53)	20

Примечание:
 ОВк (<3 см) – канцерспецифическая общая выживаемость при размере метастазов < 3 см
 ОВк (≥3 см) – канцерспецифическая общая выживаемость при размере метастазов ≥3 см

Графики, отражающие зависимость ОВк у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ от размеров метастазов рака толстой кишки в печени, представлены на рисунке 25 (метод Каплана-Майера).

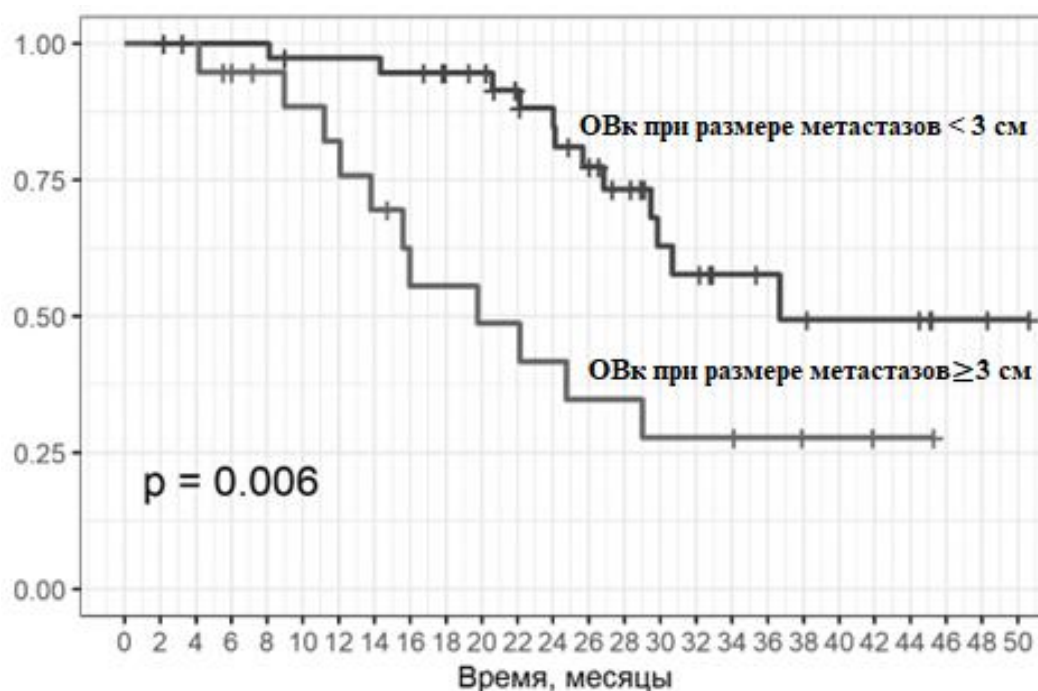


Рисунок 25 - Зависимость ОВк у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ от размеров метастазов

При исследовании установлена зависимость ОВ от объема опухолевой ткани в печени. Пациенты с меньшим объемом опухолевой ткани имели лучшие показатели выживаемости (Таблица 16).

Таблица 16 - Показатели ОВк у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ в зависимости от объема опухолевой ткани за 1-, 2- и 3-летний периоды наблюдения

Показатель*	1 год (95% ДИ)	2 год (95% ДИ)	3 год (95% ДИ)	Медиана, мес.
ОВк ($\leq 10 \text{ см}^3$)	96,7 (90,5-1)	89,5 (78,2-1)	54,7 (38,5-77,8)	37,2
ОВк ($> 10 \text{ см}^3$)	90,1 (80,1-1)	48,1 (32,1-70,2)	32,3 (18,6-56,1)	22,9

Примечание:
 ОВк ($\leq 10 \text{ см}^3$) – канцерспецифическая общая выживаемость при объеме метастазов $\leq 10 \text{ см}^3$.
 ОВк ($> 10 \text{ см}^3$) – канцерспецифическая общая выживаемость при объеме метастазов $> 10 \text{ см}^3$.

На рисунке 26 представлены кривые Каплана-Майера, отражающие зависимость ОВк от объема опухолевой ткани в печени.

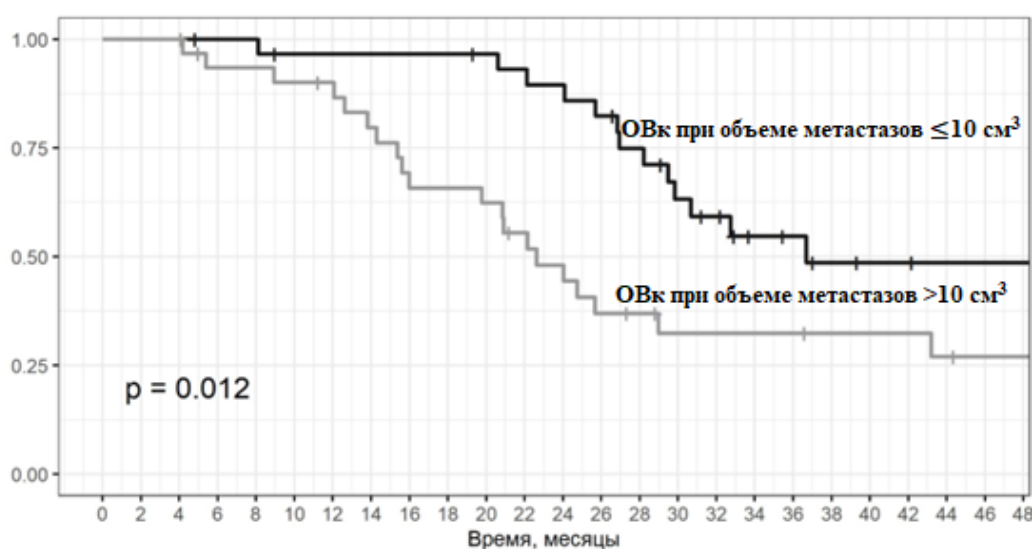


Рисунок 26 - Зависимость ОВк у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ от объема опухолевой ткани в печени

При проведении однофакторного анализа было установлено, что дифференцировка опухоли имеет достоверное влияние на ОВк. Для данного параметра были также построены кривые Каплана-Майера (Рисунок 27).

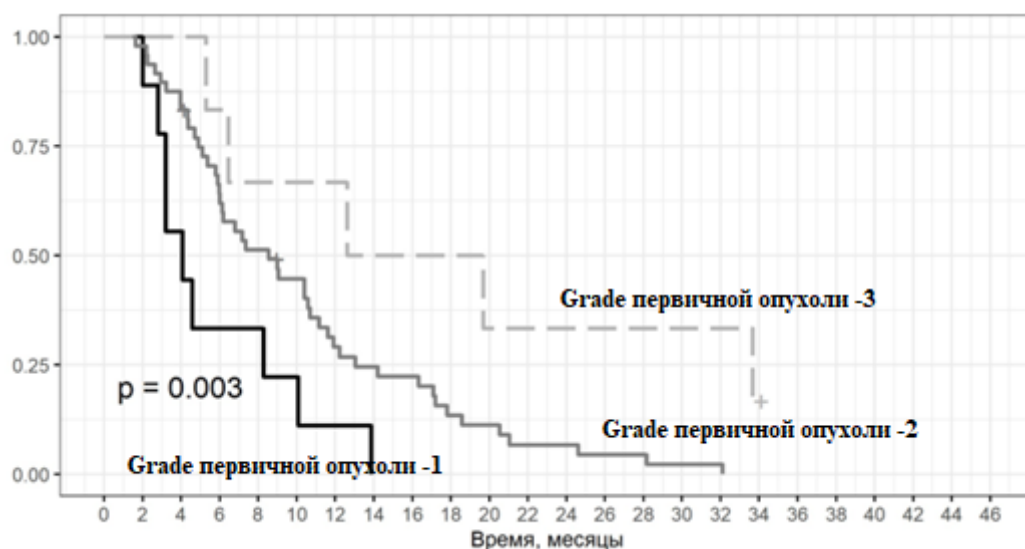


Рисунок 27 - Зависимость ОВк у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ от степени дифференцировки первичной опухоли (Grade)

В отличие от показателя ЛК, не было отмечено достоверного влияния дозы облучения на ОВк. На рисунке 28 представлены кривые Каплана-Майера, отражающие зависимость ОВк от дозы облучения у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ.

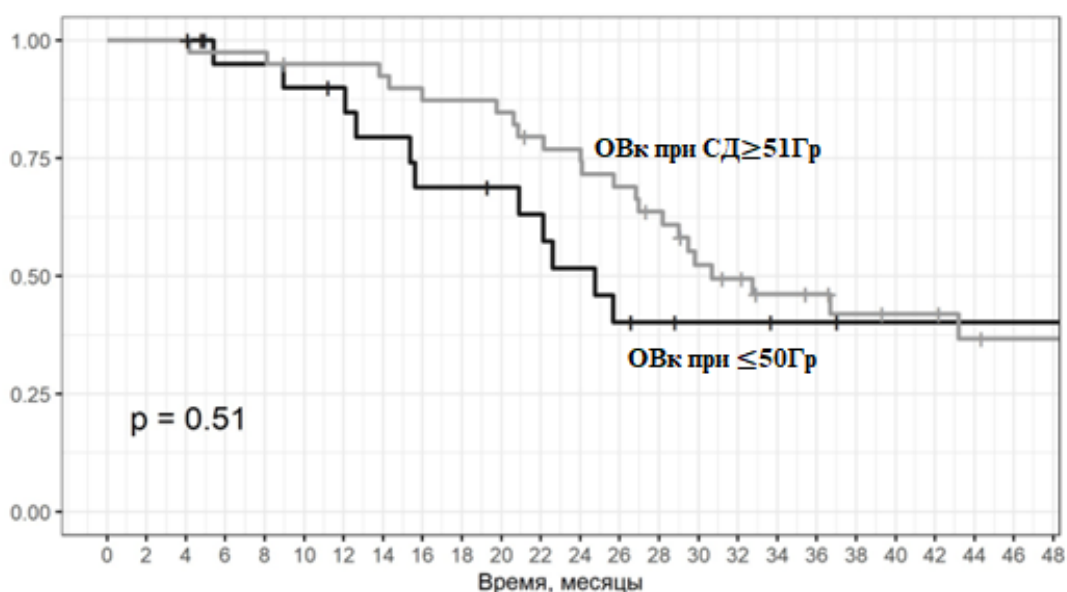


Рисунок 28 - Зависимость ОВк у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ от дозы облучения

По результатам проведенного однофакторного регрессионного анализа по методу Кокса для ВБП были установлены следующие факторы риска: значение Т первичной опухоли (ОР = 0,20 95% ДИ 0,070 - 0,567, $p = 0,002$), значение N первичной опухоли (ОР = 1,976 95%ДИ 1,050 - 3,716, $p = 0,035$), степень дифференцировки опухоли (ОР = 0,137 95% ДИ 0,040 - 0,472, $p = 0,001$) (Приложение А. Таблица А.3).

Следует отметить, что такие значимые для ЛК и ОВк параметры как доза облучения, количество метастазов и их размер не оказали статистически значимого влияния на ВБП. Графики зависимости ВБП от дозы облучения, количества метастазов и их размера у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ, построенные по методу Каплана – Майера представлены на рисунках 29-31. Данное наблюдение объясняется тем, что большинство пациентов прогрессировало в виде отдаленного метастазирования, а не локального рецидива.

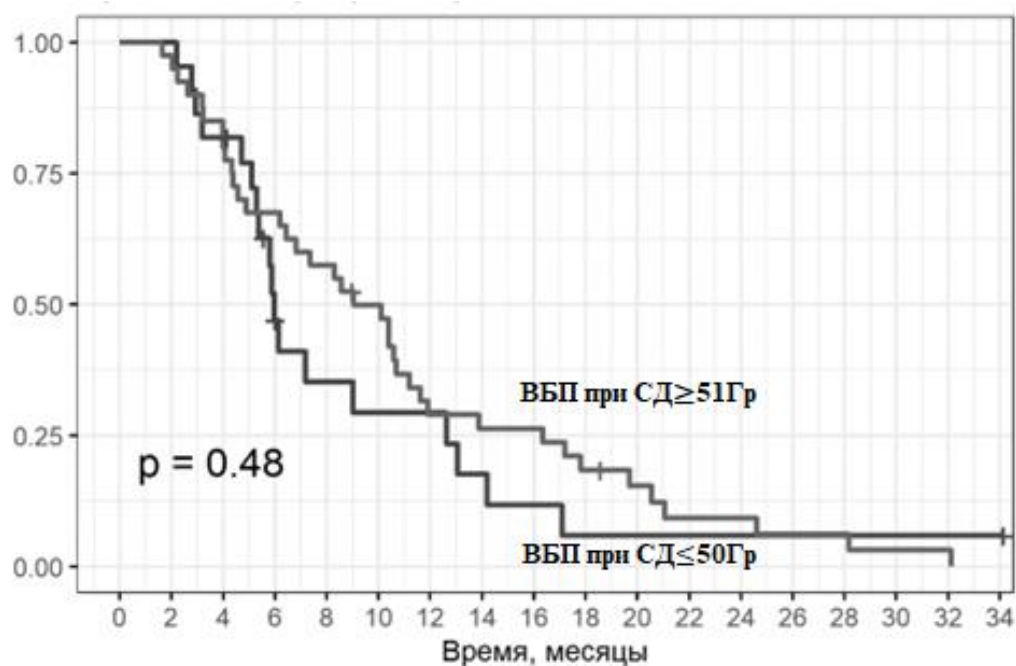


Рисунок 29 - Зависимость ВБП у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения стереотаксической радиотерапии от дозы облучения

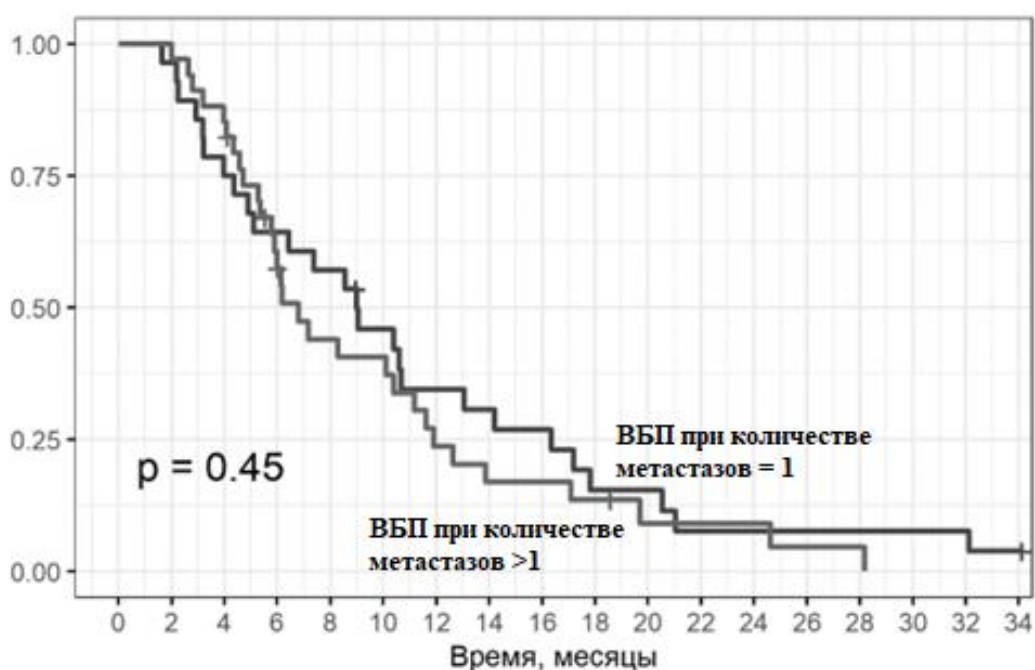


Рисунок 30 - Зависимость ВБП у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ от количества метастазов

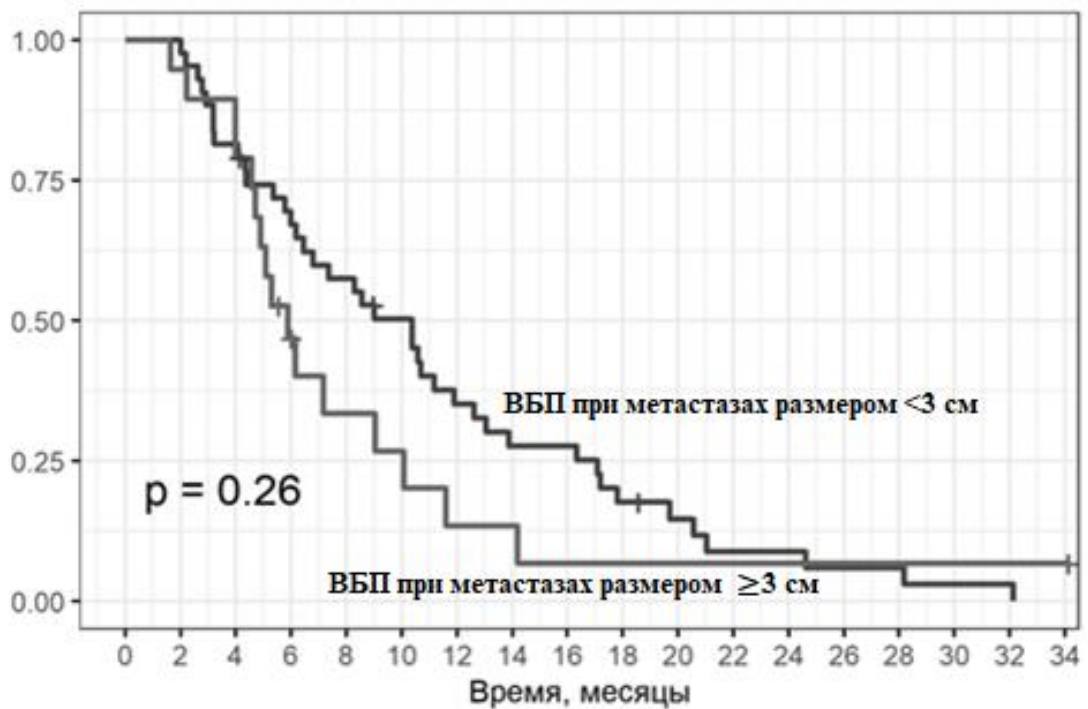


Рисунок 31 - Зависимость ВБП от размера метастазов у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ

В то же время, для ВБП определяющим параметром оказалось значение Т по классификации TNM первичной опухоли, то есть глубина инвазии опухоли в стенку толстой кишки: большее значение Т предполагало большую вероятность прогрессирования заболевания (Рисунок 32).

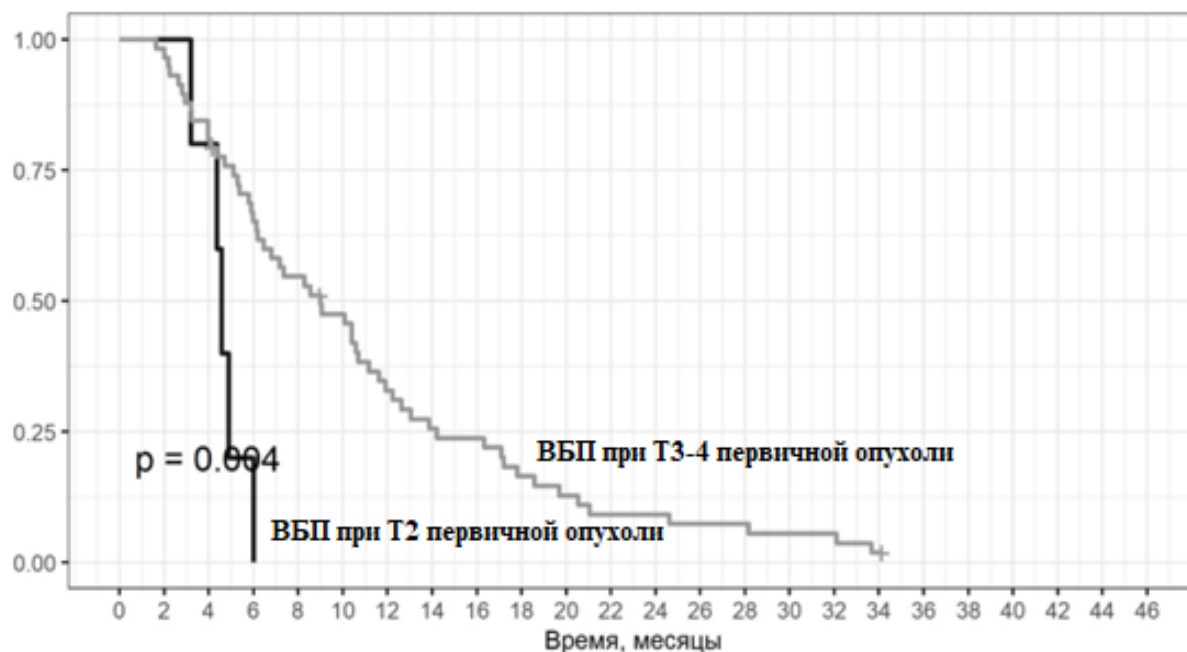


Рисунок 32 - Зависимость ВБП от глубины инвазии первичной опухоли у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ

Аналогичная зависимость установлена для количества пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов и ВБП: большее значение параметра N по классификации TNM первичной опухоли предполагало большую вероятность прогрессирования заболевания (Рисунок 33).

Представляется важным тот факт, что подавляющее большинство пациентов имело длительный анамнез лечения рака толстой кишки. На рисунке 34 представлен график ОВ для пациентов от момента диагностики заболевания. Пятилетняя ОВ составила 64,5% при медиане ОВ 7,3 лет при медиане наблюдения 7,8 лет.

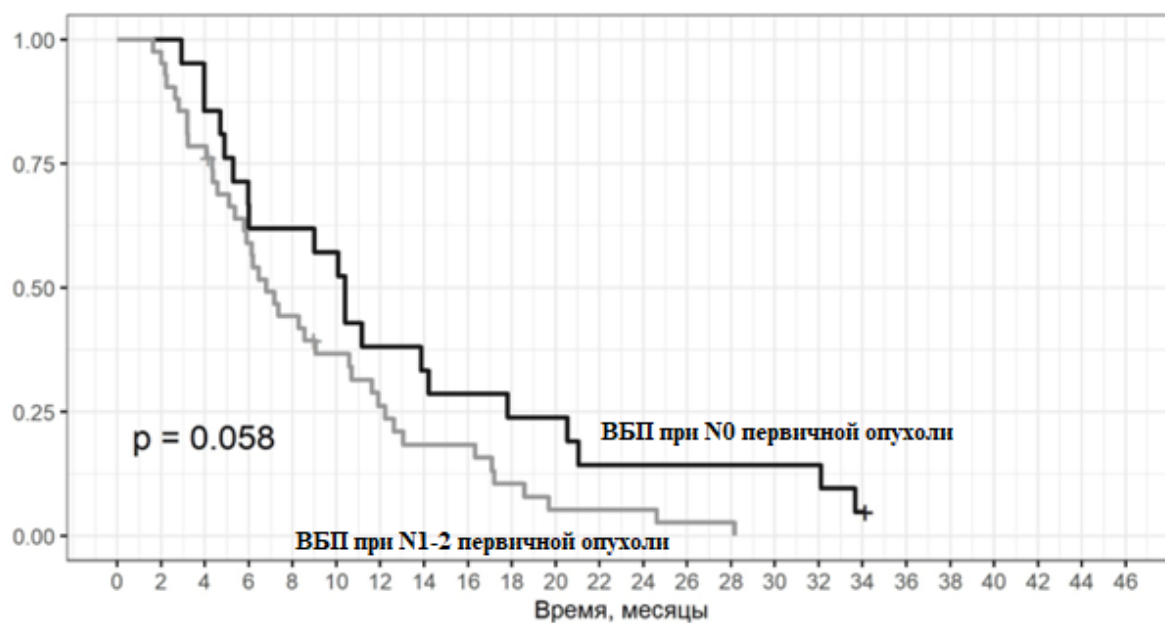
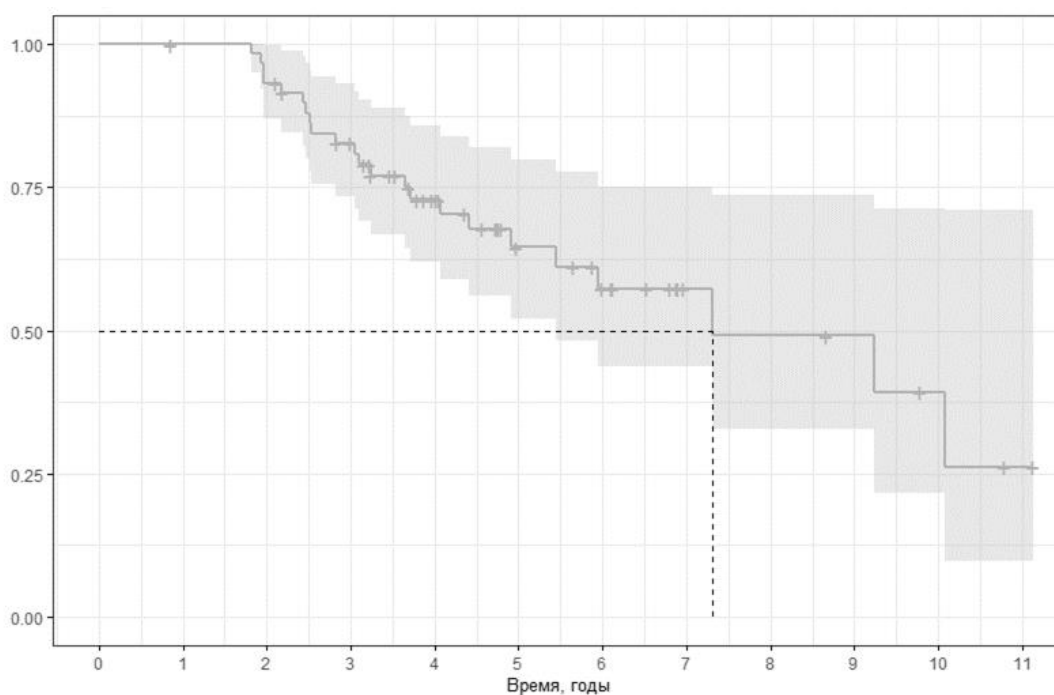


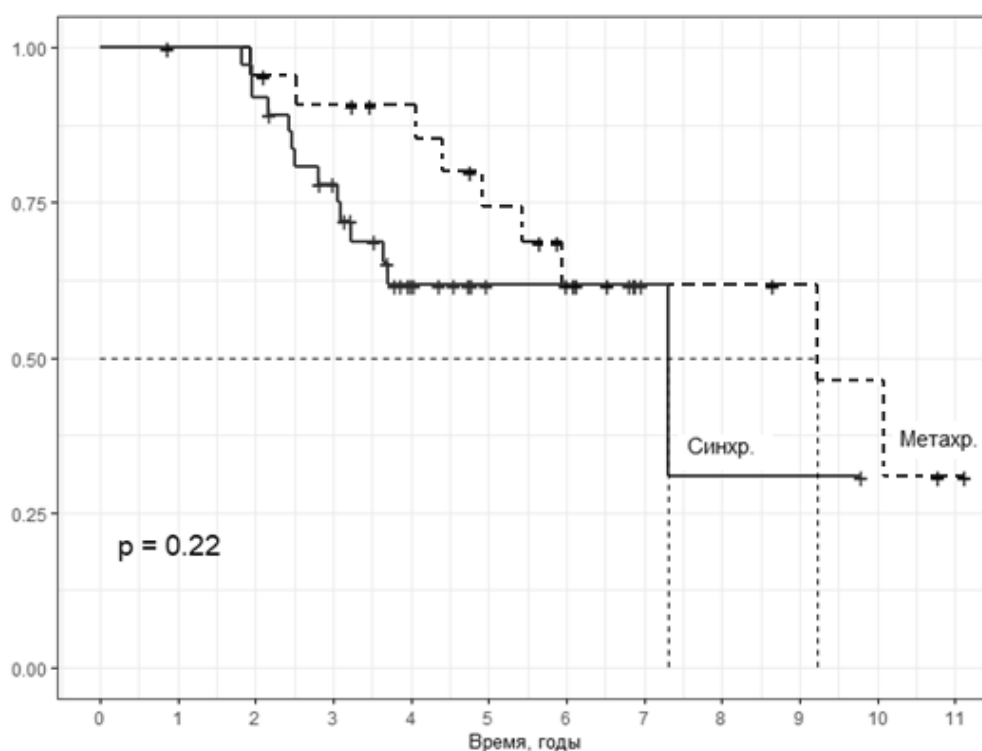
Рисунок 33 - Зависимость ВБП от количества пораженных регионарных лимфатических узлов у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени после проведения СРТ



Серым показан доверительный интервал, штриховой линией – медиана общей выживаемости

Рисунок 34 – ОБ больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени в группе с применением СРТ в рамках комплексного лечения от даты постановки диагноза

При рассмотрении подгрупп по времени появления метастазов 5-летняя ОВ для пациентов с синхронными метастазами составила 7,2 года и 9,4 года при метахронном поражении. Данные статистически не различались ($p=0.22$). По всей видимости, олигометастатический характер поражения в изученной нами группе пациентов отражает относительно благоприятный вариант течения заболевания (Рисунок 35).



Метахр. – пациенты с метахронными метастазами рака толстой кишки
Синхр. – пациенты с синхронными метастазами рака толстой кишки

Рисунок 35 - Зависимость ОВ больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени в группе с применением СРТ в рамках комплексного лечения от типа метастазирования (Штриховой линией показана медиана общей выживаемости)

Далее нами был проведен многофакторный регрессионный анализ для определения ОВк, ЛК и ВБП с включением предикторов, показавших статистически достоверную значимость при проведении однофакторного анализа.

Многофакторный регрессионный анализ показал достоверное влияние на

ОВк мутационного статуса генов системы RAS, количества и размера метастатических очагов (Рисунок 36). Так, наличие мутации в генах семейства RAS отрицательно сказывалось на ОВк (OR=2,9, 95% ДИ=1,4-5,9, p=0,003). Наличие более чем одного метастатического узла в печени также являлось предиктором неблагоприятного прогноза (OR=2,6, 95% ДИ=1,3–5,5, p=0,009). Пациенты с метастазами размером более 3 см имели худшие показатели ОВк, чем больные с метастазами меньшего размера (OR=3,1, 95% ДИ=1,5-6,2, p=0,002); больные с объемом опухолевой ткани в печени более 10 см³ имели худший прогноз, нежели пациенты с меньшей опухолевой нагрузкой (OR=2,8, 95% ДИ=1,4-5,6 p=0,005).

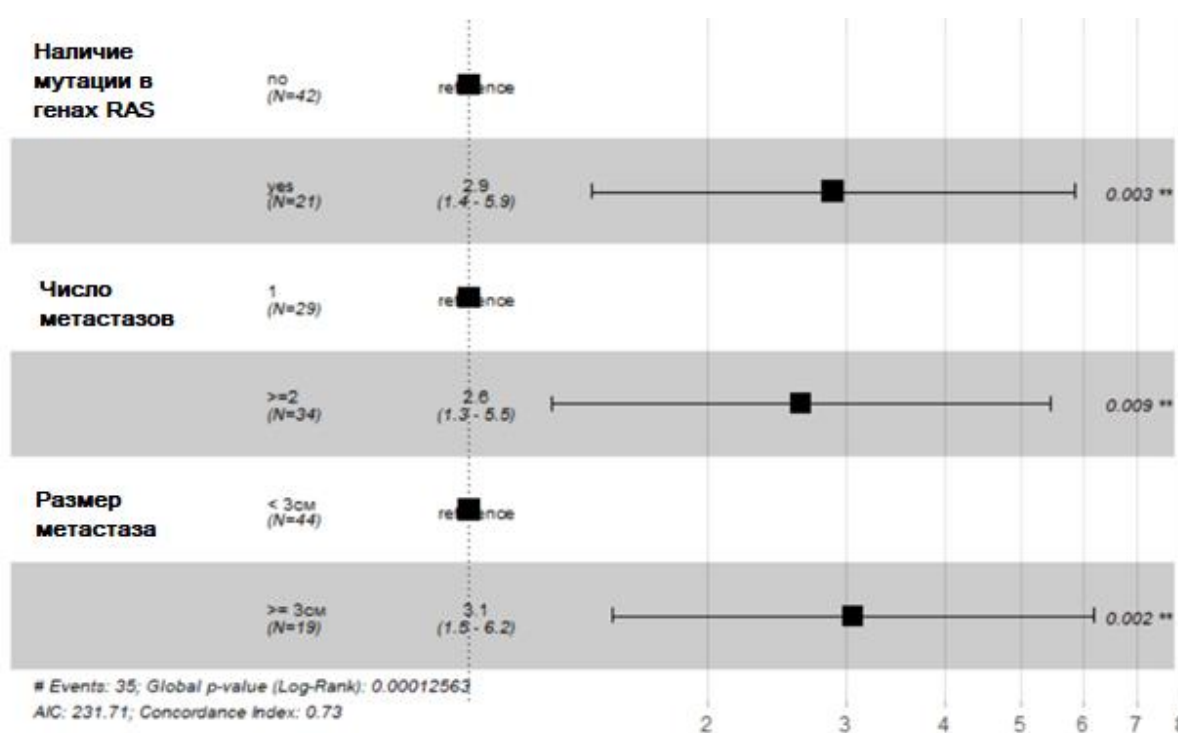


Рисунок 36 - Многофакторный анализ с пошаговым отбором предикторов для ОВк больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени в группе с применением СРТ

При проведении многофакторного регрессионного анализа для ЛК статистически значимыми факторами риска оказались доза облучения ≥ 51 Гр (OR = 0,25, 95% ДИ = 0,096 – 0,63, p=0,004) и максимальный размер метастатического

очага ≥ 3 см (ОШ=3,52, 95% ОШ = 1,36 – 9,1, $p=0,009$). Большая доза облучения и меньший размер метастатического очага являлись благоприятными факторами для обеспечения ЛК опухоли (Рисунок 37).

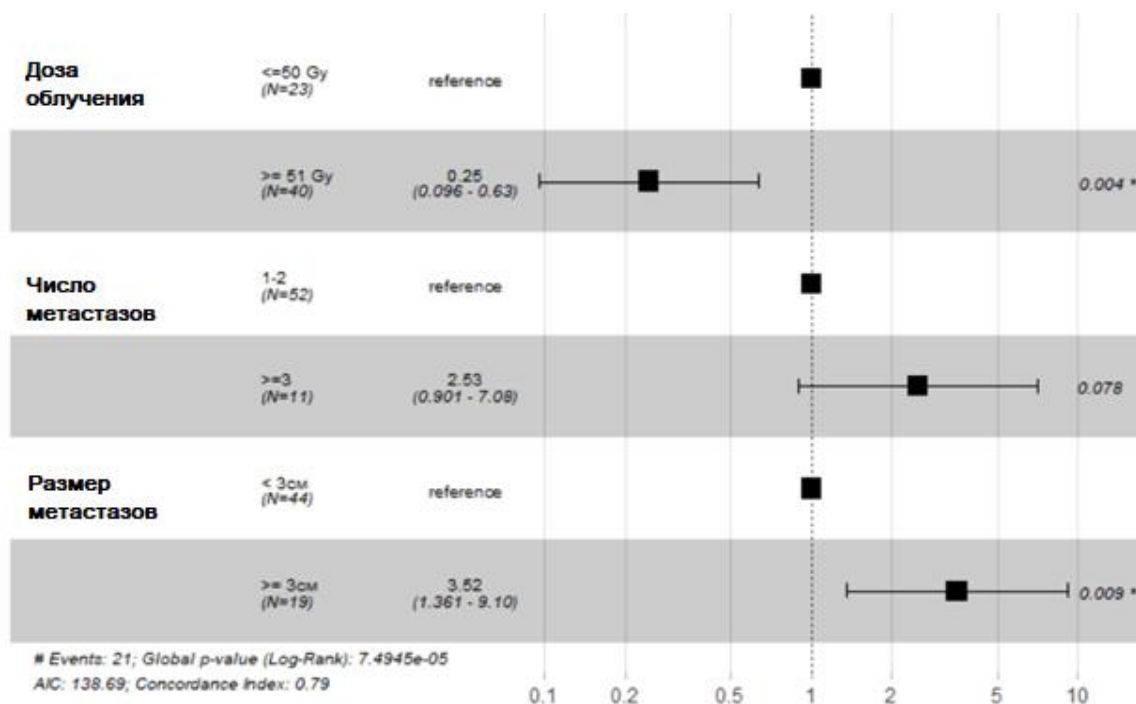


Рисунок 37 - Многофакторный анализ с пошаговым отбором предикторов обеспечения ЛК опухоли в группе больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени и применением СРТ

При проведении многофакторного регрессионного анализа для ВБП значимыми факторами риска явились наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов для первичной опухоли, степень дифференцировки опухоли и доза облучения. Так, умеренная (ОР = 0,36, 95% ДИ = 0,164 – 0,79, $p = 0,01$) и низкая дифференцировка (ОР = 0,13, 95% ДИ = 0,035 – 0,45, $p = 0,001$) опухоли оказались протективными предикторами для ВБП. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах при исследовании гистологического материала первичной опухоли являлось предиктором более низкой ВБП (ОР = 1,96, 95% ДИ = 1,087 – 3,57, $p=0,01$). Также ВБП улучшалась

при повышении дозы облучения (OR = 0,94, 95% ДИ = 0,894 – 0,99, p = 0,015) (Рисунок 38).

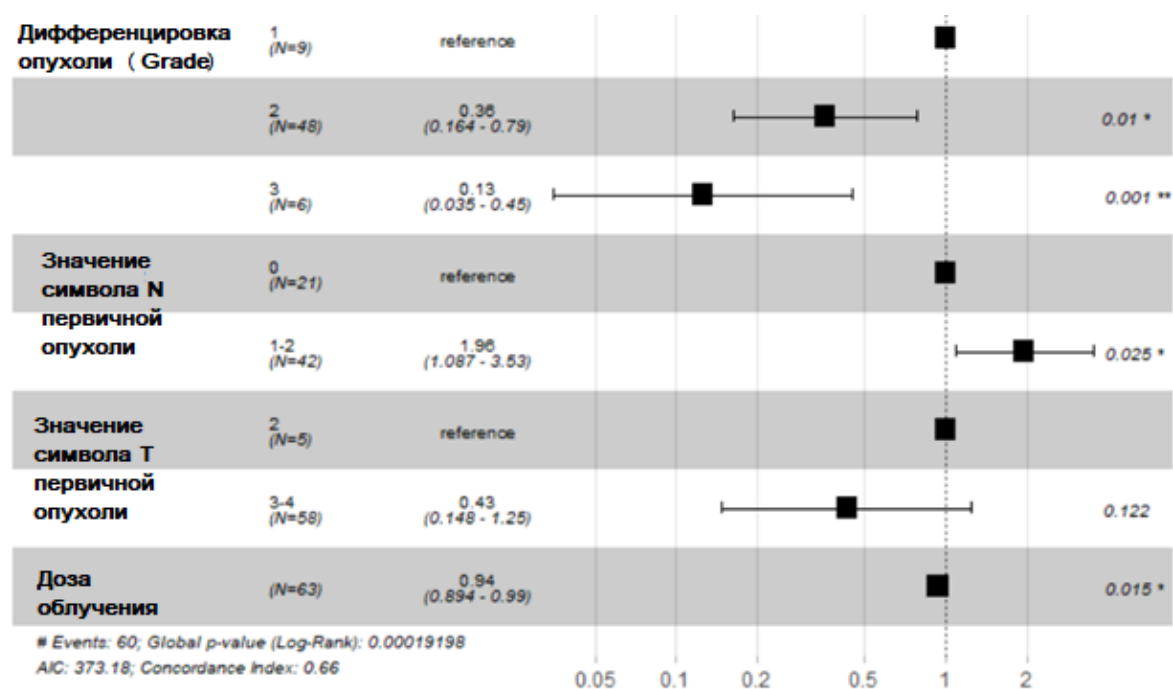


Рисунок 38 - Многофакторный анализ с пошаговым отбором предикторов для ВВП в группе больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени и применением СРТ

На основании проведенного многофакторного анализа отдаленных результатов лечения пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени из группы СРТ были выделены 4 подгруппы, различающиеся по двум наиболее значимым для ОВк и обеспечения ЛК параметрам: размеру метастазов и дозе облучения (Таблица 17).

Уровень ЛК статистически значимо различался между данными группами ($p < 0,0001$): наиболее высокий уровень ЛК (Трехлетний ЛК 82,2%) на протяжении трехлетнего срока наблюдения отмечен у пациентов с метастазами размером менее 3 см и СД ≥ 51 Гр, наименьший – в группе пациентов с метастазами размером ≥ 3 см и СОД ≤ 50 Гр (Однолетний ЛК 16,2%).

Таблица 17 – Результаты обеспечения ЛК и ОВк у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени в зависимости от размера метастазов и дозы облучения

	Размер метастаза <3 см, СД ≥51 Гр (n=31)	Размер метастаза <3 см, СД ≤50 Гр (n=13)	Размер метастаза ≥3 см, СД ≥51 Гр (n=9)	Размер метастаза ≥3 см, СД ≤50 Гр (n=10)
1-г. ОВк	96,7%	100%	88,9%	71,4%
2-г. ОВк	89,7%	83,3%	38,9%	42,9%
3-г. ОВк	53,2%	56,2%	22,2%	25,2%
1-г. ЛК	96,7%	57,7%	44,4%	16,2%
2-г. ЛК	82,2%	46,2%	44,4%	Не просл.
3-г. ЛК	82,2%	46,2%	44,4%	Не просл.
1-г.ВБП	37,5%	34,6%	16,2%	29,2%
2-г.ВБП	10,3%	8,6%	Не просл.	14,6%
3-г.ВБП	10,3%	8,6%	Не просл.	14,6%
Примечание: 1-г. ОВк – Одногодичная общая канцерспецифическая выживаемость 2-г. ОВк- Двухгодичная общая канцерспецифическая выживаемость 3-г. ОВк- Трехгодичная общая канцерспецифическая выживаемость 1-г. ЛК – Одногодичный локальный контроль 2-г. ЛК– Двухгодичный локальный контроль 3-г. ЛК– Трехгодичный локальный контроль 1-г. ВБП - Одногодичная выживаемость без прогрессирования 2-г. ВБП - Двухгодичная выживаемость без прогрессирования 3-г. ВБП - Трехгодичная выживаемость без прогрессирования				

Зависимость уровня ЛК опухоли от размера метастазов и дозы облучения у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени после проведения СРТ представлена на рисунке 39 (метод Каплана - Майера).

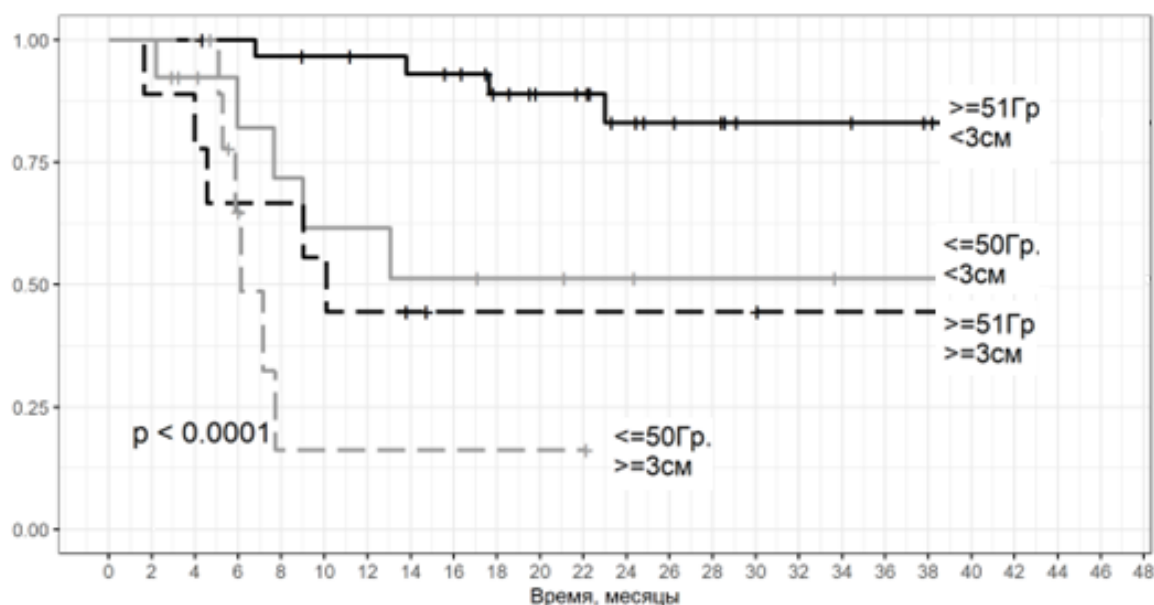


Рисунок 39 - Зависимость уровня ЛК опухоли от размера метастазов и дозы облучения у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени после проведения СРТ

Исходя из анализа кривых Каплана – Майера, отражающих зависимость уровня ЛК опухоли от размера метастазов и дозы облучения у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени после проведения СРТ, между показателями обеспечения ЛК во всех четырех группах имеются достоверные различия ($p < 0,0001$). Для того, чтобы определить, между какими группами больных имелись различия в обеспечении ЛК, был проведен регрессионный анализ методом Кокса с использованием в качестве референсных показателей вышеуказанной группы пациентов с метастазами размером < 3 см и СД ≥ 51 Гр (Таблица 18, Рисунок 40).

Таблица 18 – Вероятность нарушения уровня ЛК олигометастазов рака толстой кишки в печени после проведения СРТ по результатам регрессионного анализа методом Кокса для групп больных по размеру метастазов и дозе облучения

Группа пациентов	Результат анализа
Размер метастаза < 3 см, СД ≤ 50 Гр	ОР 5,6 (95% ДИ 1,6-20) $p = 0,008$

Размер метастаза ≥ 3 см, СД ≥ 51 Гр	ОР 7,2 (95% ДИ 1,9 -27) p =0,004
Размер метастаза ≥ 3 см, СД ≤ 50 Гр	ОР 15,1 (95% ДИ 3,9-57) p <0,001

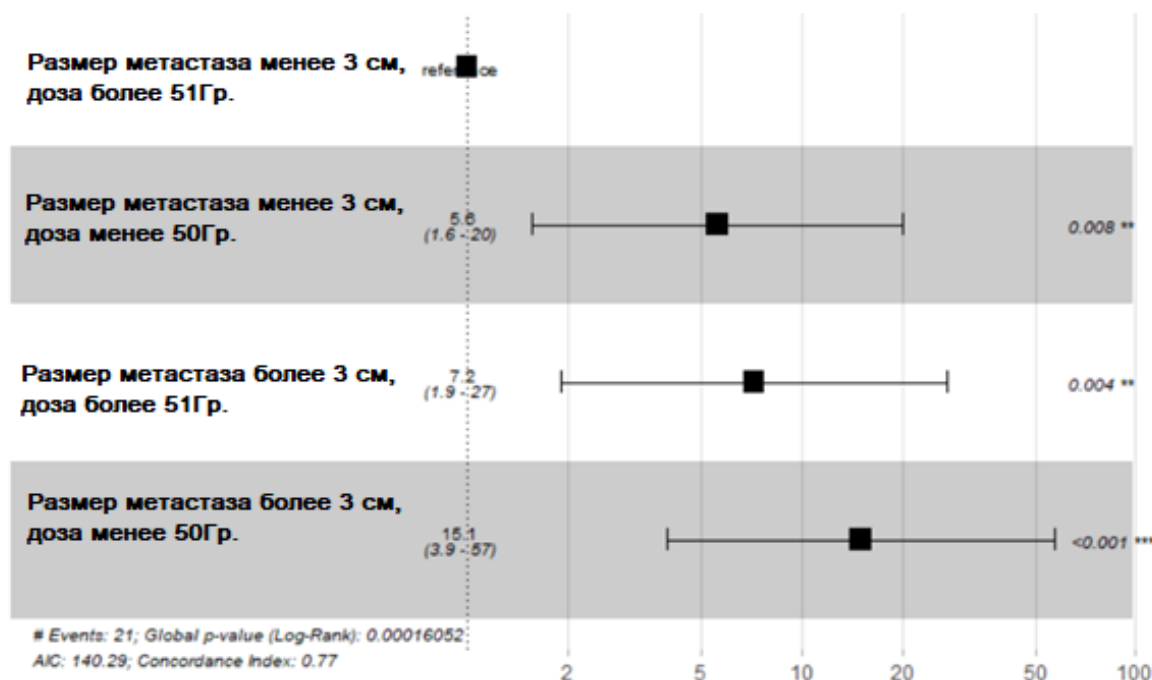


Рисунок 40 - Результаты регрессионного анализа уровня ЛК олигометастазов рака толстой кишки в печени после проведения СРТ методом Кокса для групп больных по размеру метастазов и дозе облучения

Исходя из анализа данных, полученных при помощи регрессионного анализа методом Кокса, имеются достоверные различия в обеспечении ЛК между группой больных с метастазами размером < 3 см и получивших дозу облучения СД ≥ 51 Гр и другими группами больных в данном исследовании. В то же время, достоверных различий в обеспечении ЛК между тремя оставшимися группами не получено.

Зависимость уровня ОВк от размера метастазов и дозы облучения у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени после проведения СРТ представлена на рисунке 41 (метод Каплана - Майера).

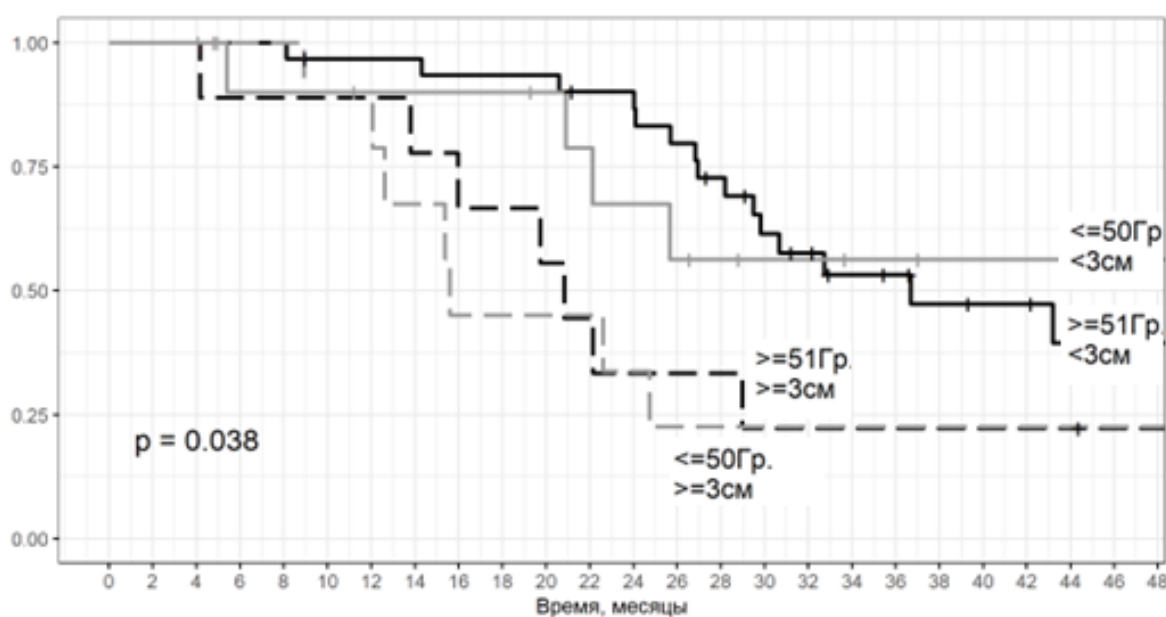


Рисунок 41 - Зависимость ОВк пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени после проведения СРТ от размера метастазов и дозы облучения

Уровень ОВк достоверно различался между группами исследования ($p=0,038$). Для того, чтобы определить, между какими группами больных имелись различия в ОВк, был проведен регрессионный анализ методом Кокса с использованием в качестве референсных показателей группы пациентов с метастазами размером < 3 см и СД ≥ 51 Гр (Таблица 19, Рисунок 42).

Таблица 19 - Результаты регрессионного анализа ОВк пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени после проведения СРТ методом Кокса для групп больных по размеру метастазов и дозе облучения

Группа больных	Результат анализа
Размер метастаза < 3 см, СД ≤ 50 Гр	ОР 1,0 (95% ДИ 0,33-3,0) $p=0,996$
Размер метастаза ≥ 3 см, СД ≥ 51 Гр	ОР 2,7 (95% ДИ 1,16-6,4) $p=0,022$
Размер метастаза ≥ 3 см, СД ≤ 50 Гр	ОР 2,5 (95% ДИ 1,03-6,3) $p<0,042$

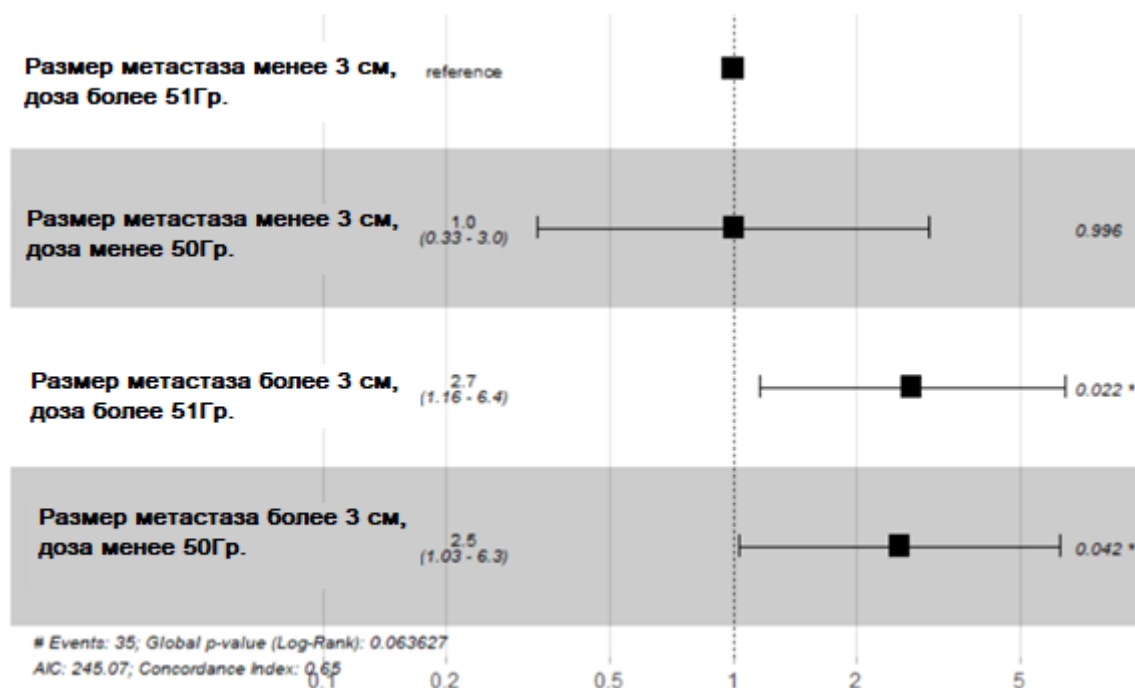


Рисунок 42 - Результаты регрессионного анализа ОВк пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени после проведения СРТ методом Кокса для групп больных по размеру метастазов и дозе облучения

По результатам проведенного анализа, пациенты с метастазами рака толстой кишки в печени размерами менее 3 см имели достоверно лучшую ОВк независимо от дозы облучения чем пациенты с большими опухолями.

Вышеописанные группы больных с олигометастазами рака толстой кишки в печени не имели достоверных различий по уровню ВВП, что наглядно продемонстрировало пересечение кривых Каплана – Майера ко второму году наблюдения (Рисунок 43).

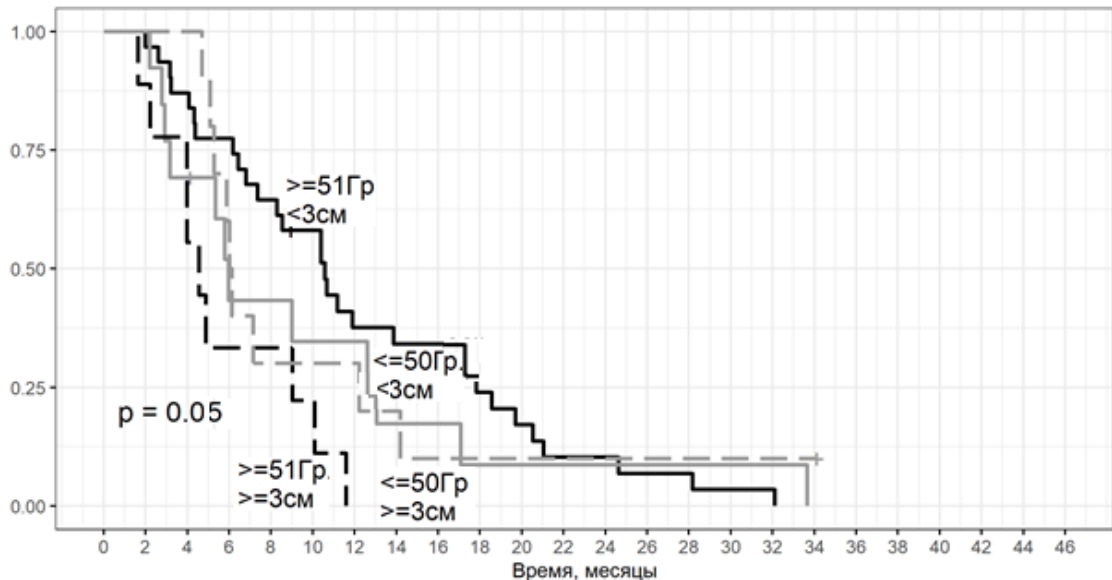


Рисунок 43 - Зависимость ВБП пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени после проведения СРТ от размера метастазов и дозы облучения

Для ВБП регрессионный анализ не проводился ввиду отсутствия достоверных различий между группами больных и того, что факторы, служившие критериями для отбора данных групп ($СД \geq 51$ Гр и размер метастаза ≥ 3 см) не являлись статистически значимыми при ранее проведенном унивариативном анализе, а факторы, показавшие влияние на ВБП (характеристики первичной опухоли по значениям «Т» и «N», степень дифференцировки опухоли) были распределены в подгруппах случайным образом.

С учетом выявленных значимых факторов риска для обеспечения ЛК метастазов рака толстой кишки в печени, было установлено, что наилучшие показатели по обеспечению ЛК были получены у пациентов с солитарными метастазами размерами менее 3 см, получивших дозу облучения ≥ 51 Гр. На протяжении 3-х лет наблюдения в данной группе больных, насчитывающей 15 человек, не было отмечено локальных рецидивов заболевания (Рисунок 44).

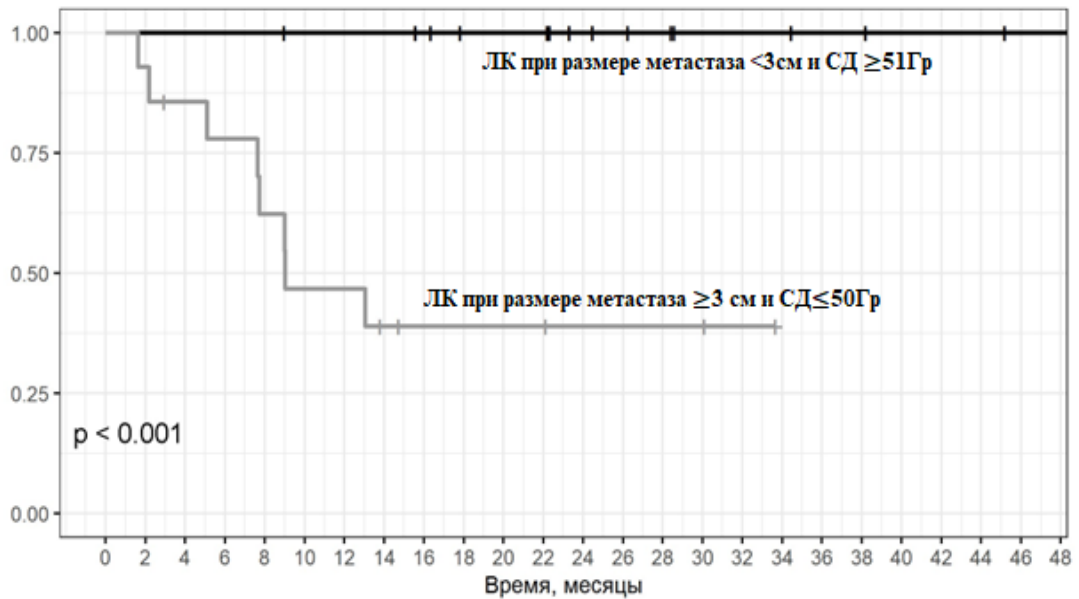


Рисунок 44 – Зависимость уровня ЛК опухоли у больных раком толстой кишки с солитарными метастазами в печени от размера метастазов и дозы облучения при проведении СРТ

В то же время, несмотря на сохранение ЛК над опухолью, значимого преимущества в ОВк в изученной нами подгруппе пациентов получено не было. Показатель ОВк для данной группы на протяжении трехлетнего срока наблюдения составила 67,7%, для других пациентов с солитарными метастазами – 50,3% ($p=0,45$).

3.4 Сравнительный анализ результатов лечения 51 больного раком толстой кишки с солитарными метастазами в печени после проведения стереотаксической радиотерапии и хирургического метода лечения

3.4.1 Непосредственные результаты применения хирургического метода лечения у 34 пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени

По данным планового морфологического исследования резекция R1 была выполнена у 1 (2,9%) больного, однако признаков локального рецидива у данного пациента за время наблюдения 25 мес. отмечено не было. У 8(23,5%) пациентов край резекции печени располагался в 0,1 см от края опухоли, у 3 из них при последующем наблюдении был выявлен локальный рецидив в зоне резекции. При проведении контрольного исследования через 6 мес локальный рецидив опухоли был выявлен у 3 (8,8%) пациентов. Через 12 мес после проведения хирургического лечения, локальный рецидив был выявлен еще у 3 (8,8%) пациентов. Всего за срок наблюдения локальный рост опухоли отмечен у 7 (20,5%) больных. У 3 (42%) из 7 пациентов, имевших продолженный рост опухоли прогрессирование заболевания было ограничено локальным рецидивом, что позволило выполнить повторные резекции печени двоим из них и одному больному провести курс СРТ на очаг локального роста опухоли. У 4 (58%) пациентов наряду с локальным рецидивом опухоли в области резекции печени были выявлены множественные нерезектабельные отдаленные метастазы в легких и печени. Данные пациенты получали системную противоопухолевую лекарственную терапию и не рассматривались в дальнейшем как кандидаты для применения локальных методов воздействия на опухолевые очаги.

3.4.2 Осложнения хирургического лечения 34 пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени

В группе хирургического лечения послеоперационные осложнения наблюдались у 5 (14,7%) из 34 пациентов: жидкостные скопления в области резекции печени, потребовавшие чрескожного дренирования – 2, раневая инфекция – 3. Летальных исходов в послеоперационном периоде не отмечено.

Средняя продолжительность операции составила 209 ± 30 мин (70 – 370 мин), медиана продолжительности операции – 180 мин. Средняя кровопотеря составила 378 ± 30 мл (50 - 2500 мл). Максимальный объем кровопотери наблюдался у пациента с распространением опухолевого узла на правую и среднюю печеночные вены, что потребовало выполнения резекции SIVA-SVIII и перевязки правой и средней печеночных вен у их устья. Послеоперационный период осложнился формированием биломы в области резекции печени, по поводу чего было выполнено чрескожное дренирование. Еще у троих пациентов объем интраоперационной кровопотери достигал 1000 мл.

Средний койко-день составил 12,1, средний послеоперационный койко-день 10,2. Средний койко-день в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ): 0,8. Пациенты после лапароскопических резекций печени переводились в хирургическое отделение непосредственно из палаты пробуждения, минуя ОРИТ.

3.4.3 Отдаленные результаты применения стереотаксической радиотерапии и резекции печени у пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени

Медиана наблюдения за больными раком толстой кишки с олигометастазами в печени составила 33,6 мес. в группе СРТ и 30,5 мес. в группе хирургического лечения. Длительность наблюдения достоверно не отличалась ($p > 0,05$). Показатели ЛК, ОВ и ВБП представлены в таблице 20. Статистически значимых различий получено не было.

Таблица 20 - Отдаленные результаты лечения больных с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени

	Однолетние показатели (95% ДИ)	Двухлетние показатели (95% ДИ)	Трехлетние показатели (95% ДИ)	p- value
ЛК				
СРТ	75% (56,5-99,5)	75% (56,5-99,5)	75% (56,5-99,5)	0,88
Хир.	81,7% (68,7-96)	70,4% (54,3-91,3)	70,4% (54,3-91,3)	
ОВк				
СРТ	100% (100-100)	75% (56,5-99,5)	75% (56,5-99,5)	0,78
Хир.	90,5% (80,1-100)	83,4% (71-97,9)	62,5% (43-90,9)	
ВБП				
СРТ	35,3% (18,5-67,2)	17,6% (6,3-49,3)	5,8% (0,9-39,4)	0,94
Хир.	36,2% (22,7-57,6)	14,5% (5,5-38,2)	10,2 (3,7- 22,6)	

Примечания:

ДИ – доверительный интервал,

Хир. – хирургический метод лечения

Уровень ЛК в исследуемых группах был сопоставим ($p=0,88$), что продемонстрировано на рисунке 45. Исходя из анализа кривых Каплана-Майера, можно отметить, что локальные рецидивы опухоли были зарегистрированы на протяжении первых 1,5 лет после проведения лечения и уровень ЛК в обеих группах вышел на плато на втором году наблюдения.

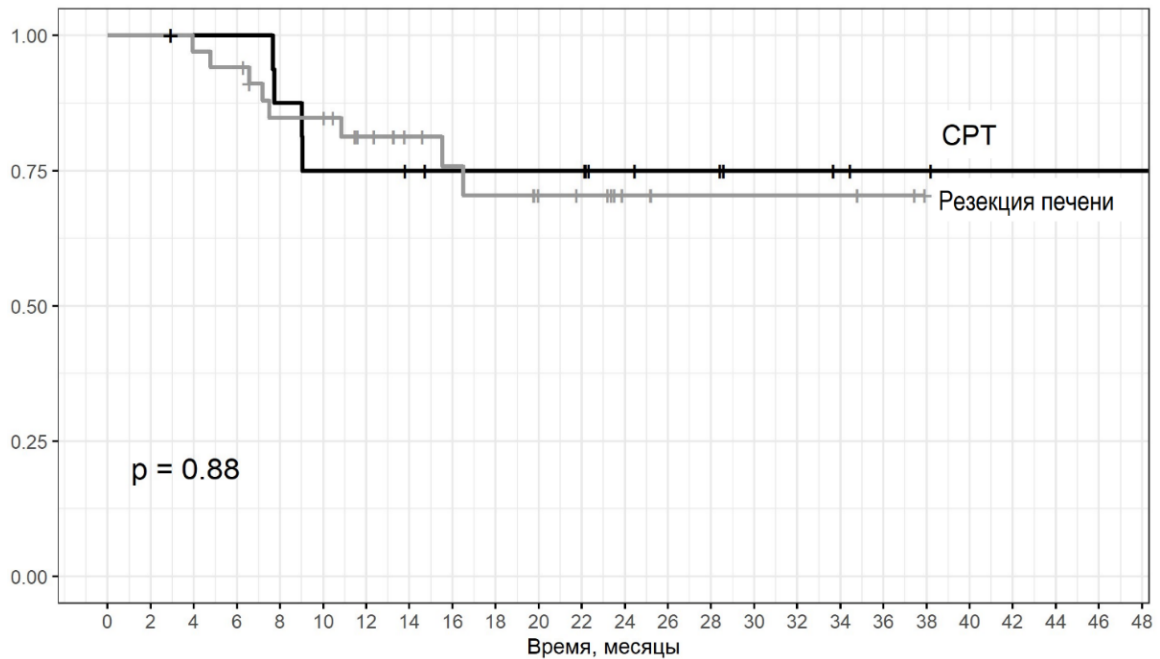


Рисунок 45 - Уровень ЛК опухоли у больных с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени в группе СРТ и группе хирургического метода лечения

В группе СРТ локальный рецидив произошел у четверых пациентов из 17. При этом двое из них получили СД 40 Гр в 5 фракциях с БЭД 72 Гр, еще у двоих больных наиболее вероятными причинами нарушения ЛК стали крупный (> 3 см) размер метастаза и наличие мутации RAS.

При исключении из анализа 5 пациентов, получивших СД ≤ 50 Гр (БЭД <100 Гр) уровень ЛК для оставшихся 12 пациентов, получивших СД ≥ 51 Гр достигает 88,2% (Рисунок 46).

Среди больных в группе хирургического метода лечения нарушение ЛК опухоли за время наблюдения было отмечено у 8 пациентов. Следует отметить, что ни у одного из этих пациентов расстояние от края опухоли до линии резекции печени не превышало 5 мм, что является важным предиктором локального рецидивирования. У 2 из 8 пациентов размер метастатического очага превышал 5 см. У 4 из 8 пациентов были выявлены мутации в генах системы RAS.

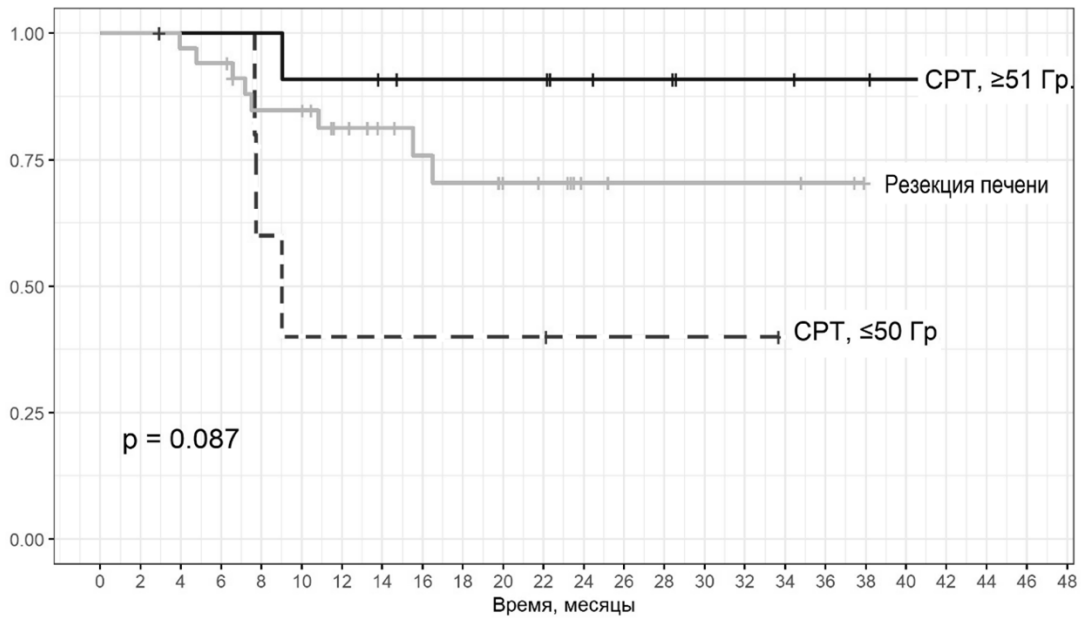


Рисунок 46 - Уровень ЛК опухоли у больных с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени в группе СРТ с распределением по дозе облучения и группе хирургического метода лечения

Между пациентами в группах исследования не было выявлено значимых различий в ОВк за период наблюдения ($p=0,78$), что продемонстрировано на рисунке 47.

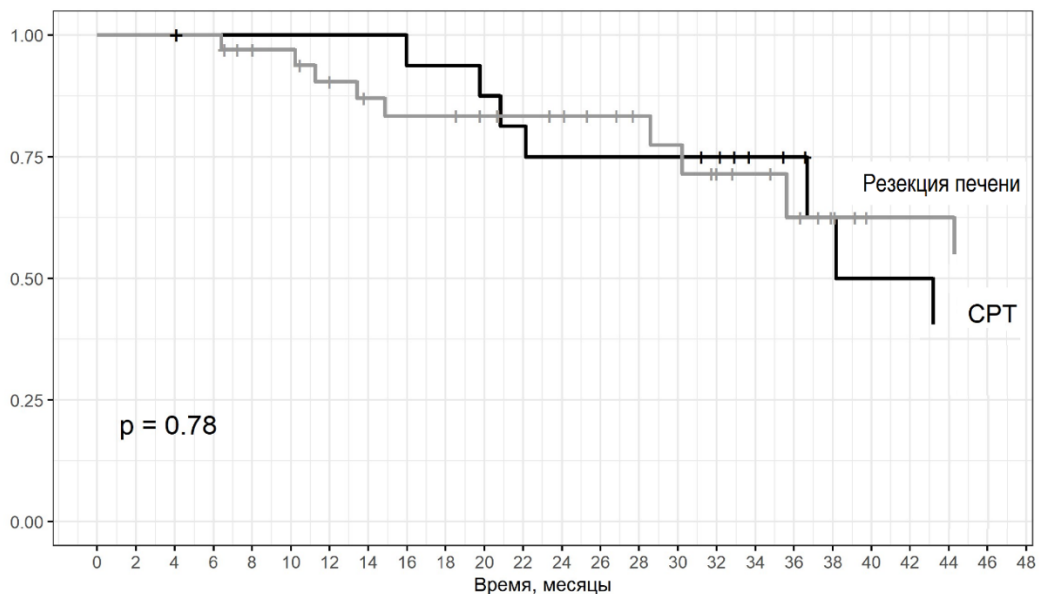


Рисунок 47 – ОВк для больных с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени в группе СРТ и группе хирургического метода лечения

Между пациентами в группах исследования не было выявлено значимых различий в ВБП за период наблюдения ($p=0,088$), что продемонстрировано на рисунке 48.

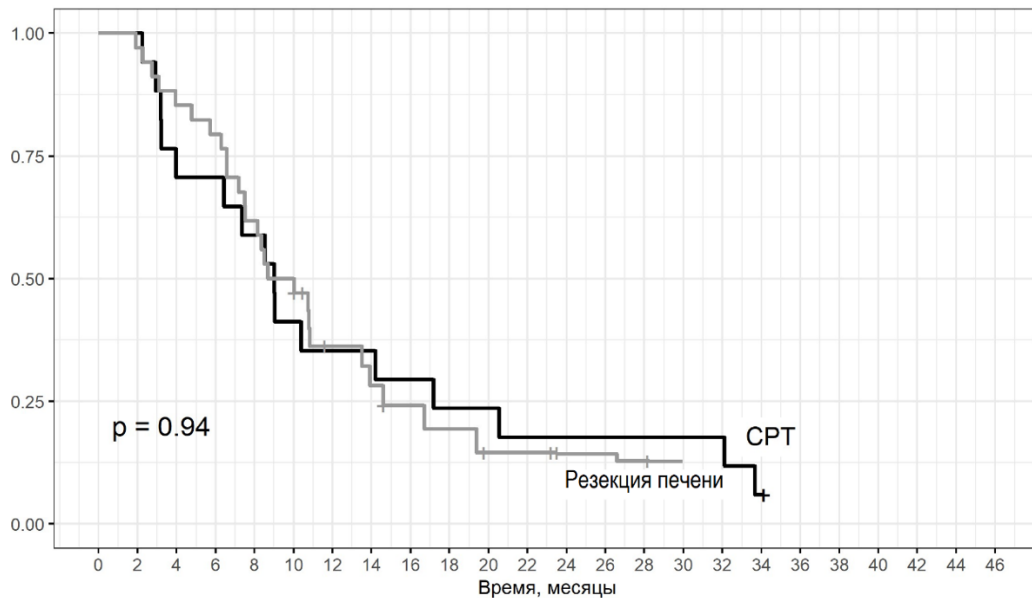


Рисунок 48 – ВБП для больных с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени в группе СРТ и группе хирургического метода лечения

Был проведен однофакторный анализ с целью поиска предикторов показателей ЛК, ОВ и ВБП при лечении солитарных метастазов, однако единственной выявленной ассоциацией стало повышение вероятности прогрессирования у пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов первичной опухоли (N1-2 против N0): ОР 2,19, 95% ДИ 1,06 - 4,5, $p=0,03$. Дальнейший многофакторный анализ не проводился в связи с отсутствием достаточного количества значимых корреляций.

На основании полученных в исследовании результатов, был сформулирован алгоритм применения СРТ при олигометастатическом поражении печени раком толстой кишки (Рисунок 49).

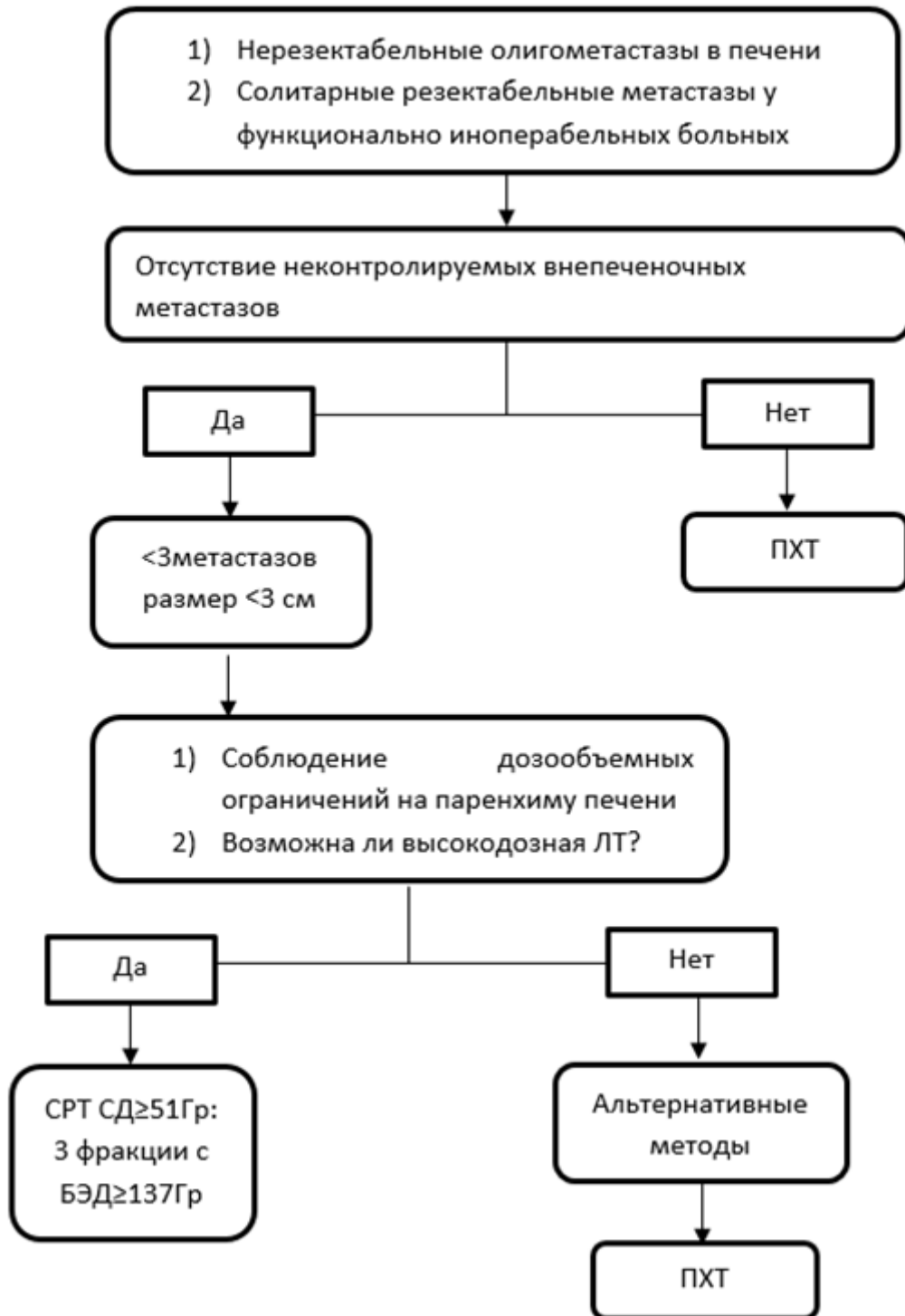


Рисунок 49 - Алгоритм применения стереотаксической радиотерапии при олигометастатическом поражении печени раком толстой кишки

3.5 Клинические случаи

Клинический случай №1: Пациент Б. Возраст: 71 год.

Клинический диагноз: рак сигмовидной кишки, T3N0M0, II стадия. Операция 05.03.18: резекция сигмовидной кишки. Гистологическое исследование № 7941 от 15.03.18: аденокарцинома, G2, с врастанием в прилегающую фиброзно-жировую ткань, без метастазов в 16 исследованных лимфатических узлах. По август 2018 года проведено 6 курсов химиотерапии капецитабином.

Прогрессирование заболевания в августе 2018 года. По данным МРТ в паренхиме обеих долей печени определяется 5 очагов до 1,0-1,5 см.

С 24.10.18 по 08.12.18 проведено 4 курса химиотерапии по схеме FOLFOX со стабилизацией процесса по данным МРТ.

29.01.19 — левосторонняя гемигепатэктомия, атипичная резекция 5,7,8 сегментов печени (2 метастаза в S4a не были удалены из-за риска травматизации крупных вен и были оставлены для локального лучевого воздействия согласно концепции «ключевого узла»). В послеоперационном периоде у больного развилась пострезекционная печёночная недостаточность с явлениями печёночной энцефалопатии. Гистологическое исследование № 3269 от 07.02.19: в печени - метастазы аденокарциномы кишечного типа с признаками лечебного патоморфоза II и IV степени, мутаций в генах системы RAS, микросателлитной нестабильности не выявлено.

По данным МРТ от 05.03.19 в сохранённой паренхиме правой доли печени в области устья печёночных вен определяются два образования до 1,5 и 1,0 см.

С 13.03.19 по 15.03.19 проведён курс СРТ на 2 метастаза в области устья печёночных вен РД 18 Гр, 3 раза в неделю, СД 54 Гр.

В ноябре 2019 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде метастаза в S7 печени, 11 ребро справа. Облученные очаги в печени оставались стабильны все время наблюдения. При контрольном исследовании 02.2021- появление новых очагов в печени. На фоне массивного прогрессирования заболевания – смерть 28.08.2020 г. Выживаемость с момента проведения СРТ составила 29,9 мес.

Клинический случай № 2: Пациентка Д. Возраст: 73 года.

Клинический диагноз: рак восходящей ободочной кишки, синхронное метастатическое поражение печени, pT2N0M1, IV стадия. По данным МРТ от 04.04.13 в S5, S6 и S8 печени определяются метастазы до 1,0, 1,5 и 1,0 см, соответственно. С 22.04.13 по 29.05.13 проведено 3 курса химиотерапии по схеме FOLFOX с положительной динамикой.

Операция 27.06.13 г.: правосторонняя гемиколэктомия, резекция S5-6 печени.

Гистологическое исследование № 25791/13: аденокарцинома, G2 с инвазией мышечного слоя стенки кишки без метастазов в регионарных лимфатических узлах. Рост аденокарциномы кишечного типа в двух фрагментах печени, выявлена мутация в 12 кодоне 2 экзона гена K-ras. Микросателлитной нестабильности не выявлено. С 06.08.13 по 01.11.13 проведено 5 курсов ПХТ по схеме FOLFOX.

По данным МРТ от 03.03.14: появление метастазов в S5 и S6.

Операция 14.04.14 г: резекция S5-6 печени, холецистэктомия.

Гистологическое исследование № 14091/14: 2 узла до 2,5 и 1,2 см представлены аденокарциномой кишечного типа со слабо выраженным лечебным патоморфозом.

По данным МРТ от 09.07.14 в зоне резекции S6 печени определяется метастаз до 2,4x2,1 см – локальный рецидив.

Операция 26.08.14 г.: резекция S6-7 печени. Гистологическое исследование № 31747/14: узел представлен аденокарциномой кишечного типа, G2.

С сентября 2014 по январь 2016 года проводилась монокимиотерапия капецитабином. Прогрессирование заболевания в феврале 2016 года в виде появления двух новых метастазов в S6-7 печени. Операция 26.04.16 г.: резекция S6-7 печени, резекция диафрагмы.

Гистологическое исследование № 16634 от 16.05.16: 2 образования до 2,5x2,0 и 1,0x0,8 см представлены аденокарциномой толстокишечного типа, G2, без признаков лечебного патоморфоза.

Прогрессирование заболевания в апреле 2019 года. По данным КТ ОБП от 15.04.19 в зоне резекции S6-7 печени определяется узловое образование до 3,5x3,7 см. В лёгких определяются билатеральные метастазы числом до 4 от 1,0 до 1,5 см. На фоне проведения терапии капецитабином отмечается регресс метастазов в легких и рост метастаза в печени с 3,5x4,0 до 5,5x4,5 см.

С 13.11.19 по 15.11.19 проведён курс СРТ на метастаз в S6-7 печени РОД 18 Гр, СОД 54 Гр. В феврале 2020 рост метастазов в легких. Проведение монокимиотерапии капецитабином.

В 17.07.2020 г. пациентка перенесла ОНМК в бассейне средней мозговой артерии слева. После купирования неврологического дефицита - 6 курсов монокимиотерапии иринотеканом. За время наблюдения метастатические очаги в печени и легких стабильны. Таким образом, срок наблюдения за больной составил около 10 лет, за это время больная перенесла 4 резекции печени по поводу метастазов колоректального рака и 3 линии лекарственного лечения. Выживаемость с момента проведения стереотаксической лучевой терапии – более 3 лет.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты в группе СРТ были разделены на 2 подгруппы соответственно подведенной дозе облучения. За пороговое значение при разделении подгрупп был принят показатель БЭД в 100 Гр. Данное значение было выбрано с учетом результатов исследований Mahadevan и соавт. [112], Joо и соавт. [13], Petrelli и соавт. [11], в которых авторы отмечают улучшение уровня ЛК при увеличении БЭД >100 Гр. В первой подгруппе 23 (36,5%) пациента получили СД ≤ 50 Гр. (БЭД ≤ 100 Гр.) в 5 фракций с РД ≤ 10 Гр, во второй подгруппе 40 (63,5%) пациентов получили в среднем СД ≥ 51 Гр. (БЭД $\geq 137,7$ Гр.) в 3 фракции с РД ≥ 17 Гр. Увеличение дозы облучения привело к статистически значимому росту уровня локального контроля опухоли (ОШ 0,224; 95% ДИ 0,1-0,58; $p=0,001$), однако не оказало влияния на ОВ ($p=0,51$) и ВБП ($p=0,48$). В большинстве опубликованных исследований облучение проводилось в 3 фракции с РОД 15-25 Гр. В исследовании Nouer и соавт. [99] СРТ проводилась в 1 фракцию с дозой 45 Гр, в то время как в работе Doi и соавт. СД 56 Гр достигалась за 8 фракций [117].

Наши данные соотносятся с результатами мета-анализа Petrelli и соавт. [11], где авторы делают вывод о значимо лучшем ЛК для опухолей при БЭД более 100 Гр. В то же время, с нашей точки зрения резервы для эскалации дозы не исчерпаны. Например, в работах Scorsetti и соавт. [115] и Clerici и соавт. [113] были достигнуты показатели СОД 75 Гр в 3 фракции с достижением двухгодичного локального контроля очагов у 90-100% пациентов при отсутствии токсичности 3 ст., в том числе радиоиндуцированной печеночной недостаточности. В эскалации дозы видится перспектива улучшения показателей ЛК метастатических очагов колоректального рака в печени при условии тщательного планирования СРТ и соблюдения дозо-объемных ограничений на паренхиму печени.

В группе исследования было выделено еще 2 подгруппы по принципу контроля дыхательных движений печени. В первую подгруппу ($n=42$) вошли пациенты, в лечении которых применялась система RPM, а во вторую 21 пациент,

при лечении которых применялся брюшной пресс. При оценке отдаленных результатов лечения этот фактор оказал достоверно значимое влияние на уровень ЛК ($p=0,014$), не оказав при этом влияния на ОВ ($p=0,96$) и ВБП ($p=0,68$). Обе группы достоверно различались прежде всего по СД ($p<0,001$), объему опухолевой ткани в печени ($p=0,021$) и среднему размеру метастатических очагов ($p=0,016$), что делает прямое сравнение этих групп некорректным. С нашей точки зрения, различия в ЛК обусловлены именно значимой разницей в дозе облучения и размерах метастатических очагов. Для определения вклада данной методики в обеспечение ЛК требуется проведение дальнейших исследований с подбором сопоставимых групп.

В рамках данного исследования у пациентов после СРТ были зафиксированы постлучевые реакции 1 – 2 степени по СТCAE 5.0, проявлявшиеся в виде тошноты, болевого синдрома и дискомфорта, диареи, субфебрильной лихорадки и общего недомогания у 19 (30,1%) больных. Токсичности 3 степени и выше отмечено не было несмотря на высокие показатели БЭД. Все пациенты, которым была назначена СРТ, завершили курс терапии в полном объеме. Летальности на фоне проведения лучевой терапии не было. В большинстве опубликованных работ также не отмечается случаев тяжелых постлучевых реакций. Такое специфическое для лучевой терапии осложнение как радиоиндуцированная печеночная недостаточность отмечено в работах Нoyer и соавт. [99], van der Pool и соавт. [121] и Mendez-Romero и соавт. [123] с частотой 2,7-10%. В мета-анализе Petrelli и соавт. [11], включавшем 656 больных, частота тяжелых осложнений (3 степени и выше) составила 8,5%.

Гастроинтестинальная токсичность 3 степени была отмечена рядом авторов у 3-10% пациентов [104, 111, 121, 122]. В целом, среди исследований, где были отмечены нежелательные явления 3 ст., превалировала именно гастроинтестинальную токсичность с частотой от 3% до 6% [11], что, вероятно, было связано с высокими РОД и несовершенством методики. Например, в исследовании Lee и соавт. [111], показавшем гастроинтестинальную токсичность 3 степ. у 10% пациентов, отмечены большое (до 8) число облученных очагов и

значительный разброс в дозах облучения.

Следует отметить, что в нашем исследовании осложнения значимо чаще развивались в группе пациентов, получивших СОД ≥ 51 Гр ($p=0,005$), однако тяжелых постлучевых реакций отмечено не было, что создает предпосылки для возможной эскалации дозы ЛТ. На основании данных нашего исследования можно сделать вывод о безопасности СРТ при условии соблюдения принципов проведения терапии, грамотного планирования полей облучения и строгого соблюдения дозообъемных ограничений на паренхиму печени.

Медиана наблюдения для группы СРТ составила 27,2 мес., что является достаточным сроком для определения трехлетних показателей ЛК, ОВ и ВБП. Для всей группы СРТ показатель годовичного ЛК составил 71,9% (ДИ 95% 61,1-84,7), двухлетнего – 62,6% (ДИ 95% 50,4-77,7), трехлетний показатель ЛК составил 62,6% (ДИ 95% 50,4-77,7). Медиана для ЛК за время наблюдения не была достигнута. Полученные данные сравнимы с данными, представленными в мета-анализе Petrelli и соавт. [11] от 2018 г., где двухлетний ЛК достиг 59,3% (95% ДИ, 37,2%– 81,5%), а также с данными исследования Mahadevan и соавт. [112], где одно- и двухгодичный ЛК составили 75% и 66%, соответственно. Однако результаты нашей группы исследования уступают результатам Clerici и соавт. [113] (уровень ЛК при трехлетнем сроке наблюдения 84% при лечении 104 пациентов) или Joо и соавт. [13] (двухгодичный ЛК 89%).

Для анализа полученных результатов следует прежде всего обратить внимание на факторы, оказывавшие влияние на уровень ЛК. Следует отметить, что была выявлена статистически значимая зависимость уровня ЛК от размера метастазов ($p=0,00011$). При размере метастаза <3 см, одно-, двух- и трехгодичные показатели ЛК составили 87,3%, 74,8% и 74,8%, соответственно. При размере метастаза более 3 см одно-, двух- и трехгодичные показатели ЛК составили лишь 33,5%.

Также уровень ЛК зависел от объема опухолевой ткани в печени, причем пограничным значением для ухудшения показателя ЛК был объем опухолевой ткани 10 см^3 ($p=0,0018$). Данному значению объема могли соответствовать

солитарный узел с диаметром около 2,2 см или несколько более мелких узлов. Следует, однако, отметить, что данная зависимость более слабая, нежели корреляция с размером метастаза в 3 см ($p=0,00011$). Кроме того, объем опухоли сложнее рассчитывать с технической точки зрения. Тем не менее, ряд исследователей в своих работах опирается именно на объем метастазов как на размерную их характеристику [86, 111].

Вторым наиболее значимым фактором, оказавшим влияние на ЛК, была доза облучения. Так, показатели ЛК после трехлетнего срока наблюдения для пациентов, получивших СОД ≤ 50 Гр на очаг, составили 36,8% против 74% у больных, получивших СОД ≥ 51 Гр ($p=0,00068$). Заключение о выраженной зависимости уровня ЛК от подведенной дозы облучения в своих работах делает большинство исследователей СРТ, такие как Petrelli и соавт. [11], Joо и соавт. [13], Scorsetti и соавт. [115], Mahadevan и соавт. [112], С.И. Ткачѐв и соавт. [15].

Также было выявлено статистически значимое снижение уровня ЛК при числе метастазов 3 и более в сравнении с 1-2 очагами ($p=0,038$).

Таким образом, из представленных данных следует, что наилучший уровень ЛК достигается у пациентов с 1-3 метастазами рака толстой кишки в печени размерами ≤ 3 см каждый. В нашем исследовании в подгруппе пациентов с солитарными метастазами размерами ≤ 3 см не было выявлено случаев нарушения уровня локального контроля на протяжении трехлетнего срока наблюдения. Данные выводы в значительной степени соответствуют результатам исследования Scorsetti и соавт. [116], опубликовавших результаты лечения 42 пациентов с 1-3 метастазами рака толстой кишки в печени размерами 1-5,4 см (медиана: 3,5см). При СРТ с СОД 75 Гр в 3 фракции исследователям удалось достичь уровня пятилетнего ЛК в 75% при пятилетней ОВ 24%. Также авторы отметили отсутствие статистически значимого влияния размера метастатического очага более 3 см в диаметре на 5-летнюю ОВ при данной дозе облучения.

Многие авторы прогностических шкал для хирургического лечения метастазов рака толстой кишки в печени расценивают наличие мутаций в генах семейства RAS как независимый неблагоприятный предиктор низкого локального

контроля опухоли [19,21]. В исследованиях, посвящённых эффективности СРТ, данный фактор обычно не рассматривался. В исследованной группе пациентов была выявлена тенденция к снижению ЛК у пациентов с мутациями в генах RAS, однако она не достигла уровня статистической значимости ($p=0,15$) Возможно, при увеличении выборки данный показатель также достигнет статистически значимых величин.

В нашем исследовании медиана ОВк составила 31,1 мес. Общая канцер-специфическая выживаемость для всей группы больных составила 92,6% (ДИ 95% 87,3-99,9) для однолетнего срока наблюдения, 68,8% (ДИ 95% 57,5-81,9) для 2 лет и 43,5% (ДИ 95% 32-59,2) для трехлетнего срока наблюдения. Была выявлена зависимость ОВ от количества метастазов в печени, причем именно солитарное поражение определяло более благоприятный прогноз ($p=0,026$). Показатель ОВк для солитарных метастазов при трехлетнем сроке наблюдения составил 60% (ДИ 95% 43,3-83,1) и 28,9% (ДИ 95% 16,1-52) для пациентов с 2-4 метастазами в печени. Таким образом, даже в группе пациентов с олигометастатическим поражением печени метастазами рака толстой кишки солитарное метастазирование сопровождается лучшим прогнозом. Полученные данные о влиянии размера и количества метастатических очагов на ОВ коррелируют с данными мета-анализа Petrelli и соавт. [11], исследований Scorsetti и соавт. [116], Mahadevan и соавт [112].

В нашем исследовании выявлена статистически значимая зависимость ОВк как от размера метастазов, так и от объема опухолевой ткани в печени. Так, при размере очага >3 см трехлетняя ОВк составляла 22,4% (95% ДИ 9,44-53) с медианой 20 мес., а при размере очага ≤ 3 см – 52,9% (95% ДИ 38,6-72,5) с медианой в 37,2 мес. Пациенты с метастазами размерами >3 см имели достоверно худший прогноз по ОВк ($p=0,006$). Объем опухолевой ткани более 10 см^3 при однофакторном анализе также продемонстрировал негативное влияние на ОВ: при увеличении объема опухоли имелась тенденция к уменьшению ОВ (ОР 2,35 (95%ДИ 1,186 - 4,66, $p=0,014$)). Пациенты с объемом опухолевой ткани $>10 \text{ см}^3$ имели значимо худший прогноз по ОВк ($p=0,012$).

В отличие от ЛК при анализе ОВ удалось установить, что наличие мутаций в генах семейства RAS оказывало статистически значимое неблагоприятное влияние (ОР 2,4; 95%ДИ 1,2-4,78; $p=0,012$). Трехлетняя ОВк для пациентов, не имевших мутаций в генах RAS, составила 55,5% (95% ДИ 40,7-75,8) и 25,1% (95% ДИ 11,8-53,6) для пациентов с таковыми. Полученные данные соответствуют современным представлениям о негативной роли данной мутации в течении рака толстой кишки [135,136].

Следует отметить, что для ОВк не выявлено зависимости от СД (0,51) или от методики ограничения дыхательных движений при проведении СРТ ($p=0,99$). Это может объясняться тем, что основной причиной смерти пациентов с метастатическим раком толстой кишки является развитие новых отдаленных метастазов, особенно учитывая выраженную предлеченность в нашей группе.

Для пациентов в группе СРТ медиана ВБП составила 8,4 мес. с одно- и двухлетней ВБП 28,9% (ДИ 95% 19,2-43,4) и 8,25% (ДИ 95% 3,3-20,4), соответственно. Такие невысокие показатели могут быть объяснены длительным анамнезом течения метастатического процесса у пациентов этой группы в нашем исследовании для ВБП были установлены следующие факторы риска: значение Т первичной опухоли (ОР = 0,20 95% ДИ 0,070 - 0,567, $p = 0,002$), значение N первичной опухоли (ОР = 1,976 95%ДИ 1,050 - 3,716, $p = 0,035$), степень дифференцировки опухоли (ОР = 0,137 95% ДИ 0,040 - 0,472, $p = 0,001$). Следует отметить, что такие значимые для ЛК и ОВк параметры как доза облучения, количество метастазов и их размер не оказали значимого влияния на ВБП. Полученные данные прежде всего говорят о том, что прогрессирование заболевания происходит за счет появления отдаленных метастазов и в меньшей степени за счет локорегионарного рецидивирования.

При обсуждении данных, полученных при сравнении результатов лечения больных с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени пациентов с солитарными метастазами колоректального рака в печени, следует отметить, что для данного анализа были отобраны пациенты, прошедшие не более 2 линий ПХТ для исключения пациентов с заведомо более неблагоприятным прогнозом. Данное

ограничение отразилось на количестве пациентов в группе СРТ: из 28 пациентов с солитарными метастазами в основной группе только 17 удовлетворяли данному требованию. В то же время не было введено ограничения на наличие внепеченочных контролируемых метастазов как для группы СРТ, так и для группы хирургии.

При анализе непосредственных результатов терапии в группе СРТ установлено, что лишь у 3 (17%) больных наблюдалась токсичность 1 степени по СТСАЕ 5.0, что меньше, чем в основной группе. Структура постлучевых реакций и их тяжесть не отличалась от таковых в основной группе. Все пациенты успешно завершили курс лучевой терапии.

Следует отметить, что, по данным разных авторов, например, Шабунина А.В. и соавт. [137], осложнения после резекций печени встречаются в 4—48% случаев, послеоперационная летальность составляет 0,24—9,7% в зависимости от сложности операции и объема удаляемой паренхимы. В данном исследовании частота хирургических осложнений составила 25% при отсутствии летальности. При этом в структуре выполненных вмешательств 24 (85%) составляли атипичные резекции, сопровождавшиеся удалением небольшого объема печеночной паренхимы.

Медиана наблюдения составила 33,6 мес. в группе СРТ и 30,5 мес. в группе хирургического лечения, длительность наблюдения значимо не отличалась ($p>0,05$). Уровень ЛК для пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени на протяжении трех лет наблюдения при использовании СРТ составил 75% (95% ДИ 56,5-99,9%) и хирургического метода лечения 70,4% (95% ДИ 54,3-91,3%) значимо не отличался ($p=0,88$). В группе СРТ локальный рецидив произошел у 4 пациентов из 17. У данных пациентов локальное рецидивирование может быть связано с относительно невысокими дозами облучения у 2 пациентов (СОД 40 Гр в 5 фракциях), наличием мутации в генах системы RAS и крупным диаметром метастаза у двух других пациентов. Таким образом, при исключении из анализа 5 пациентов, получивших ≤ 50 Гр (БЭД < 100 Гр), уровень ЛК у оставшихся 12 больных достигает 88,2% для трехлетнего срока наблюдения.

Среди больных в группе хирургического метода лечения нарушение ЛК опухоли за время наблюдения было отмечено у 8 пациентов. Следует отметить, что ни у одного из этих пациентов расстояние от края опухоли до линии резекции печени не превышало 5 мм, что является важным предиктором локального рецидивирования после проведения резекции печени. У 2 из 8 пациентов размер метастатического очага превышал 5 см, что, не смотря на значительный объем резекции паренхимы печени (в одном случае – гемигепатэктомия справа, в другом – сегментэктомия) не позволило добиться расстояния от края опухоли до линии резекции более 5 мм. У 4 из 8 пациентов были выявлены мутации в генах системы RAS, что также могло явиться фактором риска развития локального рецидива.

Уровни ОВк и ВБП для обеих групп значимо не отличались. Для СРТ трехлетняя ОВк составила 75% против 62,5% в группе хирургического лечения ($p=0,78$), трехлетняя ВБП в группе СРТ составила 5,8% против 10,2% в группе хирургического метода лечения ($p=0,94$). Следует отметить, что показатели выживаемости у пациентов с солитарными олигометастазами рака толстой кишки в печени определяются прежде всего развитием новых отдаленных метастазов, но не локального рецидива.

Полученные в нашем исследовании данные в определенной степени согласуются с данными Roman и соавт. [127]. Упомянутое исследование включало 90 больных, которые имели от 1 до 5 метастазов рака толстой кишки и были разделены на группы хирургического лечения ($n=55$) и СРТ ($n=45$). Не было получено значимых различий в однолетних показателях ОВ в группе СРТ (86,1%) и хирургии (88,7%), однако при наблюдении в течение 3 лет показатель ОВ в группе СРТ составил 21,2% против 60,9% в группе хирургического лечения ($p=0,031$). Исследователи не представили данных по ЛК и ВБП, что затрудняет сравнительный анализ. Примечательно, что при сопоставимой длительности наблюдения в нашей группе пациентов не были получены статистически значимые различия по ОВк.

Также следует упомянуть исследование Aloia и соавт. [9], в котором проводилось сравнение хирургического метода лечения и РЧА при солитарных

метастазах рака толстой кишки в печени. Авторам удалось обеспечить 5-летние показатели ОВ 71%, ВВП 50% и ЛК 92% у 150 пациентов после резекции печени против ОВ 27%, ВВП 0% и ЛК 60% у 30 пациентов после РЧА по поводу солитарных метастазов рака толстой кишки в печени. Авторами был сделан вывод о преимуществе резекции печени перед РЧА и отрицательном влиянии размера метастаза более 3 см на уровень ЛК.

Следует отметить, что в нашем исследовании максимальный эффект от проведения СРТ получили пациенты с солитарным метастазом рака толстой кишки в печени размерами ≤ 3 см, получившие СД ≥ 51 Гр (БЭД ≥ 137 Гр). У 15 пациентов, соответствовавших данным характеристикам, не было отмечено случаев продолженного роста метастазов в зоне СРТ на протяжении трехлетнего срока наблюдения при ОВк 67,7%. Полученные результаты позволяют рассматривать таких пациентов в качестве оптимальной модели для применения СРТ при олигометастатическом поражении печени раком толстой кишки.

ВЫВОДЫ

1. Применение СРТ в рамках комплексного лечения рака толстой кишки с олигометастатическим поражением печени сопровождается развитием нежелательных явлений у 30,1% пациентов, включая тошноту у 14,5% и диарею у 8,5% больных, при отсутствии нежелательных явлений 3 степени и выше; приводит к стабилизации опухоли у 48,7%, частичному клиническому ответу у 15,6% и полному клиническому ответу у 16,5% пациентов. Использование СРТ позволяет добиться показателей 3-летней ОВк 43,5% (95% ДИ 32-59,2) с медианой ОВк 31,1мес и 3-летнего ЛК 62,6% (95% ДИ 50,4-77,7); при этом в группе пациентов с солитарными метастазами размерами < 3 см, которым проводилась СРТ с СД \geq 51 Гр, локальных рецидивов при медиане наблюдения 32 мес отмечено не было.

2. Предикторами низкого уровня ЛК при проведении СРТ олигометастазов рака толстой кишки в печени являются размер метастаза \geq 3см (ОШ = 5,01 95% ДИ 2,039-12,34, $p=0,0004$), количество метастазов \geq 3 (ОШ = 2,65 95% ДИ 1,016 - 6,94, $p = 0,046$), объем метастаза в печени \geq 10 см³ (ОШ = 4,99 95% ДИ 1,819 - 13,72, $p = 0,0018$); также выявлено статистически значимое повышение уровня ЛК при суммарной дозе облучения \geq 51 Гр (ОШ = 0,24 95% ДИ 0.1 - 0.58, $p = 0,001$). Статистически значимое неблагоприятное влияние на уровень ОВк оказывали наличие мутации в генах системы RAS (ОШ = 2,401 95% ДИ 1,2-4,784, $p = 0,012$), размер метастазов \geq 3 см (ОШ = 2,639 95% ДИ 1,337 - 5,209, $p = 0,005$), количество метастазов \geq 2 (ОШ = 2,180 95% ДИ 1,078 -4,411, $p = 0,030$), объем метастазов в печени \geq 10 см³ (ОШ = 2,351 95% ДИ 1,186 - 4,660, $p= 0,014$).

3. Применение СРТ в режиме гипофракционирования (3 фракции по 17 Гр, СОД \geq 51 Гр, БЭД \geq 136 Гр) позволяет добиться статистически значимого повышения уровня ЛК при лечении олигометастазов рака толстой кишки в печени до 74% (95% ДИ =60,1-90,9) по сравнению с 36,8% (95% ДИ =19,5-69) у пациентов, получивших более низкие дозы облучения ($p=0,001$).

4. У пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени, получавших не более 2 линий лекарственной терапии, СРТ и хирургическое

лечение позволяют достичь схожих показателей 3-годовалого ЛК (75% (95% ДИ 56,5-99,5) против 70,4% (95% ДИ 54,3-91,3) ($p=0,88$) и 3-летней ОВк 75% (95% ДИ 56,5-99,5) против 62,5 (95% ДИ 43-90,9), соответственно ($p=0,78$).

5. Оптимальными показаниями для применения СРТ при олигометастатическом поражении печени раком толстой кишки являются единичные (1-3) очаги размером менее 3 см (суммарным объемом менее 10 см³) при условии неоперабельности пациента, стабилизации опухолевого процесса на фоне лекарственной терапии, отсутствии неконтролируемого внепеченочного поражения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для достижения высоких показателей ЛК требуется отбор пациентов по количеству и размеру метастатических очагов. Наилучшие результаты СРТ в рамках комплексного лечения олигометастазов рака толстой кишки в печени достигаются у пациентов с солитарными очагами размером до 3 см или при олигометастатическом (не более 3 очагов) поражении суммарным объемом не более 10 см³.

2. Для достижения высоких показателей ЛК требуется подведение дозы облучения СД более 51 Гр в 3 фракции с достижением БЭД ≥ 137 Гр. Возможна эскалация дозы с сохранением приемлемых показателей токсичности.

3. Безопасность и эффективность применения СРТ не зависят от объема и количества перенесенных ранее вмешательств на печени при условии соблюдения методологии СРТ.

4. В качестве альтернативы хирургическому лечению у функционально неоперабельных пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки возможно рассмотреть вариант применения СРТ без потери эффективности терапии на протяжении 3-летнего срока наблюдения.

СПИСОК ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ

3D CRT (Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy)

Гр – Грей

ДИ – доверительный интервал

СРТ - стереотаксическая радиотерапия

КРР - колоректальный рак

УЗИ - ультразвуковое исследование

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

РЭА - раково-эмбриональный антиген

ACR (American College of Radiology) - Американская радиологическая коллегия

ASTRO (American Society for Radiation Oncology) - Американское общество радиационной онкологии

СВСТ (Cone-beam Computerized Tomography) – компьютерная томография в коническом пучке

SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) - стереотаксическая экстракраниальная радиотерапия

СТСАЕ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Общие терминологические критерии нежелательных явлений

CTV (Clinical Target Volume) - клинический объем мишени

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Европейская организация по исследованию и лечению рака

ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) европейское общество радиологии и онкологии

GTV (Gross Tumor Volume) - макроскопический объем опухоли

IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) – радиотерапия с модуляцией интенсивности

PTV (Planning Target Volume) – планируемый объем мишени

RPM (Real-time Position Management) - система контроля дыхательных движений

RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumours) Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение

RILD (Radiation-induced liver disease) – радиационно индуцированная печеночная недостаточность

VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) - ротационная терапия с модуляцией объёма излучения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2018. – Vol. 68(6). – P. 394–424.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 с.
3. Cutsem, E. Van Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases / E. Van Cutsem, B. Nordlinger, R. Adam [et al.] // *European journal of cancer*. – 1990. – Vol. 42(14). – P. 2212–2221.
4. Современные подходы к организации онкологической помощи больным колоректальным раком (обзор литературы) / О.П. Крашенков, И.О. Иваников, Ю.С. Константинова [и др.] // *Доказательная гастроэнтерология*. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 17–29.
5. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus / R. Adam, A. De Gramont, J. Figueras / [et al.] // *The oncologist*. – 2012. – Vol. 17(10). – P. 1225–1239.
6. Метастатический колоректальный рак. Эволюция лечебных подходов: взгляд хирурга-онколога / В.А. Алиев, З.З. Мамедли, Ю.А. Барсуков [и др.] // *Тазовая хирургия и онкология*. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 42–59.
7. Алиев, С.А. Колоректальный рак с метастазами в печени: мировые тенденции в эпидемиологии, современные возможности лечения / С.А. Алиев, Э.С. Алиев // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 60–68.
8. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients / J. Figueras, J. Torras, C. Valls [et al.] // *Diseases of the colon and rectum*. – 2007. – Vol. 50(4). – P. 478–488

9. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome / T.A. Aloia, J.N. Vauthey, E.M. [et al.] Loyer // Archives of surgery. – 2006. – Vol. 141(5). – P. 460–467.
10. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients / M. Rees, P.P. Tekkis, F.K. Welsh [et al.] // Annals of surgery. – 2008. – Vol. 247(1). – P. 125–135.
11. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials / F. Petrelli, T. Comito, A. Ghidini [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2017. – Vol. 97(2). – P. 313–322.
12. 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 / A. Freites-Martinez, N. Santana, S. Arias-Santiago [et al.] // Actas dermo-sifiliograficas. – 2021. – Vol. 112(1). – P. 90–92.
13. Local Control Outcomes Using Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases from Colorectal Cancer / J.H. Joo, J.H. Park, J.C. Kim [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2017. – Vol. 99(4). – P. 876–883.
14. Романов Д.С. Варианты стереотаксической радиотерапии в комплексном лечении больных опухолями различных локализаций с метастатическим поражением печени : дис. ... канд. мед. наук: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия / Романов Денис Сергеевич; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. — Москва, 2018. — 160 с. - Библиогр.: с. 2-124. - Текст : непосредственный.
15. Стереотаксическая радиотерапия метастазов колоректального рака в печени / С.И. Ткачёв, С.Б. Алиева, С.В. Медведев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 3, № 1. – С. 82–83.
16. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee / L.H. Schwartz, S. Litière, E. de Vries [et al.] // European Journal of Cancer. – 2016. – Vol. 62. – P. 132–137.

17. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / D. Ciliberto, U. Prati, L. Roveda [et al.] // *Oncology reports*. 2012. – Vol. 27(6). – P. 1849–1856.
18. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer / R. Araujo, M. Gonen, P. Allen [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2013. – Vol. 20(13). – P. 4312–4321.
19. eRAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases / K.W. Brudvik, R.P. Jones, F. Giuliante [et al.] // *Annals of surgery*. – 2019. – Vol. 269(1). – P. 120–126.
20. Long-term postoperative survival prediction in patients with colorectal liver metastasis / K. Wang, W. Liu, X.L. Yan [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8(45). – P. 79927–79934.
21. The Tumor Burden Score: A New "Metro-ticket" Prognostic Tool for Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors / K. Sasaki, D. Morioka, S. Conci [et al.] // *Annals of surgery*. – 2018. – Vol. 267(1). – P. 132–141.
22. Long-term survival in colorectal liver metastasis / W.H. She, T.T. Cheung, S.H. Tsang [et al.] // *Langenbeck's archives of surgery*. – 2022. – Vol. 407(8). – P. 3533–3541.
23. Nomogram for prediction of prognosis in patients with initially unresectable colorectal liver metastases / K. Imai, M.A. Allard, C. Castro Benitez [et al.] // *The British journal of surgery*. – 2016. – Vol. 103(5). – P. 590–599.
24. A nomogram predicting disease-free survival in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection: multicenter data collection as a Project Study for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery / T. Beppu, Y. Sakamoto, K. Hasegawa [et al.] // *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. – 2012. – Vol. 19(1). – P. 72–84.

25. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis / M.S. Tsai, Y.H. Su, M.C. Ho [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2007. – Vol. 14(2). – P. 786–794.
26. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis / C. Pulitanò, M. Bodingbauer, L. Aldrighetti [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2011. – Vol. 18(5). – P. 1380–1388.
27. Long-term outcome of liver resection for colorectal metastases in the presence of extrahepatic disease: A multi-institutional Japanese study / Y. Sawada, K. Sahara, I. Endo [et al.] // *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. – 2020. – Vol. 27(11). – P. 810–818.
28. Повторные резекции печени у больных колоректальным раком с метастазами / Ю.И. Патютко, А.А. Иванов, Д.В. Подлужный [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 56–64.
29. Repeat hepatectomy justified in patients with early recurrence of colorectal cancer liver metastases: A systematic review and meta-analysis / T. Hellingman, M.E. de Swart, M.W. Heymans [et al.] // *Cancer epidemiology*. – 2021. – Vol. 74. – P. 101977.
30. Perioperative outcomes comparing laparoscopic with open repeat liver resection for post-hepatectomy recurrent liver cancer: A systematic review and meta-analysis / Y. Liang, C. Lin, B. Zhang [et al.] // *International journal of surgery*. – 2020. – Vol. 79. – P. 17–28.
31. Каприн, А.Д. Хирургическая резекция метастазов колоректального рака в печени / А.Д. Каприн, М.О. Воздвиженский // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2013. – Т. 2, № 6. – С. 14–17.
32. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? / R.J. de Haas, D.A. Wicherts, E. Flores [et al.] // *Annals of surgery*. – 2008. – Vol. 248(4). – P. 626–637.
33. Negative surgical margin improved long-term survival of colorectal cancer liver metastases after hepatic resection: a systematic review and meta-analysis / W. Liu,

Y. Sun, L. Zhang [et al.] // International journal of colorectal disease. – 2015. – Vol. 30(10). – P. 1365–1373.

34. Survival after radiofrequency ablation in 122 patients with inoperable colorectal lung metastases / A. Gillams, Z. Khan, P. Osborn [et al.] // Cardiovascular and interventional radiology. – 2013. – Vol. 36(3). – P. 724–730.

35. Longterm survival outcomes of patients undergoing treatment with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and metastatic colorectal cancer liver tumors / I. Sucandy, S. Cheek, B.J. Golas [et al.] // HPB (Oxford). – 2016. – Vol. 18(9). – P. 756–763.

36. Petre, E.N. Thermal Ablation in the Management of Colorectal Cancer Patients with Oligometastatic Liver Disease / E.N. Petre, C. Sofocleous // Visceral medicine. – 2017. – Vol. 33(1). – P. 62-68.

37. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial / T. Ruers, F. Van Coevorden, C.J. Punt [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2017. – Vol. 9. – P. 15.

38. 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 / M.R. Meijerink, R.S. Puijk, A.A. van Tilborg [et al.] // Cardiovascular and interventional radiology. – 2018. – Vol. 41(8). – P. 1189–1204.

39. Safety and Efficacy of Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation of Recurrent Colorectal Cancer Liver Metastases after Hepatectomy / C. Valls, E. Ramos, D. Leiva [et al.] // Scandinavian journal of surgery. – 2015. – Vol. 104(3). – P. 169–175.

40. Радиочастотная абляция при метастазах колоректального рака в печень / Д.А. Ионкин, В.А. Вишнеvски, О.И. Жаворонкова [и др.] // Высокотехнологическая медицина. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 17–37.

41. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983 / E. Tanis, B. Nordlinger, M. Mauer [et al.] // European journal of cancer. – 2014. – Vol. 50(5). – P. 912–919.

42. Радиочастотная абляция в комбинированном лечении метастатического колоректального рака печени / О.Г. Скипенко, К.Н. Петренко, Н.Н. Багмет [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 12. – С. 4–18.
43. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors / D.S. Lu, S.S. Raman, P. Limanond [et al.] // Journal of vascular and interventional radiology. – 2003. – Vol. 14(10). – P. 1267–1274.
44. Oncological outcomes and predictors of radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases / C.Z. Wang, G.X. Yan, H. Xin [et al.] // World journal of gastrointestinal oncology. – 2020. – Vol. 12(9). – P. 1044–1055.
45. Laparoscopic radiofrequency ablation for the management of colorectal liver metastases: 10-year experience / T.J. Kennedy, M.A. Cassera, Y.S. Khajanchee [et al.] // Journal of surgical oncology. – 2013. – Vol. 107(4). – P. 324–328.
46. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience / A.E. Siperstein, E. Berber, N. Ballem [et al.] // Annals of surgery. – 2007. – Vol. 246(4). – P. 559–567.
47. Efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation for the treatment of patients with small solitary colorectal liver metastasis / S. Aliyev, O. Agcaoglu, E. Aksoy [et al.] // Surgery. – 2013. – Vol. 154(3). – P. 556–562.
48. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors Affecting Outcomes – A 10-year Experience at a Single Center / W. Shady, E.N. Petre, M. Gonen [et al.] // Radiology. – 2016. – Vol. 278(2). – P. 601–611.
49. Short term and long-term results of patients with colorectal liver metastases undergoing surgery with or without radiofrequency ablation / M.J van Amerongen, E.P. van der Stok, J.J. Fütterer [et al.] // European journal of surgical oncology. – 2016. – Vol. 42(4). – P. 523–530.
50. Various complications of percutaneous radiofrequency ablation for hepatic tumors: radiologic findings and technical tips / H.J. Kwon, P.N. Kim, J.H. Byun [et al.] // ActaRadiol. – 2014. – Vol. 55(9). – P. 1082–1092.

51. Kim, K.R. Complications of image-guided thermal ablation of liver and kidney neoplasms / K.R. Kim, S. Thomas // *Semin Interv Radiol.* – 2014. – Vol. 31(2). – P. 138–148.
52. De Baere, T. New tumor ablation techniques for cancer treatment (microwave, electroporation) / T. De Baere, F. Deschamps // *Diagn Interv Imaging.* – 2014. – Vol. 95(7–8). – P. 677–682.
53. Huo, Y.R. Microwave ablation compared to radiofrequency ablation for hepatic lesions: a meta-analysis / Y.R. Huo, G.D. Eslick // *J VascIntervRadiol.* – 2015. – Vol. 26(8). – P. 1139–1146.
54. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies / U. Leung, D. Kuk, M.I. D'Angelica [et al.] // *Br J Surg.* – 2015. – Vol. 102(1). – P. 85–91.
55. Сравнительный анализ применения микроволновой (МВА) и радиочастотной абляции (РЧА) в комбинированном лечении первичных и метастатических опухолей печени / Э.Н. Праздников, М.М. Трандофилов, М.Н. Рудакова [и др.] // *Хирург.* – 2018. – Т. 7, № 8. – С. 3–16.
56. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma / C. Wang, H. Wang, W. Yang [et al.] // *Hepatology.* – 2015. – Т. 61, № 5. – С. 1579–1590.
57. Percutaneous cryoablation of hepatic tumors: long-term experience of a large U.S. series / P.J. Littrup, H.D. Aoun, B. Adam [et al.] // *AbdomRadiol (NY).* – 2016. – Vol. 41(4). – P. 767–780.
58. Percutaneous Image-Guided Cryoablation of Hepatic Tumors: Single-Center Experience with Intermediate to Long-Term Outcomes / D.I. Glazer, S. Tatli, P.B. Shyn [et al.] // *American journal of roentgenology.* – 2017. – Vol. 209(6). – P. 1381–1389.
59. Опыт применения криохирургического метода в комплексном лечении пациентов с очаговой патологией печени / А.И. Дронов, И.А. Ковальская, С.В. Земсков [и др.] // *Хирургия. Восточная Европа.* – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 8–18.
60. Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. Aktuelle Technik und Anwendung der perkutanen Kryotherapie / A.H. Mahnken, A.M. König,

J.H. Figiel [et al.] // Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin. – 2018. – Vol. 190(9). – P. 836–846.

61. Thermal ablation of liver metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies / T.J. Vogl, P. Farshid, N.N. Naguib [et al.] // Radiol Med (Torino). – 2014. – Vol. 119(7). – P. 451–461.

62. Facciorusso, A. Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review / A. Facciorusso, G. Serviddio, N. Muscatiello // World J Gastrointest Pharmacol Ther. – 2016. – Vol. 7(4). – P. 477–489.

63. Colorectal cancer liver metastases: long-term survival and progression-free survival after thermal ablation using magnetic resonance-guided laser-induced interstitial thermotherapy in 594 patients / T.J. Vogl, A. Dommermuth, B. Heinle [et al.] // InvestigRadiol. – 2014. – Vol. 49(1). – P. 48–56.

64. Laser ablation of liver tumors: An ancillary technique, or an alternative to radiofrequency and microwave? / S. Sartori, F. Di Vece, F. Ermili [et al.] // World J Radiol. – 2017. – Vol. 9(3). – P. 91–96.

65. Yu, H. Comparison of Percutaneous Ablation Technologies in the Treatment of Malignant Liver Tumors / H. Yu, C.T. Burke // Semin Intervent Radiol. – 2014. – Vol. 31(2). – P. 129–137.

66. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies / R.J. van den Bijgaart, D.C. Eikelenboom, M. Hoogenboom [et al.] // Cancer Immunol Immunother. – 2017. – Vol. 66(2). – P. 247–258.

67. Knavel, E.M. Tumor ablation: common modalities and general practices / E.M. Knavel, C.L. Brace // Tech VascIntervRadiol. – 2013. – Vol. 16(4). – P. 192–200.

68. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy versus radiofrequency ablation in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma / A.C.Y. Chan, T.T. Cheung, S.T. Fan [et al.] // Ann Surg. – 2013. – Vol. 257(4). – P. 686–692.

69. Effectiveness and safety of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of colorectal cancer liver metastases / T. Yang, Q. Chen, L. Kuang [et al.] // Int J Hyperthermia. – 2022. – Vol. 39(1). – P. 829–834.

70. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: a systematic review of safety and efficacy / H.J. Scheffer, K. Nielsen, M.C. de Jong [et al.] // *J VascIntervRadiol.* – 2014. – Vol. 25(7). – P. 997–1011
71. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures / R. Cannon, S. Ellis, D. Hayes [et al.] // *Journal of surgical oncology.* – 2013. – Vol. 107(5). – P. 544–549.
72. Percutaneous irreversible electroporation for the treatment of colorectal cancer liver metastases with a proposal for a new response evaluation system / P.J. Hosein, A. Echenique, A. Loaiza-Bonilla [et al.] // *Journal of vascular and interventional radiology.* – 2014. – Vol. 25(8). – P. 1233–1239
73. Yu, M. Irreversible electroporation for liver cancer ablation: A meta-analysis / M. Yu, S. Li // *European journal of surgical oncology.* – 2022. – Vol. 48(6). – P. 1321–1330.
74. Massive hepatic necrosis with gastric, splenic, and pancreatic infarctions after ethanol ablation for hepatocellular carcinoma / D. Da Ines, E. Buc, V. Petitcolin [et al.] // *Journal of vascular and interventional radiology.* – 2010. – Vol. 21(8). – P. 1301–1305.
75. Comparison of radiofrequency ablation alone & in combination with percutaneous ethanol injection for management of hepatocellular carcinoma / N. Kalra, M. Kang, A.K. Duseja [et al.] // *The Indian journal of medical research.* – 2017. – Vol. 146. – P. 30–37.
76. Химиоэмболизация печени при гепатоцеллюлярном раке и метастазах колоректального рака / А.П. Петросян, В.В. Кучеров, Ф.А. Трифонов [и др.] // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* – 2019. – № 56/57. – С. 27–40.
77. Richardson, A.J. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review / A.J. Richardson, J.M. Laurence // *Journal of vascular and interventional radiology.* – 2013. – Vol. 24(8). – P. 1209–1217.

78. Поликарпов, А.А. Метастазы колоректального рака в печени, неконтролируемые системной химиотерапией: роль внутриартериальной химиотерапии / А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов, Т.И. Кагачева // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 37–44.
79. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study / G. Fiorentini, C. Aliberti, M. Tilli [et al.] // *Anticancer research*. – 2012. – Vol. 32(4). – P. 1387–1395.
80. Радиоэмболизация печени: новая глава в отечественной онкологии / А.Д. Каприн, С.А. Иванов, В.В. Кучеров [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 7–12.
81. EPOCH Investigators. Radioembolization With Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: A Randomized, Open-Label, International, Multicenter, Phase III Trial / M.F. Mulcahy, A. Mahvash, M. Pracht [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 2021. – Vol. 39(35). – P. 3897–3907.
82. Survival and Toxicities after ^{90}Y Transarterial Radioembolization of Metastatic Colorectal Cancer in the RESIN Registry / E.C. Emmons, S. Bishay, L. Du [et al.] // *Radiology*. – 2022. – Vol. 305(1). – P. 228–236.
83. ACR-ASTRO Practice Parameter for the Performance of Stereotactic Body Radiation Therapy / S.T. Chao, L.K. Dad, L.A. Dawson [et al.] // *American journal of clinical oncology*. – 2020. – Vol. 43(8). – P. 545–552.
84. Dawood, O. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases / O. Dawood, A. Mahadevan, K.A. Goodman // *European journal of cancer*. – 2009. – Vol. 45(17). – P. 2947–2959.
85. Салим, Н. Стереотаксическая радиохирургия метастазов колоректального рака в печень. Современные тенденции развития методики / Н. Салим, А.В. Столбовой, Д.Х. Шонус // *Вестник РНЦПР*. – 2017. – № 3. – С. 5.
86. Klement, R.J. Radiobiological parameters of liver and lung metastases derived from tumor control data of 3719 metastases / R.J. Klement // *Radiotherapy and oncology*. – 2017. – Vol. 123(2). – P. 218–226.

87. The Impact of Radiation on the Tumor Microenvironment: Effect of Dose and Fractionation Schedules / K.M. Arnold, N.J. Flynn, A. Raben [et al.] // *Cancer Growth and Metastasis*. – 2018. – Vol. 11. – P. 1–17
88. Лучевая терапия при олигометастатическом раке / Н.В. Деньгина, Т.В. Митин, И.В. Тимофеев [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 5–14.
89. Méndez Romero, A. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: From technological evolution to improved patient care / A. Méndez Romero, R.A. de Man // *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. – 2016. – Vol. 30(4). – P. 603–616.
90. Andratschke, N.H. Stereotactic radiation therapy for liver metastases: factors affecting local control and survival / N.H. Andratschke // *Radiation oncology*. – 2015. – Vol. 10(1). – P. 1–8.
91. Horsley, V.A. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method / V.A. Horsley, R.H. Clarke // *Brain*. – 1908. – Vol. 31. – P. 45–124.
92. Stereotactic apparatus for operations on the human brain / E.A. Spiegel, H.T. Wycis, M. Marks [et al.] // *Science*. – 1947. – Vol. 106. – P. 349–350.
93. Leksell, L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain / L. Leksell // *ActaChir Scand*. – 1951. – Vol. 102. – P. 316–319.
94. Accuracy and stability of positioning in radiosurgery. – P. long-term results of the gamma knife system / B. Heck, A. Jess-Hempfen, H.J. Kreiner [et al.] // *Med Phys*. – 2007. – Vol. 34(4). – P. 1487–1495.
95. Preliminary clinical experience with linear acceleratorbased spinal stereotactic radiosurgery / A.J. Hamilton, B.A. Lulu, H. Fosmire [et al.] // *Neurosurgery*. – 1995. – Vol. 36. – P. 311–319.
96. Lax, I. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects / I. Lax, H. Blomgren, I. Näslund // *Acta. Oncol*. – 1994. – Vol. 733(6). – P. 677–683.
97. SBRT planning for liver metastases: A focus on immobilization, motion management and planning imaging techniques / O. Riou, C. Llacer Moscardo, P.

Fenoglietto [et al.] // Reports of practical oncology and radiotherapy. – 2017. – Vol. 22(2). – P. 103–110.

98. Detection of respiratory tumour motion using intrinsic list mode-driven gating in positron emission tomography / F. Büther, I. Ernst, M. Dawood [et al.] // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2010. – Vol. 37(12). – P. 2315–2327.

99. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases / M. Hoyer, H. Roed, A. Traberg Hansen [et al.] // ActaOncol. – 2006. – Vol. 45(7). – P. 823–830.

100. Kruis, M.F. Registration accuracy and image quality of time averaged mid-position CT scans for liver CPX / M.F. Kruis, J.B. Van De Kamer // RadiotherOncol. – 2013. – Vol. 109. – P. 404–408.

101. Boutros, C. What, how, and when to offer nonresectional therapy for colorectal cancer liver metastases / C. Boutros, N.J. Espat // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2011. – Vol. 15(3). – P. 420–422.

102. Stereotactic body radiotherapy for liver tumors: principles and practical guidelines of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy / F. Sterzing, T.B. Brunner, I. Ernst [et al.] // StrahlentherOnkol. – 2014. – Vol. 190(10). – P. 872–881.

103. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy (CPX) / Y. Qian, J.P. Weiner, E.J. Moding [et al.]. – Springer Publishing Company, 2019. – 351 p.

104. Van De Voorde, L. Image-guided stereotactic ablative radiotherapy for the liver: a safe and effective treatment / L. Van De Voorde, B. Vanneste, R. Houben // Eur J SurgOncol. – 2015. – Vol. 41(2). – P. 249

105. Imaged-guided liver CPX using VMAT and real-time adaptive tumor gating / C. Llacer-Moscardo, O. Riou, D. Azria [et al.] // Rep PractOncolRadiother. – 2017. – Vol. 22(2). – P. 141–149.

106. Scorsetti, M. Stereotactic body radiation therapy for abdominal targets using volumetric intensity modulated arc therapy with RapidArc: feasibility and clinical

preliminary results / M. Scorsetti, M. Bignardi, F. Alongi // *ActaOncolStockh Swed.* – 2011. – Vol. 50(4). – P. 528–538.

107. Wolthaus, J.W.H. Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients / J.W.H. Wolthaus, J.J. Sonke, M. van Herk // *Int J RadiatOncolBiol Phys.* – 2008. – Vol. 70(4). – P. 1229

108. Dawood, O. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases / O. Dawood, A. Mahadevan, K.A. Goodman // *Eur J Cancer OxfEngl.* – 2009. – Vol. 45(17). – P. 2947–2959.

109. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation / M. Guckenberger, Y. Lievens, A.B. Bouma [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21(1). – P. 18–28.

110. Berber, B. Multicentre results of stereotactic body radiotherapy for secondary liver tumours / B. Berber, R. Ibarra, L. Snyder [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2013. – Vol. 15(11). – P. 851–857.

111. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases / M.T. Lee, J.J. Kim, R. Dinniwell [et al.] // *J ClinOncol.* – 2009. – Vol. 27(10). – P. 1585–1591.

112. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis—clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry / A. Mahadevan, O. Blanck, R. Lanciano [et al.] // *Radiation Oncology.* – 2018. – Vol. 13. – P. 26.

113. Role of stereotactic body radiation therapy in the treatment of liver metastases: clinical results and prognostic factors / E. Clerici, T. Comito, C. Franzese [et al.] // *StrahlentherOnkol.* – 2020. – Vol. 196(4). – P. 325–333.

114. Stintzing, S. Long-term Survival in Patients Treated with a Robotic Radiosurgical Device for Liver Metastases / S. Stintzing, J.V. Einem, C. Fueweger [et al.] // *Cancer Res Treat.* – 2019. – Vol. 51(1). – P. 187–193.

115. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer / M. Scorsetti, T. Comito, A. Tozzi [et al.] // *J CancerResClinOncol.* – 2015. – Vol. 141(3). – P. 543–553.
116. Phase II trial on CPX for unresectable liver metastases: long-term outcome and prognostic factors of survival after 5 years of follow-up / M. Scorsetti, T. Comito, E. Clerici [et al.] // *Radiat Oncol.* – 2018. – Vol. 13(1). – P. 234.
117. Effect of primary tumor location and tumor size on the response to radiotherapy for liver metastases from colorectal cancer / H. Doi, K. Uemoto, O. Suzuki [et al.] // *Oncol Lett.* – 2017. – Vol. 14(1). – P. 453–460.
118. Robotic stereotactic radiotherapy for liver oligometastases from colorectal cancer. – P. a single-center experience / M. Vernaleone, P. Bonomo, V.S. Di Cataldo [et al.] // *Radiol Med.* – 2019. – Vol. 124(9). – P. 870–876.
119. Long-term safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy for hepatic oligometastases / B.D. Goodman, E.M. Mannina, S.K. Althouse [et al.] // *PractRadiatOncol.* – 2016. – Vol. 6(2). – P. 86–95.
120. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis / D.T. Chang, A. Swaminath, M. Kozak [et al.] // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117(17). – P. 4060–4069.
121. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases / A.E. van der Pool, R.A. Mendez, W. Wunderink [et al.] // *Br.J.Surg.* – 2010. – Vol. 97(3). – P. 377–382.
122. Andratschke, N. The SBRT database initiative of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO): patterns of care and outcome analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver oligometastases in 474 patients with 623 metastases / N. Andratschke // *BMC Cancer.* – 2018. – Vol. 18. – P. 1–11.
123. The Dutch-Belgian Registry of Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Clinical Outcomes of 515 Patients and 668 Metastases / R.A. Méndez, S. Wilco, O. van Rob [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* – 2021. – Vol. 109(5). – P. 1377–1386.

124. Local Control After Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Tumors / N. Ohri, W.A. Tomé, R.A. Méndez [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2021. – Vol. 110(1). – P. 188–195.
125. Эффективность стереотаксической лучевой терапии у больных с метастатическим поражением печени / С.И. Ткачев, Ю.И. Патютко, С.В. Медведев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 38–43.
126. Введение термина «ключевой узел» в области комбинированного лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени / И.В. Сагайдак, А.В. Назаренко, С.И. Ткачев [и др.] // *Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2017» (Санкт-Петербург, 22–24 июня 2017 года) / ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.* – Санкт-Петербург, 2017. – С. 92.
127. Comparison of surgical intervention to Cyberknife® radiotherapy in the treatment of liver malignancies / J. Roman, P. Vávra, T. Ekrťová [et al.] // *RozhlChir.* – 2019. – Vol. 98(10). – P. 408–413.
128. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review / J. Lee, I.S. Shin, W.S. Yoon [et al.] // *RadiotherOncol.* – 2020. – Vol. 145. – P. 63–70.
129. The prognosis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for patients with colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis based on 22 studies / G. Yang, G. Wang, J. Sun [et al.] // *Int J Surg.* – 2021. – Vol. 87. – P. 105896.
130. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases / H. Hur, Y.T. Ko, B.S. Min [et al.] // *AmJSurg.* – 2009. – Vol. 197(6). – P. 728–736.
131. Чжао, А.В. Выбор метода локальной деструкции метастазов колоректального рака в печени / А.В. Чжао, В.А. Вишневецкий, Д.А. Ионкин // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 30–36.
132. Systematic review and meta-analysis of local ablative therapies for resectable colorectal liver metastases / M. Di Martino, G. Rompianesi, I. Mora-Guzmán [et al.] // *Eur J SurgOncol.* – 2020. – Vol. 46(5). – P. 772–781.

133. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. de Oliveira [et al.] // *AnnSurg.* – 2009. – Vol. 250(2). – P. 187–196.
134. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations / A.M. Mandard, F. Dalibard, J.C. Mandard [et al.] // *Cancer.* – 1994. – Vol. 73(11). – P. 2680–2686.
135. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer – practical implications for the clinician / V.A. Afrăsânie, M.V. Marinca, T. Alexa-Stratulat [et al.] // *Radiol Oncol.* – 2019. – Vol. 53(3). – P. 265–274.
136. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer / G. Zhu, L. Pei, H. [et Xia al.] // *Mol Cancer.* – 2021. – Vol. 20(1). – P. 143.
137. Резекция печени. Специфические осложнения и их профилактика / А.В. Шабунин, И.П. Парфенов, В.В. Бедин [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2020. – № 3. – С. 5–12.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 - Результат однофакторного регрессионного анализа Кокса для ЛК

Показатель	ОР	ДИ1	ДИ2	p-value
Наличие мутации в генах RAS	1,89	0,789	4,57	0,152
Наличие внепеченочных метастазов	0,63	0,213	1,88	0,414
Мужской пол (в сравнении с женским)	1,67	0,700	4,010	0,246
Доза облучения ≥ 51Гр.	0,24	0,100	0,58	0,001
Синхронные метастазы на момент диагностики	1,86	0,674	5,15	0,23
Синхронные метастазы на момент облучения	1,08	0,315	3,72	0,899
Предшествовавшее локальное лечение метастазов в печени	1,24	0,415	3,67	0,699
Методика "ключевого метастаза"	1,22	0,281	5,29	0,79
Количество метастазов ≥ 2	1,60	0,663	3,89	0,294
Количество метастазов ≥ 3	2,65	1,016	6,94	0,046
Размер метастаза ≥ 3 см	5,01	2,039	12,34	0,0004
Объем опухоли в печени ≥ 10 см³	4,99	1,819	13,72	0,0018
Статус по ECOG (2 против 0-1)	0,59	0,137	2,55	0,481

Продолжение таблицы А.1

Дифференцировка против G1)	опухоли (G2)	0,68	0,226	2,07	0,501
Дифференцировка против G1)	опухоли (G3)	0,29	0,033	2,63	0,274
Возраст величина)	(как количественная величина)	1	0,968	1,03	0,998
Доза облучения (как величина)	количественная величина)	0,87	0,826	0,93	0,00005
Число количественная величина)	линий ПХТ (как количественная величина)	1,39	0,887	2,18	0,15
Число количественная величина)	метастазов (как количественная величина)	1,60	0,924	2,80	0,092
N-статус против 0)	первичной опухоли (1 против 0)	1,39	0,496	3,91	0,529
N-статус против 0)	первичной опухоли (2 против 0)	1,03	0,334	3,22	0,949
T- статус против T2)	первичной опухоли (T4 против T2)	1,85	0,237	14,52	0,556
Примечания: ОР - отношение рисков ДИ1 - нижняя граница доверительного интервала ДИ2 - верхняя граница доверительного интервала G1 - высокодифференцированные опухоли G2 - умереннодифференцированные опухоли G3-низкодифференцированные опухоли					

Таблица А.2 - Результат однофакторного регрессионного анализа Кокса для ОВк

Показатель	ОР	ДИ1	ДИ2	p-value
Наличие мутации в генах RAS	2,401	1,20	4,784	0,012
Наличие внепеченочных метастазов	0,858	0,401	1,836	0,695
Мужской пол (в сравнении с женским)	1,477	0,757	2,881	0,252
Доза облучения ≥ 51Гр.	0,785	0,383	1,610	0,51
Синхронные метастазы на момент диагностики	1,814	0,847	3,883	0,125
Синхронные метастазы на момент облучения	1,371	0,568	3,309	0,482
Предшествовавшее локальное лечение по поводу метастазов в печени	1,701	0,7048	4,105	0,237
Методика "ключевого метастаза"	0,420	0,057	3,08	0,395
Количество метастазов ≥ 2	2,180	1,078	4,411	0,030
Количество метастазов ≥ 3	2,024	0,945	4,336	0,069
Размер метастаза ≥ 3 см	2,639	1,337	5,209	0,005
Объем опухоли в печени ≥ 10 см³	2,351	1,186	4,660	0,014
Статус по ECOG (2 против 0-1)	1,436	0,624	3,307	0,394
Дифференцировка опухоли (G2 против G1)	0,527	0,237	1,171	0,116

Продолжение таблицы А.2

Дифференцировка опухоли (G3 против G1)	0,116	0,014	0,937	0,043
Возраст (Как количественная величина)	1,015	0,989	1,042	0,241
Доза облучения (Как количественная величина)	0,93947	0,882	1,000	0,052
Число линий ПХТ (Как количественная величина)	1,1895	0,833	1,697	0,339
Количество метастазов (Как количественная величина)	1,6112	1,093	2,374	0,016
N-статус первичной опухоли (1 против 0)	1,4688	0,713	3,021	0,296
N-статус первичной опухоли (2 против 0)	0,3932	0,141	1,092	0,074
T- статус первичной опухоли (T3 против T2)	0,7394	0,251	2,173	0,583
T- статус первичной опухоли (T4 против T2)	0,6066	0,192	1,914	0,394
Примечание: ОР- отношение рисков ДИ1- нижняя граница доверительного интервала ДИ2- верхняя граница доверительного интервала G1-высокодифференцированные опухоли G2-умереннодифференцированные опухоли G3-низкодифференцированные опухоли				

Таблица А.3 - Результат однофакторного регрессионного анализа Кокса для ВБП

Показатель	ОР	ДИ1	ДИ2	p-value
Наличие мутации в генах системы RAS	1,145	0,670	1,958	0,619
Наличие внепеченочных метастазов	0,873	0,484	1,577	0,654
Мужской пол (в сравнении с женским)	1,145	0,685	1,913	0,604
Доза облучения ≥ 51Гр	0,947	0,548	1,635	0,846
Статус по ECOG (2 против 0-1)	1,443	0,699	2,978	0,32
Дифференцировка опухоли (G2 против G1)	0,421	0,202	0,879345	0,021
Дифференцировка опухоли (G3 против G1)	0,137	0,040	0,472	0,001
Возраст (Как количественная величина)	0,999	0,979	1,019	0,959
Доза облучения (Как количественная величина)	0,946	0,901	0,993	0,0251
Число линий ПХТ (Как количественная величина)	1,099	0,841	1,438	0,486
Количество метастазов (Как количественная величина)	1,306	0,927	1,839	0,126
N-статус первичной опухоли (1 против 0)	1,976	1,050	3,716	0,035

Продолжение таблицы А.3

N-статус первичной опухоли (2 против 0)	1,4645	0,748	2,866	0,266
T- статус первичной опухоли (T3 против T2)	0,200	0,070	0,567	0,002
T- статус первичной опухоли (T4 против T2)	0,342	0,121	0,960	0,041
<p>Примечание:</p> <p>ОР- отношение рисков</p> <p>ДИ1- нижняя граница доверительного интервала</p> <p>ДИ2- верхняя граница доверительного интервала</p> <p>G1-высокодифференцированные опухоли</p> <p>G2-умереннодифференцированные опухоли</p> <p>G3-низкодифференцированные опухоли</p>				