

МОСКАЛЕНКО АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ
СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ С ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКИМ
ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации (И.о. ректора доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Сычев Дмитрий Алексеевич) и федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Лядов Владимир Константинович

Официальные оппоненты:

Ахаладзе Гурам Германович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно - исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ефанов Михаил Германович, доктор медицинских наук, заведующий отделом гепатопанкреатобилиарной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы".

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «20» февраля 2025 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

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 максимума в возрасте 65-75 лет (Bray, F., Ferlay, J., 2018). 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 России было выявлено 64280 случаев рака толстой кишки, при этом умерли 39620 больных (Каприн А.Д., Старинский В.В, 2020).

Синхронные отдаленные метастазы выявляют приблизительно у каждого четвертого пациента. Более чем у половины пациентов с отдаленными метастазами вторичные очаги локализуются в печени, реже наблюдаются поражение легких и брюшины (Van Cutsem, E., Nordlinger, B., 2006, Крашенков О.П., Иваников И.О., 2021). Кроме того, у 30-55% пациентов после удаления первичной опухоли развивается метакронное метастатическое поражение печени (Adam, R., De Gramont, A., 2012).

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 (Алиев В.А., Мамедли З.З., 2021), в то время как радикальное хирургическое лечение в сочетании с лекарственной терапией позволяет добиться 5-летней общей выживаемости (ОВ) более чем у половины пациентов. Однако лишь 10-15% больных с метастазами в печени являются кандидатами для хирургического лечения на момент их выявления в связи с большой распространенностью заболевания или ослабленным состоянием пациентов (Van Cutsem, E., Nordlinger, B., 2006).

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. представили результаты хирургического лечения 501 пациента, включая 259 больных с множественными очагами. Исследователи выявили значимые различия показателей 5-летней ОВ между больными с солитарными и множественными очагами (45 и 34%, соответственно). Наличие 4 и более метастазов оказалось независимым предиктором более низкой ОВ. Aloia и соавт. 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. при анализе лечения 929 пациентов с преимущественно

множественным метастатическим поражением показали, что 5-летняя ОВ составила лишь 36%, то есть практически в 2 раза ниже, чем у пациентов с солитарными метастазами.

Учитывая различия в характере течения метастатического процесса и прогнозе при диссеминированном процессе и олигометастазах, в последние годы активно изучаются возможности индивидуализированного подхода к определению тактики лечения у пациентов с метастазами рака толстой кишки в печени. Наиболее перспективным направлением в совершенствовании методов оказания медицинской помощи видится развитие комбинированного подхода с использованием системной противоопухолевой лекарственной терапии и методов обеспечения локального контроля опухоли (ЛК).

У значительного числа больных с метастазами рака толстой кишки в печени радикальное хирургическое лечение не может быть проведено ввиду нерезектабельности, значимой сопутствующей патологии, старческого возраста, недостаточного объема остаточной печеночной паренхимы или отказа пациента от хирургического лечения. В подобных ситуациях возможно применение одного из альтернативных методов обеспечения ЛК опухоли, один из таких методов - стереотаксическая радиотерапия (СРТ).

Систематический обзор и мета-анализ результатов лечения 656 больных в рамках 18 исследований, посвященных СРТ метастазов рака толстой кишки в печени, проведенный Petrelli и соавт. в 2018 г., 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 терапия 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 встречались с частотой 0-3% случаев, что свидетельствует о высоком уровне безопасности СРТ метастатических очагов в печени.

Joо и соавт. в 2017 г. при анализе результатов лечения 70 больных раком толстой кишки с олигометастатическим поражением печени продемонстрировали, что уровень 2-летнего ЛК зависит от биологически эффективной дозы (БЭД) (52%, 83% и 89% для БЭД \leq 80 Гр, 100-112 Гр и \geq 132 Гр, соответственно).

В России наибольший опыт применения СРТ при метастатическом поражении печени имеется у коллектива отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Так, в 2020 г. проф. Ткачев С.И. и соавт. представили анализ лечения 80 пациентов с метастазами рака толстой кишки в печени, сделав вывод о благоприятном влиянии увеличения дозы облучения на уровень ЛК. 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»

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 благодаря разработке алгоритма применения СРТ 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.

Методология и методы исследования

Работа проведена как ретро-проспективное открытое контролируемое нерандомизированное многоцентровое клиническое исследование. В данное исследование был включен 97 пациент с олигометастазами рака толстой кишки в печени. Группу лучевой терапии составили 63 пациента, которым проводилась СРТ на базе 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 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, постлечебная токсичность, ЛК, ОВ, выживаемость без прогрессирования (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. 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 ВБП. 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 ВБП 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.

Научная новизна

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

2. Впервые проведен сравнительный анализ эффективности применения СРТ 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 СРТ как метода локального контроля в рамках комплексного лечения рака толстой кишки с олигометастатическим поражением печени.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные новые научные результаты позволят индивидуализировать подход к ведению больных раком толстой кишки с олигометастатическим поражением печени путем внедрения в практику специализированных онкологических учреждений алгоритма отбора больных для проведения СРТ 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.

Личный вклад

Автором проведен литературный поиск и анализ литературы по данной проблеме. Автор в составе хирургической бригады принимал участие в хирургических операциях у вошедших в исследование пациентов. Автором проведена обработка и анализ ретроспективного и проспективного материалов с использованием современных статистических программ, которые позволили определить эффективность СРТ у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени в зависимости от характеристик опухолевого процесса, пациентов, методики проведения СРТ, провести сравнительный анализ эффективности применения СРТ и хирургического метода лечения у пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени. Автором оформлена научная работа и сформулированы выводы.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п.7 «Разработка и совершенствование различных вариантов лучевой терапии злокачественных опухолей в качестве самостоятельного радикального, паллиативного и симптоматического пособия, а также компонента комбинированного и комплексного лечения» и п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

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 ($p=0,78$).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения онкологии №2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», а также в учебный процесс кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

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. Выводы и клинические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, результатами исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Основные положения диссертации доложены на следующих конференциях: конференция RUSSCO ЖКТ (15-16 апреля 2022г., Москва), XXVI Российский онкологический конгресс (15-17 ноября 2022 г., Москва), VIII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2022» (27 июня по 3 июля 2022г., Санкт-Петербург), I научно-практическая конференция Молодежного совета ГБУЗ ГКОБ 1 ДЗМ «Актуальные вопросы современной онкологии» (14 октября 2022г., Москва).

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.

Публикации

Материалы диссертации изложены в полном объеме в 2 научных статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация включает в себя введение, основную часть, включающую 4 главы (литературный обзор, описание материалов и методов исследования, глава с описанием

результатов исследования, глава: заключение и 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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено как ретро-проспективное открытое контролируемое нерандомизированное многоцентровое клиническое исследование.

В группу исследования было включено 63 пациента с 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 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..

Критериями включения в исследование были: информированное добровольное согласие на лечение, 1-5 метастазов рака толстой кишки в печени, отсутствие неконтролируемых внепеченочных метастазов, функциональный статус 0-2 по шкале ECOG, возраст ≥ 18 лет, отсутствие декомпенсированной сопутствующей патологии, возможность соблюдения дозо-объемных ограничений на паренхиму печени.

Причинами отказа от проведения хирургического лечения были малый объем паренхимы печени после проведенного ранее оперативного лечения (n=33), особенности расположения метастазов (n=24), выраженная сопутствующая патология (n=6). Характеристика пациентов в группе СРТ представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика больных группы СРТ

Показатель	СРТ(n=63)
Пол: м/ж (%)	30/33 (47,7/52,3)
Средний возраст, лет \pm ст.откл. (мин-макс)	61,2 \pm 12,4 (27-83)
ECOG, n (%)	
0-1	54 (85,8)

2	9 (14,2)
Значение T первичной опухоли (%)	
1	0 (0)
2	5 (8)
3	35 (55,5)
4	23 (36,5)
Значение N первичной опухоли (%)	
0	21 (33,3)
1	24 (38)
2	18 (28,7)
RAS мутация, да/нет (%)	21/42 (33,3/66,7)
Число метастазов (%)	
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)
Удаление первичной опухоли	63 (100)
Проведение ПХТ, 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, да/нет (%)	48/15 (76,2/23,8)
Контролируемые внепеченочные очаги, да/нет (%)	17/46 (26,9/73,1)
Синхронные метастазы на момент постановки диагноза (%)	41 (65)

Первичная опухоль толстой кишки была удалена у всех пациентов в объеме R0 резекции на первом этапе лечения. На момент постановки диагноза рака толстой кишки 41 (65%) пациентов имели синхронные олигометастазы в печени, но только у 8 (12,5%) из них СРТ стала первым методом обеспечения ЛК. Остальные 33 пациента перенесли хирургическое лечение в объеме резекции печени различного объема и были рассмотрены как кандидаты для проведения СРТ после появления метастазов.

Временной промежуток от момента появления метастазов в печени до проведения СРТ составлял от 14 дней до 2,6 лет с медианой 5,7 мес.

У 29 пациентов (46%) метастазы были солитарными, у 34 (54%) от 2 до 4 метастазов, среднее количество очагов в печени - 1,6. Таким образом, у 63 пациентов, включенных в исследование, было 109 метастатических узлов.

Внепеченочные метастазы имелись у 17 (26,9%) пациентов, все они либо были удалены хирургически, либо находились в состоянии стабилизации на фоне терапевтического воздействия. У 13 (20,6%) имелись единичные метастатические очаги в легких, резецированные ранее либо в состоянии стабилизации на фоне проведения ПХТ и/или СРТ; у 3(4,8%) – поражение солитарного забрюшинного лимфатического узла, контролируемое с помощью СРТ; у 1(1,6%) – солитарный метастаз в тело 5 поясничного позвонка (также проведена СРТ).

Все больные в группе СРТ получили как минимум 1 линию ПХТ, при этом 2 и более линии ПХТ получили 68,3% пациентов.

Из 48 пациентов, перенесших вмешательства на печени, 47 (97,9%) были оперированы, 1 (2,1%) больному проводилась ТАХЭ. Из 47 пациентов, перенесших резекцию печени, 38(79,1%) больных были оперированы однократно, 7 (14,6%) - дважды, 1 (2,1%) больному было выполнено 3 операции и 1(2,1%) пациентка перенесла последовательно 4 атипичные резекции печени.

Среди 15 (23,8%) пациентов, которые изначально не рассматривались как кандидаты на хирургическое лечение, 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 метастазов $2,5 \pm 1,3$ см (от 0,8 до 6,5 см) мы посчитали целесообразным оценить объем опухолевой ткани в печени в качестве возможного предиктора отдаленных результатов применения СРТ. Объем опухолевой ткани в печени варьировал в пределах от 0,5 до 250 см³ с медианой 10,3 см³.

Стереотаксическая радиотерапия проводилась в режиме гипофракционирования фотонами с энергией 6 МэВ с достижением суммарной дозы (СД) от 25 до 60 Гр на очаг за 3-5 фракций с медианой СД 54 Гр за 3 фракции. Медиана биологически эффективной дозы (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. В рамках данного исследования 21 (33%) пациент получил СД ≤ 50 Гр. (БЭД ≤ 100 Гр.) за 5 фракций с разовой дозой ≤ 10 Гр., в то время как 41 (67%) пациент получил СД ≥ 51 Гр. (БЭД $\geq 137,7$ Гр.) за 3 фракции с разовой дозой ≥ 17 Гр. Значимые различия между подгруппами были отмечены по среднему размеру метастатического

очага ($p=0,032$) и по объему опухолевой ткани в печени ($p=0,05$). Пациенты в подгруппе с меньшей СД имели в среднем большие по размеру метастазы.

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, был использован метод псевдорандомизации. В группу сравнения вошли 34 пациента, которым проводились резекции печени различного объема (Таблица 2).

Таблица 2 - 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 Т 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
Предшествовавшая резекция 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 диагностики (%)	10(58,8)	12(35,3)	0.140

Данные группы были сопоставимы по всем ключевым параметрам. Медиана СД в группе солитарного метастазирования составила 54 Гр. в 3 фракции, среднее значение СД - 51,7Гр.

Хирургическое лечение было проведено 34 пациентам с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени. В зависимости от объема метастатического поражения и расположения очагов объем резекции печени варьировал от атипичной резекции печени до гемигепатэктомии (Таблица 3). Из 34 операций 20 резекций выполнено лапаротомным и 14 -лапароскопическим доступом.

Таблица 3 - 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)

Результаты исследования

В группе СРТ у 19 (30,1%) пациентов наблюдались нежелательные явления 1 – 2ст. по СТСАЕ 5.0. Тошнота отмечена в 14 (52%) случаях, болевой синдром умеренной интенсивности в 3 (11%), субфебрильная лихорадка и диарея – в 4 (15%) в 6 (22%) случаях соответственно (у каждого больного могло быть несколько нежелательных явлений). Вышеозначенные симптомы в большинстве случаев купировались самостоятельно в течение нескольких часов после сеанса СРТ. Токсичности 3 степени и выше отмечено не было. Все пациенты завершили СРТ в полном объеме.

Установлено, что частота выявленных осложнений статистически значимо выше в группе пациентов, получивших СД \geq 51Гр. (p=0,005).

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.

После проведения СРТ 29 (46%) пациентов продолжили ПХТ, 34 (54%) пациента были оставлены под динамическое наблюдение. За время наблюдения поздних тяжелых постлучевых реакций не было выявлено.

Контроль эффективности СРТ проводился при помощи КТ органов брюшной полости с трехфазным внутривенным контрастированием каждые 3 месяца, при сомнительных результатах исследования выполнялась МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. ЛК оценивался согласно критериям EORTC-RECIST 1.1 (Таблица 4).

Таблица 4 - Результаты контрольного обследования через 6 мес. после проведения СРТ

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

Нарушение ЛК опухоли отмечалось в сроки от 6 мес. до 4,2 лет. При контрольном исследовании через 6 мес у 11 (17,4%) пациентов имел место продолженный рост опухоли, еще у 3 пациентов продолженный рост опухоли отмечен через 9 мес. В сроки более 1 года нарушение ЛК опухоли мело место у 5 (8%) пациентов.

Длительность наблюдения за пациентами в группе СРТ составила от 4,2 мес. до 4,9 лет с медианой 30,2 мес. За это время умерло 40 пациентов: 35 больных погибли от прогрессирования заболевания, 4 от инфекции COVID-19 и 1 от перитонита на фоне перфорации острой язвы двенадцатиперстной кишки через 3 года после окончания СРТ.

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 ЛК за время наблюдения не была достигнута

Общая канцер-специфическая выживаемость (ОВк) для всей группы больных составила 93,4% (ДИ 95% 87,3-99,9) для однолетнего срока наблюдения, для двух лет- 68,8% (ДИ95% 57,8-81,9) и 43,5% (ДИ95% 32-59,2) для 3-летнего срока наблюдения.

Одно- и двухлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 28,9% (ДИ 95% 19,2-43,4) и 8,4% (ДИ 95% 3,63-19,4) соответственно. Медиана ВБП составила 8,4 мес.

Для выявления предикторов, влияющих на ЛК, ОВк и ВБП, был проведен однофакторный регрессионный анализ методом Кокса. Установлены предикторы, оказавшие достоверное влияние на уровень ЛК: доза облучения ≥ 51 Гр (ОР = 0,24 95% ДИ 0.1 - 0.58, $p = 0,001$), 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 $\geq 10 \text{ см}^3$ (ОР = 4,99 95% ДИ 1,819 - 13,72, $p = 0,0018$).

Трехлетний уровень ЛК составил при $\text{СД} \leq 50 \text{ Гр}$ 36.8% (95% ДИ 19,5-69) и 74% (95ДИ 60,1-90.9) при $\text{СД} \geq 51 \text{ Гр}$ (Рисунок 1).

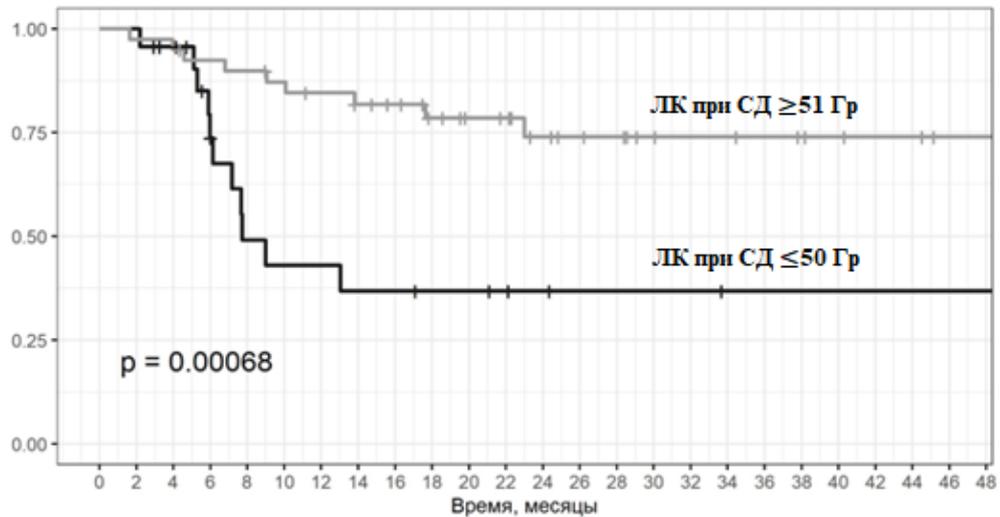


Рисунок 1 - Зависимость ЛК от дозы облучения

Трехлетний уровень ЛК составил для пациентов с метастазами размером $< 3 \text{ см}$ 74,8% (95% ДИ 61,4-91,2) и 33,5% (95% ДИ 16,6-67,4) для пациентов с размерами метастазов $\geq 3 \text{ см}$ (Рисунок 2).

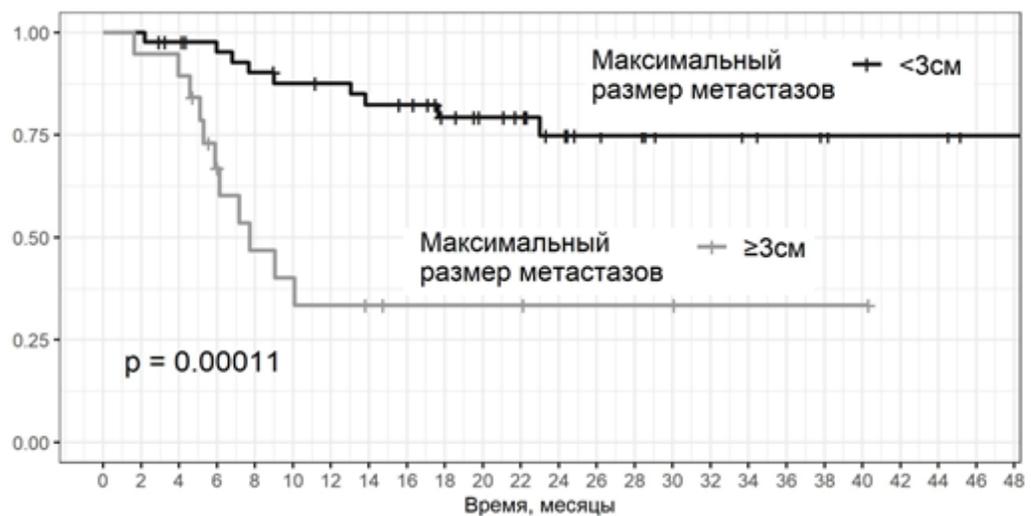


Рисунок 2 - Зависимость ЛК от размера метастазов рака толстой кишки в печени

Трехлетний уровень ЛК был достоверно ниже у пациентов с числом метастазов в печени ≥ 3 (34,1%) в сравнении с 1-2очагами (67,8%, $p=0,038$). Уровень ЛК был статистически значимо

выше ($p=0,0005$) у больных с объемом опухолевой ткани в печени $\leq 10 \text{ см}^3$ (80%), чем у больных с объемом опухолевой ткани $> 10 \text{ см}^3$ (42%).

Определены следующие предикторы, оказавшие значимое влияние на ОВк: наличие мутации в генах системы RAS (ОР = 2,401 95% ДИ 1,2-4,784, $p = 0,012$), размер метастазов $\geq 3 \text{ см}$ (ОР = 2,639 95% ДИ 1,337 - 5,209, $p = 0,005$), количество метастазов ≥ 2 (ОР = 2,18. 95% ДИ 1,078 - 4,411, $p = 0,030$), объем опухоли в печени $\geq 10 \text{ см}^3$ (ОР = 2,351 95% ДИ 1,186 - 4,660, $p = 0,014$).

Трехлетняя ОВк для пациентов с мутациями в генах системы RAS составила 25,1% (95% ДИ 11,8-53,6) и 55,5% (95% ДИ 40,7-75,8) для пациентов без мутаций. Медиана ОВк для пациентов с наличием мутации в генах системы RAS составила 24,4мес, для пациентов без мутаций медиана ОВк не была достигнута за период наблюдения.

Трехлетняя ОВк для пациентов с солитарными метастазами составила 60% (95% ДИ 43,3-83,1), медиана ОВк не была достигнута за время наблюдения. Трехлетняя ОВк для пациентов с 2-4 метастазами в печени составила 28,9% (95% ДИ 16,1-52) с медианой 27,2 мес (Рисунок 3).

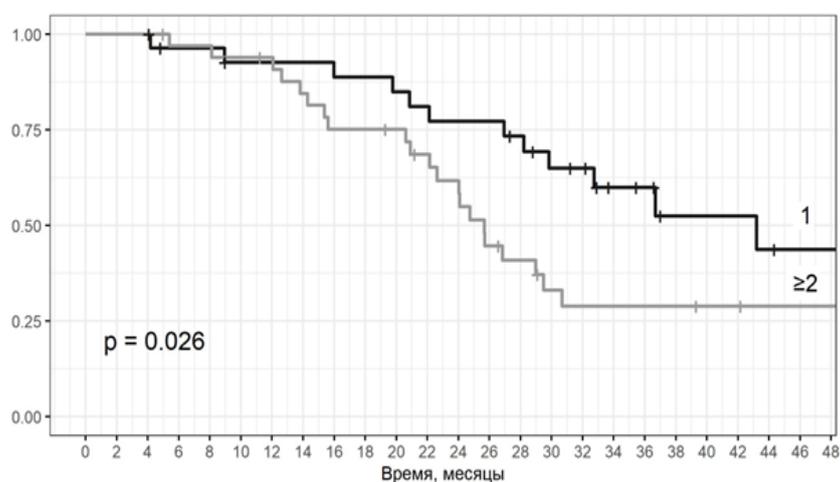


Рисунок 3 - Зависимость ОВк от числа метастазов рака толстой кишки в печени

Трехлетняя ОВк для пациентов с метастазами размером $< 3 \text{ см}$ составила 52,9% (95% ДИ 38,6-72,5) с медианой 37,2 мес. Трехлетняя ОВк для пациентов с метастазами $\geq 3 \text{ см}$ составила 22,4% (95% ДИ 9,44-53) с медианой 20 мес (Рисунок 4).

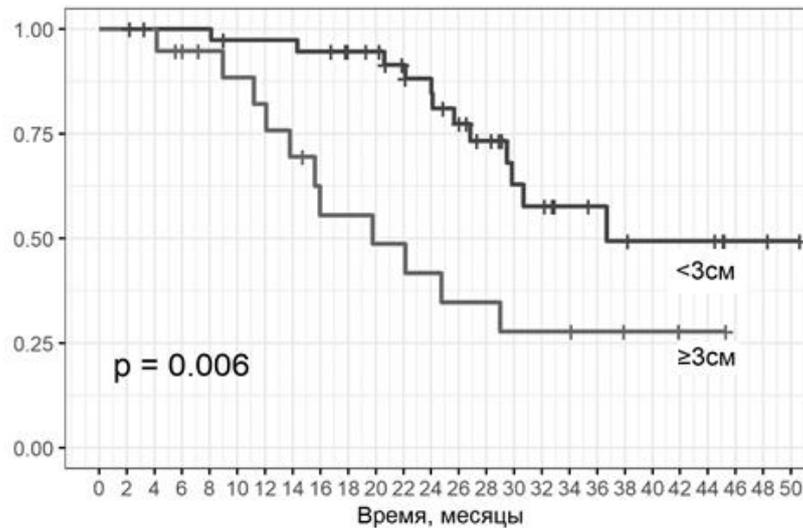


Рисунок 4 - Зависимость ОВк от размеров метастазов рака толстой кишки в печени

Трехлетняя ОВк для пациентов с объемом опухолевой ткани в печени $>10\text{см}^3$ составила 32,3% (95% ДИ 18.6-56,1) с медианой 37,2 мес. Трехлетняя ОВк для пациентов с объемом опухолевой ткани в печени $\leq 10\text{см}^3$ в печени составила 32,3% (95% ДИ 18.6-56,1) с медианой 22,9 мес.

Для ВБП были установлены следующие факторы риска: значение Т первичной опухоли (OR = 0,20 95% ДИ 0,070 - 0,567, $p = 0,002$), значение N первичной опухоли (OR = 1,976 95% ДИ 1,050 - 3,716, $p = 0,035$), степень дифференцировки опухоли (OR = 0,137 95% ДИ 0,040 - 0,472, $p = 0,001$).

Доза облучения ($p=0,48$), количество метастазов ($p=0,45$) и их размер ($p=0,26$) не оказали достоверного влияния на ВБП.

Негативными предикторами для ОВк были: наличие мутации в генах семейства RAS (OR = 2,9 95% ДИ = 1,4-5,9, $p = 0,003$), наличие более чем одного метастаза в печени (OR = 2,6 95% ДИ = 1,3-5,5, $p = 0,009$), размер метастазов >3 см (OR = 3,1 95% ДИ = 1,5-6,2, $p = 0,002$), объем опухолевой ткани в печени $>10\text{см}^3$ (OR = 2,8 95% ДИ = 1,4-5,6 $p = 0,005$).

При проведении многофакторного регрессионного анализа для ЛК значимыми факторами риска явились доза облучения $\geq 51\text{Гр}$. (OR=0,25 95% ДИ=0,096-0,63 $p=0,004$) и размер метастазов ≥ 3 см (OR = 3,52 95% ДИ=1,36-9,1, $p=0,009$).

Для ВБП умеренная (OR=0,36 95% ДИ=0,164 - 0,79 $p=0,01$) и низкая дифференцировка опухоли (OR=0,13 95% ДИ=0,035 - 0,45 $p=0,001$) оказались протективными предикторами. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах при исследовании гистологического материала первичной опухоли было негативным предиктором для ВБП (OR = 1,96 95% ДИ=1,087 - 3,57 $p=0,01$) Так же ВБП улучшалась при повышении дозы облучения (OR = 0,94 95% ДИ=0,894 - 0,99 $p = 0,015$).

Было выделено 4 подгруппы, различающиеся по двум наиболее значимым для ЛК и ОВк параметрам: размеру метастазов и дозе облучения (Таблица 5).

Таблица 5 - Отдаленные результаты лечения в зависимости от размера метастазов и дозы облучения

Показатель	Размер метастаза <3см, СД≥51Гр.(n=31)	Размер метастаза <3см, СД≤50Гр.(n=13)	Размер метастаза≥3см, СД≥51Гр. (n=9)	Размер метастаза≥3см, СД≤50Гр. (n=10)
3г. ОВк	53,2%	56,2%	22,2%	25,2%
3г. ЛК	82,2%	46,2%	44,4%	Не просл.
3г.ВБП	10,3%	8,6%	Не просл.	14,6%

У пациентов с метастазами размером <3 см и СД≥51 Гр трехлетний уровень ЛК (82,2%), худшие показатели у пациентов с метастазами размером ≥3 см и СОД≤50Гр ($p<0,0001$).

У пациентов с солитарными метастазами размерами <3 см, получивших СД≥51Гр., на протяжении 3 лет наблюдения не было отмечено локальных рецидивов заболевания (Рисунок 5).

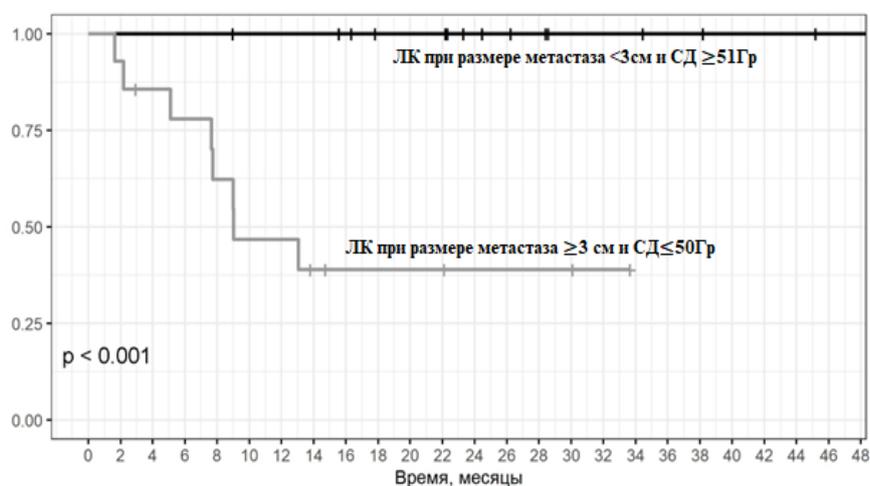


Рисунок 5 – Зависимость уровня ЛК опухоли у больных раком толстой кишки с солитарными метастазами в печени от размера метастазов и дозы облучения

Трехлетняя ОВк для данной группы составила 67,7%, для других пациентов с солитарными метастазами 50,3% ($p=0,45$).

Результаты сравнительного анализа применения СРТ и хирургического метода лечения у пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени представлены в таблице 6.

Таблица 6 - 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)	

Примечание* - Хирургический метод лечения

Медиана наблюдения составила 33,6 мес. в группе СРТ и 30,5 мес. в группе хирургического лечения ($p>0,05$). Статистически значимых различий в обеспечении ЛК опухоли получено не было (Рисунок 5).

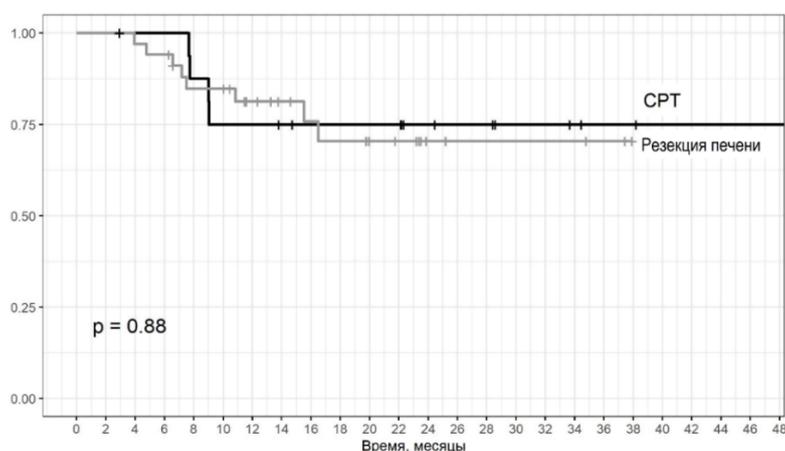


Рисунок 6 - Уровень ЛК опухоли у больных с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени

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 6).

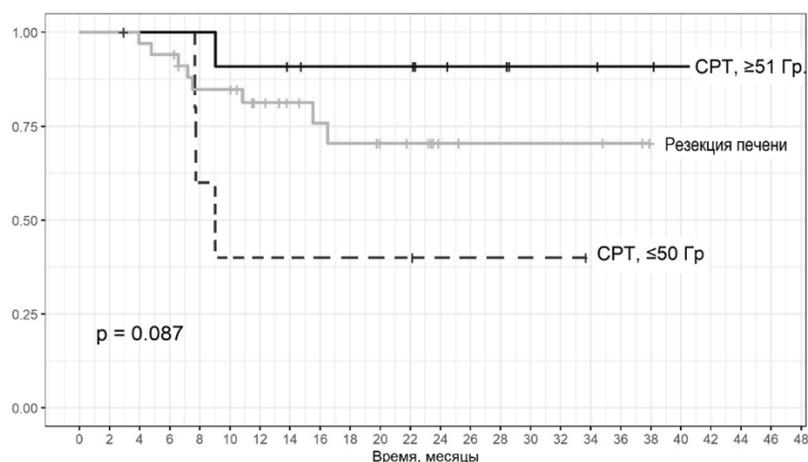


Рисунок 7 - Уровень ЛК опухоли у больных с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени в группе СРТ с распределением по дозе облучения и группе хирургического метода лечения

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.

Статистически значимых различий по ОВк и ВБП за период наблюдения выявлено не было (Рисунок 7).

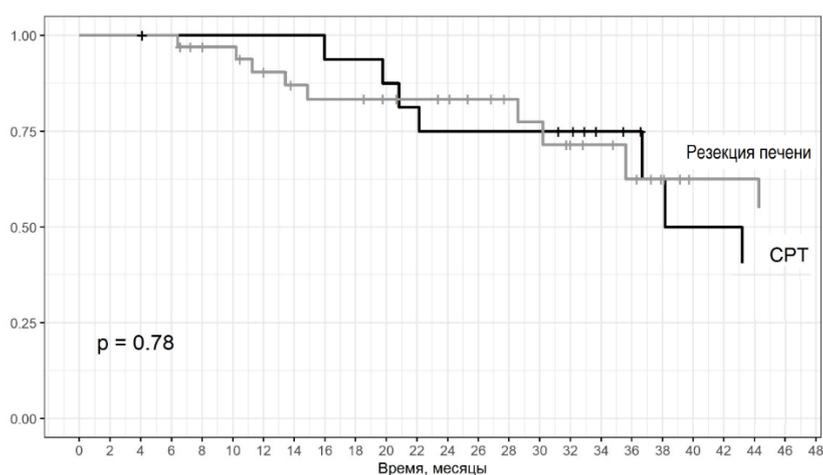


Рисунок 8 - ОВк для солитарных метастазов рака толстой кишки в печени в группе СРТ и группе хирургического лечения

На основании результатов, полученных в исследовании, был сформулирован алгоритм применения СРТ при олигометастатическом поражении печени раком толстой кишки (Рисунок 8).

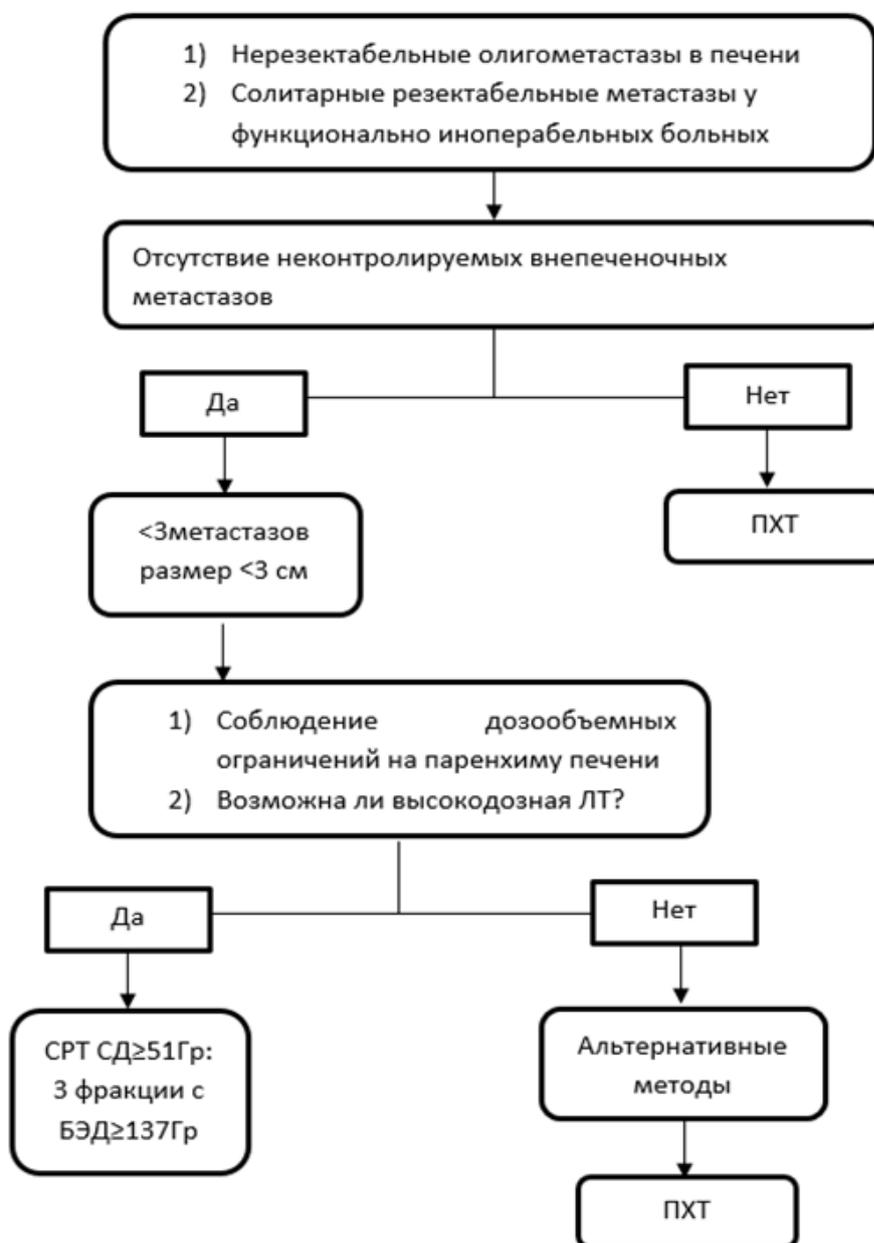


Рисунок 9 - Алгоритм применения СРТ при олигометастатическом поражении печени раком толстой кишки

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%,

частичного клинического ответа у 15,6% и полного клинического ответа у 16,5% пациентов. Использование СРТ позволяет добиться показателей 3-летней ОВк 43,5% (95% ДИ 32-59,2) с медианой ОВк 31,1 мес 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. Определены предикторы низкого уровня показателей ЛК при проведении СРТ олигометастазов рака толстой кишки в печени: размер метастаза \geq 3 см (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 137 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-годичного 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Роль СРТ в комплексном лечении больных раком прямой кишки с олигометастазами в печени требует дальнейшего изучения. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы: продолжить исследование зависимости отдаленных результатов лечения больных раком прямой кишки с олигометастазами в печени от дозы облучения и методики проведения СРТ; продолжить поиск наиболее эффективной дозы облучения для данной группы больных при сохранении приемлемой токсичности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Москаленко, А. Н.** Опыт применения стереотаксической лучевой терапии при олигометастазах колоректального рака в печени / А. Н. Москаленко, М. В. Черных, И. В. Сагайдак, Д. Г. Ищанов, М. . Гарипов, В. К. Лядов // Злокачественные опухоли. — 2022. — Т.12. — № 2. — С. 21 – 28. (Журнал ВАК).

2. **Москаленко, А. Н.** Сравнительный анализ применения стереотаксической лучевой терапии и хирургического лечения при олигометастазах рака толстой кишки в печени / А. Н. Москаленко, В. К. Лядов, М. В. Черных, И. В. Сагайдак, Д. Г. Ищанов, М. Р. Гарипов, В. Н. Галкин // Практическая онкология. — 2023. — Т. 24. — № 1. — С. 48 – 58. (Журнал ВАК).