

*С.И. Ткачёв¹, С.Б. Алиева¹, С.В. Медведев², А.В. Назаренко³,
Д.С. Романов^{1,4}, А.С. Абдужapparов¹, Л.Е. Ротобельская¹, Т.Н. Борисова¹,
О.П. Трофимова¹, В.В. Глебовская¹, С.М. Иванов¹, Д.И. Федосеенко¹,
И.И. Гришина¹*

Стереотаксическая радиотерапия метастазов рака молочной железы в печени

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

² МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

³ ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова, Москва

⁴ ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва

Экстракраниальная стереотаксическая радиотерапия (ЭСРТ) в настоящее время занимает свою нишу в комплексном лечении онкологических больных с метастазами в печени. Предполагается, что определённые группы больных раком молочной железы могут получить преимущества от использования данного метода, способные конвертироваться в улучшение показателей общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования процесса.

Цель исследования: оценка эффективности и переносимости стереотаксической радиотерапии у больных с метастазами рака молочной железы в печени.

Материалы и методы: Нами были проанализированы результаты применения экстракраниальной стереотаксической радиотерапии у 25 больных раком молочной железы с 43 метастазами в печени. Лечение проводилось за 3 фракции с разовой очаговой дозой 10–15 Гр и суммарной — 30–45 Гр.

Результаты: Продолженный рост облучённого очага был зафиксирован лишь в 1 случае из 43 метастазов (2,3%) у 25 (4%) пациенток. 1-, 3- и 5-летние показатели общей выживаемости от момента выполнения стереотаксической радиотерапии составили 82,9%, 62% и 38,7% соответственно. Отдалённые постлучевые повреждения наблюдались в 8% случаев и не оказали значимого влияния на качество жизни и возможность проведения противоопухолевого лечения.

Выводы: ЭСРТ может быть рекомендована в качестве относительно безопасного и высокоэффективного метода воздействия на метастазы рака молочной железы в печени. С учётом высоких достигнутых показателей локального контроля, дальнейшие исследования по эскалации дозы в данной группе больных не требуются.

Ключевые слова: экстракраниальная стереотаксическая радиотерапия, рак молочной железы, метастатическое поражение печени, олигометастазы, олигопрогрессирование

Введение

Нет никаких сомнений в том, что основным методом лечения больных метастатическим раком молочной железы, является системная противоопухолевая терапия. Результаты применения новых лекарств и их комбинаций ведут к достижению всё лучших показателей безрецидивной и общей выживаемости.

При этом концепция «олигометастатической болезни» и «олигопрогрессирования» выглядит способной поменять парадигму лечения части пациентов с рядом онкологических заболеваний [1], одним из которых может оказаться какой-либо из молекулярных подтипов рака молочной железы (РМЖ). Во всяком случае, эта болезнь была одной из первых, обсуждавшихся в контексте потенциальных преимуществ использования локальных методов лечения метастазов, в первую очередь, хирургического и лучевого [2]. По мнению цитируемых по настоящее время исследователей среди больных с впервые выявленными метастазами РМЖ может быть до 10% подходящих под такую концепцию лечения [3], однако, в настоящее время, при проведении надлежащего анализа в соответствии с критериями современных онкологических возможностей следует ожидать пересмотра данного показателя очевидно в большую сторону. Предположение о возможной эффективности локальных подходов было основано на наблюдениях, которое заключалось в более частом прогрессировании по уже определявшимся олигометастазам, нежели в виде появления новых. В последние годы, когда современные подходы системного противоопухолевого лечения улучшили контроль

за микрометастазами рака молочной железы и увеличили показатели выживаемости без прогрессирования, в большом количестве наблюдений долгоживущих пациенток отмечается добавление агрессивного локального воздействия к рекомендованной лекарственной терапии. С совершенствованием линейных ускорителей электронов, планирующих систем, а вследствие этого — представлений врачей-радиотерапевтов о своих возможностях — одним из основных вариантов, предлагаемых пациентам с олигометастатической болезнью локальных воздействий стала экстракраниальная стереотаксическая радиотерапия (ЭСРТ, stereotactic body radiation therapy, SBRT).

К настоящему времени увидел свет ряд исследований, посвящённых применению данной методики у больных РМЖ. Серия таких работ была выпущена коллективом учёных Университета Рочестера [4–6]. Одной из них стал анализ результатов двух вариантов лечения женщин с олигометастатическим РМЖ [5], показавший обнадеживающие результаты: 4-летний показатель общей выживаемости (ОВ), равный 59%, и 4-летний показатель выживаемости без признаков прогрессирования процесса (ВБП), равный 38%. Показатель же локального контроля метастазов, подвергнутых лучевой терапии, составил почти 90%. Медиана показателя ВБП составила 23 мес, ОВ — не была достигнута (прогнозируемый по модели Каплана-Майера показатель >40 мес). Лучшие результаты были получены при метастатическом поражении только костей скелета, облучении солитарного метастаза, а также, метастазов в состоянии стабилизации или частичной регрессии [5], кстати, в исследовании, посвящённом резекции метастазов РМЖ в печени, благоприятными факторами стали положительный рецепторный статус, ответ на предшествующую химиотерапию, меньшее количество и размеры метастазов, а также более длительный период без проявлений болезни [7]. Основываясь на этих и других исследованиях, авторы мета-анализа [8] указывают на заметно лучшие показатели выживаемости при использовании ЭСРТ у больных олигометастатическим РМЖ, нежели при других первичных опухолях — что, впрочем, может быть в большей степени заслугой системной противоопухолевой терапии.

В другом крупном исследовании изучались возможности использования ЭСРТ при олигометастатическом РМЖ или олигопрогрессировании РМЖ [9]. В ретроспективный анализ были включены 46 пациенток [70% — с олигометастазами (не более 3), 30% — с олигопрогрессированием РМЖ (1 прогрессирующий очаг)] с 58 отдельными метастазами (по 19 — в костях,

лёгких и печени, 1 — в надпочечниках), подвергнутыми ЭСРТ с января 2002 по июль 2019 г. (в большинстве — в 2017–2018 гг.). Двухлетние показатели локального контроля (ЛК), ВБП и ОВ составили 89%, 17% и 62% соответственно. Для показателя ВБП важным фактором оказался солитарный характер метастатического процесса ($p=0,022$), для ОВ — меньший возраст пациентки на момент лечения ($p=0,041$). У 9 больных (15,5%) были зафиксированы проявления лучевой токсичности I, у 1 (1,7%) — II степени.

При этом всё растущая частота использования ЭСРТ в лечении олигометастатических больных (и в частности, РМЖ) затрудняет разработку дизайна и выполнение проспективных клинических исследований, потому что в большинстве центров стран, являющихся движущим ядром онкологической и радиотерапевтической науки, ЭСРТ уже используется как рутинная опция. Так, в крупном интернациональном опросе радиационных онкологов было установлено, что 83% специалистов уже предлагали ЭСРТ олигометастатическим пациентам, а ещё половина из оставшихся планировали начать использовать данный подход в ближайшие 3 года [10].

Научному обществу доступны две работы, посвящённые ЭСРТ метастазов РМЖ в печени. Первая из них была выпущена в 2017 г. итальянскими авторами [11]. В неё были включены 23 пациентки с 33 метастазами, лучевое лечение которых было выполнено с 2010 по 2014 гг. Была использована схема с 3 фракциями, суммарная очаговая доза (СОД) варьировала от 56,25 до 75 Гр, причём в облучении 2/3 метастазов был использован именно максимальный вариант. В отношении ограничения подвижности печени в рамках дыхательного цикла авторами исследования были использованы 4-мерная компьютерная томография (4D-СТ) или абдоминальная компрессия. С медианой наблюдения в 24 (3–59) мес продолженный рост подвергнутых ЭСРТ метастазов был выявлен у 3 (13,1%) пациенток из 23. Однолетний показатель ЛК составил 96%, 2-летний — 87%, ОВ — 92 и 66% соответственно. При одновариантном анализе период без прогрессирования болезни более 12 мес, люминальный тип опухоли и проведение лекарственной противоопухолевой терапии (хотя исходя из текста статьи складывается впечатление о том, что она проводилась всем пациенткам в исследовании) после ЭСРТ были ассоциированы с лучшими показателями ОВ, наличие метастазов вне печени — с худшими показателями ВБП.

В работе турецких учёных, увидевшей свет в 2018 г., описаны результаты ЭСРТ (с апреля 2013 по сентябрь 2017 г.) у 22 пациенток с 29 метастазами [12]. Авторы использовали 3 сеанса с СОД 54 Гр, абдоминальную компрессию

с увеличенными отступами от CTV (clinical target volume) к PTV (planning target volume). Медиана продолжительности наблюдения составила 16 (4,4–59,4) мес, 1- и 2-летние показатели ЛК — 100 и 88% соответственно, ОВ — 85 и 57% соответственно.

Материалы и методы

Мы провели ретроспективный анализ результатов ЭСРТ метастазов в печени у 25 больных РМЖ. Данное лечение было выполнено пациентам в радиотерапевтическом отделении НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с сентября 2012 по январь 2020 г.

Медиана возраста больных составила 53 года (43–70); 9 пациенток (36%) были младше 50 лет. У всех больных был верифицирован рак молочной железы, по молекулярным подтипам опухоли распределились следующим образом: 20 (80%) — люминальные (разделение на А и В подтипы не проведено из-за того, что у 6 пациенток неизвестен статус Ki67; однозначно известно о 2 пациентках с люминальным А подтипом, максимально возможное число — 7), из которых у 4 к моменту выполнения ЭСРТ были исчерпаны резервы доступной в тот момент гормональной терапии; 9 (36%) — Her2-позитивные; 3 (12%) — трижды-негативные. У пациенток с известным индексом пролиферативной активности Ki67 он составлял: <20% — у 16% больных, =20% — у 10%, >20% — у 74%.

У 4 (16%) пациенток на момент ЭСРТ сохранялась первичная или рецидивная опухоль молочной железы, у 14 (56%) — определялись внепечёночные метастазы 1–3 локализаций (10 — костные, 4 — лёгкие и плевра, 4 — лимфатические узлы), из которых не контролировались они только у 2 (лёгкие и лимфатические узлы).

У 7 больных (28%) ЭСРТ были подвергнуты не все метастазы, существовавшие в тот момент в печени. Причины были различными: во-первых, у ряда пациентов ЭСРТ были подвергнуты только неконтролируемые текущим специфическим лечением метастазы («олигопрогрессирование») при наличии других, отвечающих на данное лечение стабилизацией или частичной регрессией; во-вторых, у ряда пациенток при первом же контрольном обследовании после ЭСРТ было подтверждено наличие тех очагов в печени, которые при обследовании перед ЭСРТ не были расценены как метастатические. При этом «активные», то есть неконтролируемые метастазы в печени, не подвергнутые ЭСРТ, определялись лишь у 3 больных (12%).

У 6 пациенток ЭСРТ была выполнена как первый метод лечения в отношении метастазов в печени (в том числе при продолжении прежней линии системной терапии, на которой и было зафиксировано прогрессирование). У 8 (32%) больных ЭСРТ были подвергнуты метастазы в состоянии стабилизации или частичной регрессии на фоне предшествующего лекарственного противоопухолевого лечения, у 17 (68%) на фоне их роста или появления. Медиана периода времени от выявления подвергнутого ЭСРТ метастаза до собственно выполнения его облучения составила 1,8 (0,3–94,2) мес.

У 14 пациенток (56%) курс ЭСРТ был проведён в комбинации с конкурентной системной терапией. В 7 случаях это был вариант гормональной терапии, в 3 — таргетной терапии, в 2 — химиотерапии, по одному — химиотаргетной и гормонотаргетной терапии.

Всего у 25 пациенток ЭСРТ были подвергнуты 43 метастаза. Таким образом, среднее их количество у одной пациентки составило 1,7 метастаза. У 18 (72%) больных был облучён лишь один метастаз, у 5 (20%) — два или три, у 2 (8%) — более трёх. Медиана размеров данных метастазов составила 18 (3–92) мм.

Всем больным курс ЭСРТ был выполнен за 3 сеанса в течение 3–9 дней. У 3 (12%) пациенток СОД составила 30 Гр, у 4 (16%) — 36 Гр, у 18 (72%) — 45 Гр.

В нашем исследовании у 12 (48%) пациенток был использован подход выполнения облучения с задержкой дыхания на вдохе под контролем системы RPM (Real-time Position Management™), в то время облучение остальных пациентов было выполнено на свободном дыхании с ограничением его экскурсии.

Результаты

На момент анализа ретроспективных данных живы 12 пациенток с медианой продолжительности жизни — 22,2 мес (7,4–86,8), умерли — 13 больных с медианой продолжительности жизни после ЭСРТ — 21,2 мес (5,7–66,3), из них в первый год — только 4 (16%). Причиной смерти лишь у 4 из этих 13 стали метастазы в печени, у 7 — вне печени, у 1 — сочетание этих причин, ещё у 1 — сердечная недостаточность как побочный эффект химиотерапии. 8 (32%) пациенток фактически пережили 3 года, 4 из них (16%) — 5 лет.

Лишь в отношении одного метастаза из подвергнутых ЭСРТ 43 был зафиксирован продолженный рост. Через 2,6 мес по месту жительства была выполнена контрольная магнитно-резонансная томография (МРТ), в заключении которой были указаны размеры, равные 31×20 мм; исследование не было предоставлено пациентке на электронном носителе. При этом по данным МРТ, выполненной за 2 недели до начала курса ЭСРТ, размеры очага составляли 23×24×18 мм; через 3 недели после окончания — 25×20 мм (при этом описано и появление новых очагов в печени). Далее обследование выполнялось с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), поэтому мы провели ретроспективную оценку размеров данного очага: 30×24 мм (7 нед до ЭСРТ), 19×16 мм (5 нед после ЭСРТ), 15×16 мм (2,4 мес после) и 26 мм (5,4 мес после, однако в описании отражено лишь: «отмечается значительное увеличение количества и размеров метастазов в печени максимально до 26 мм», а после этого в описаниях отсутствует привязка метастазов к конкретному сегменту печени). Несмотря на некоторую спорность описаний исследований, мы приняли решение считать этот метастаз неудачей ЭСРТ, так как не можем доказать иное.

Таким образом, продолженный рост был зафиксирован лишь у 1 пациентки (4%) из 25 (и ЛК через 12 мес и далее — 96%), стабилизация — у 3 (12%), частичная регрессия — у 12 (48%), полная — у 9 (36%).

За период наблюдения у 13 больных появились новые метастазы в печени с медианой времени от ЭСРТ до их выявления равной 3,8 (0,8–25,9) мес.

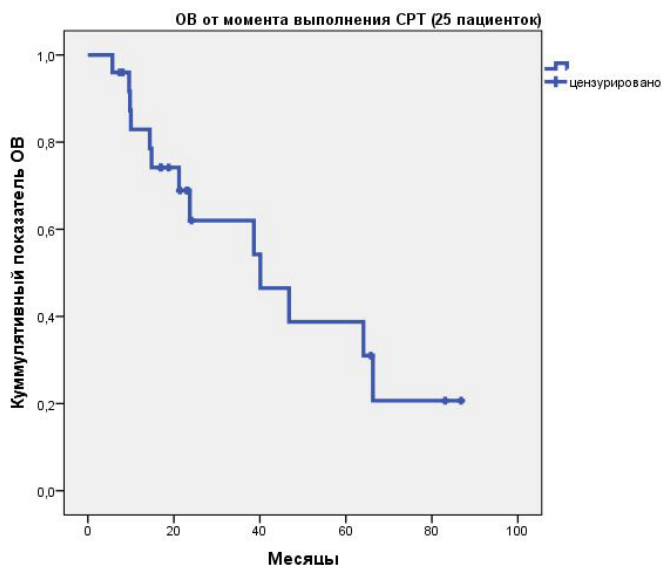


Рис. 1. ОВ от момента выполнения ЭСРТ всех пациентов

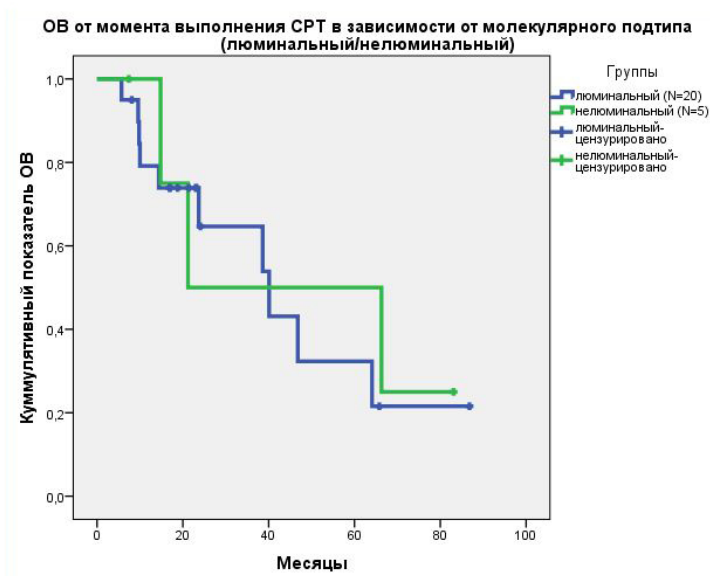


Рис. 2. ОВ от момента выполнения ЭСРТ в зависимости от люминального/нелюминального типа РМЖ

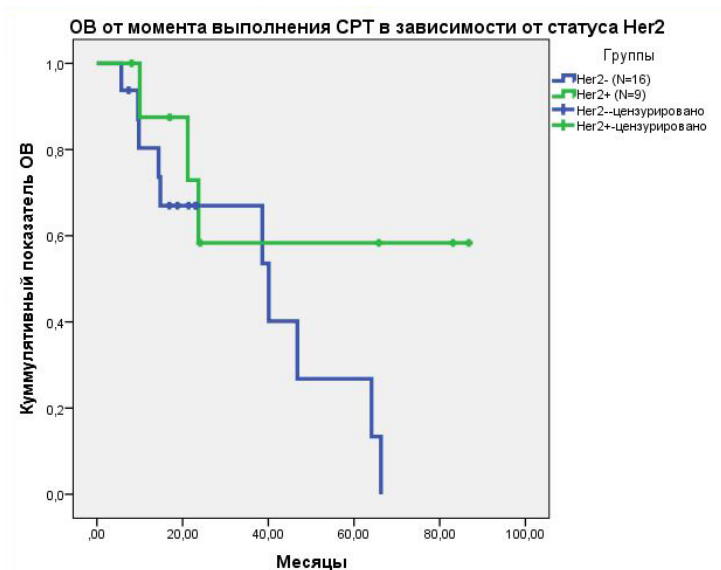


Рис. 3. ОВ от момента выполнения ЭСРТ в зависимости от HER2-статуса

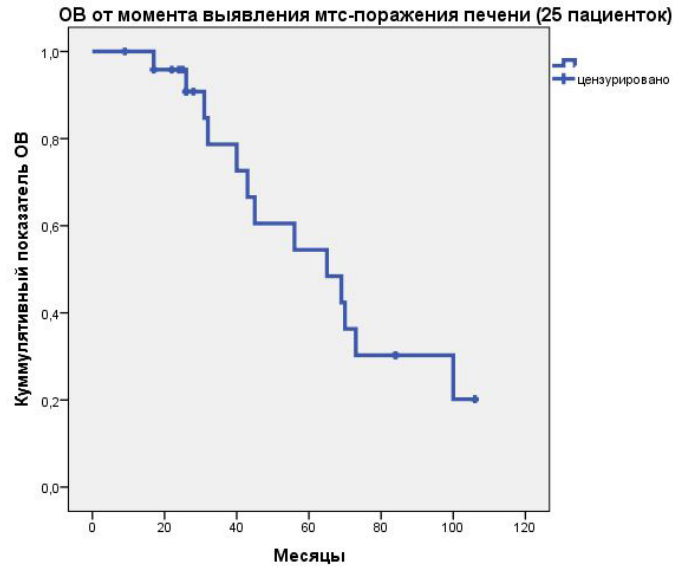


Рис. 4. ОВ от момента выявления метастатического поражения печени всех пациенток

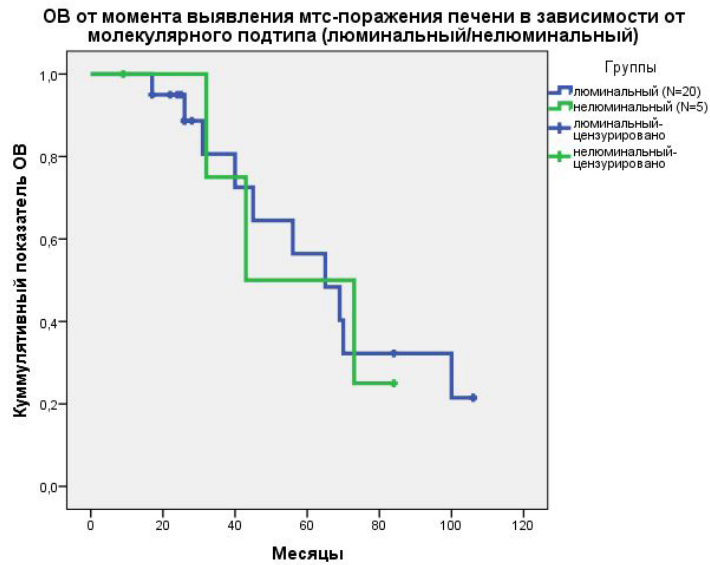


Рис. 5. ОВ от момента выявления метастатического поражения печени в зависимости от люминального/нелюминального типа РМЖ

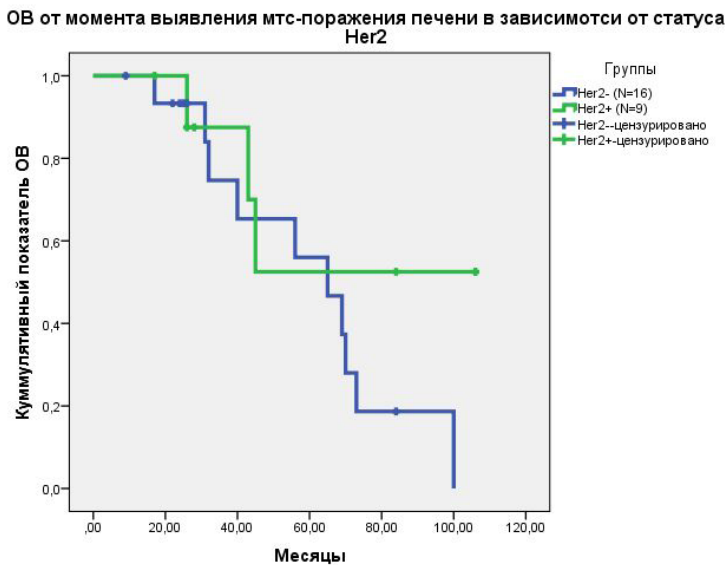


Рис. 6. ОВ от момента выявления метастатического поражения печени в зависимости от HER2-статуса

Влияние локальных методов лечения на показатели общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования процесса — предмет дискуссии и может быть доказано лишь в рамках рандомизированных исследований с надлежащим образом спланированным дизайном. С другой стороны, накопление информации о пациентах, в лечении олигометастатической болезни или олигопрогрессирования у которых была использована ЭСРТ, может послужить субстратом для выработки понимания, при каких заболеваниях и в каких клинических ситуациях следует использовать такой подход, а в каких проведение ЭСРТ грозит только рисками снижения качества жизни и ненужной тратой ресурсов. Технически вторым вариантом выглядит ситуация, когда в ближайшие месяцы после облучения небольших размеров метастазов печени в ней появляются новые метастазы (тем самым нивелируя смысл в элиминации одного и даже нескольких очагов). Однако 13 пациенток в нашем исследовании, метастазы у которых появились в разные сроки наблюдения, явно недостаточно для попытки связать риск появления оных в ближайшее время после ЭСРТ с какими-либо прогностическими факторами.

Ранее мы проанализировали ряд факторов, способных повысить вероятность появления новых метастазов печени в течение 3 и 6 мес после ЭСРТ, среди 80 больных различными злокачественными опухолями [13]. В результате данного анализа мы смогли сделать вывод о необходимости выполнения МРТ с внутривенным контрастированием в течение месяца до начала ЭСРТ, что позволяет выявить небольшие метастазы (и, вероятно, метастазы с признаками терапевтического воздействия), недоступные компьютерной томографии с внутривенным контрастированием и УЗИ, которые могли бы быть выявлены уже только после ЭСРТ.

Мы проанализировали ОВ от момента выполнения ЭСРТ во всей группе больных, а также, в зависимости от гормонального и Her2-статусов. Медиана показателя ОВ среди всех пациенток составила 40,1 мес (95% ДИ: 15,6–64,6) (рис. 1). 1-, 3- и 5-летние показатели ОВ составили 82,9%, 62% и 38,7% соответственно.

Медиана показателя ОВ у 20 больных с люминальным типом РМЖ составила 40,1 мес (95% ДИ: 17,9–62,6), у 5 с нелюминальным — 21,2 мес (95% ДИ: 0–71,7), однако различия оказались недостоверными ($p=0,718$) (рис. 2). 1-, 3- и 5-летние показатели ОВ больных с люминальным типом составили 79,2%, 64,7% и 32,3% соответственно, при нелюминальном — 100%, 50% и 50% соответственно.

Медиана показателя ОВ у 16 больных с Her2-негативным типом РМЖ составила 40,1 мес (95% ДИ: 9,8–70,4), у 9 с Her2-позитивным — оказалась не достигнутой, однако различия оказались недостоверными ($p=0,117$) (рис. 3). 1-, 3- и 5-летние показатели ОВ больных с Her2-негативным типом составили 80,4%, 67% и 26,8% соответственно, при Her2-позитивном — 87,5%, 58,3% и 58,3% соответственно.

Мы также проанализировали показатели ОВ от момента выявления метастатического поражения печени.

Медиана показателя ОВ среди всех пациенток составила 65 мес (95% ДИ: 33,5–96,5) (рис. 4). 1-, 3- и 5-летние показатели ОВ составили 100%, 78,7% и 54,5% соответственно.

Медиана показателя ОВ у 20 больных с люминальным типом РМЖ составила 65 мес (95% ДИ: 43–87), у 5 с нелюминальным — 43 мес (95% ДИ: 2,8–83,2), однако различия оказались недостоверными ($p=0,937$) (рис. 5). 3- и 5-летние показатели ОВ больных с люминальным типом составили 80,6% и 56,4% соответственно, при нелюминальном — 75% и 50% соответственно.

Медиана показателя ОВ у 16 больных с Her2-негативным типом РМЖ составила 65 мес (95% ДИ: 44,4–85,6), у 9 с Her2-позитивным — оказалась не достигнутой, однако различия оказались недостоверными ($p=0,195$) (рис. 6). 3- и 5-летние показатели ОВ больных с Her2-негативным типом составили 74,7% и 56% соответственно, при Her2-позитивном — 87,5% и 52,5% соответственно.

Лучевые повреждения

Наиболее частыми жалобами в течение курса ЭСРТ были тошнота (9, 36%), боли / чувство дискомфорта в брюшной полости / спине (7, 28%), озноб (3, 12%), общая слабость (2, 8%), изменения вкусовых ощущений (горечь, металлический привкус (2, 8%), рвота, артериальная гипертензия, сонливость (по 1 случаю, 4%). Стоит отметить, что в большинстве случаев максимальная острота этих реакций наблюдалась вечером после первого сеанса ЭСРТ и планомерно снижалась к третьему.

Как уже было указано ранее, лишь в одном случае острая лучевая токсичность была настолько выражена, что не позволила реализовать курс СРТ в запланированные сроки.

Из поздних лучевых повреждений нами были выявлены и ассоциированы (как минимум, в качестве одного из возможных факторов развития) с ЭСРТ 1 случай изъязвления слизистой желудка (небольшая язва до 5×7 мм спустя более чем 2,5 года химиотерапии капецитабином, купирована консервативной терапией).

ей, не рецидивировала; при этом период без проявлений болезни у пациентки составляет уже 83 мес) и 1 фиброза подкожной-жировой клетчатки в проекции входа пучков ионизирующего излучения. Ещё один случай развития язвы желудка не подлежал ассоциации с проведённой ЭСРТ, так как язва развилась в области стенки желудка, не только не получившей хоть сколь-нибудь значимую дозу, но и максимально далеко расположенной от объёма облучения (то есть более логичным было бы развитие язвы в других её участках). Таким образом, несмотря на относительно высокую формальную частоту развития лучевых повреждений (8%), ни один из 2 случаев не может считаться значимыми с точки зрения продолжительности жизни и даже её качества.

Обсуждение

ЭСРТ при олигометастатических формах болезни и олигопрогрессировании является, возможно, самой противоречивой составляющей комплексного подхода к таким ситуациям в медицинских учреждениях Российской Федерации. С одной стороны, есть ряд клиник, старающихся использовать ЭСРТ в максимальном количестве возможных случаев, с другой — те, где с точки зрения локальных методов элиминации отдельных очагов рассматривается лишь хирургический метод (который имеет значимо больше ограничений у метастатических пациентов, чем ЭСРТ), и те, где пациент с любым количеством метастазов рассматривается как кандидат лишь на системные методы терапии.

В настоящее время мы не вправе утверждать, что ЭСРТ является обязательной частью комплексного лечения больных олигометастатическим РМЖ, в том числе, с метастазами в печени. Для того, что это лечение стало частью стандартов и клинических рекомендаций, нужны огромные исследования III фазы, в которых по отдельности будут рассмотрены пациентки с различными молекулярными подтипами с учётом факторов возраста, предлеченности, количества и локализации метастазов и т. д. Другим вариантом может быть признание всего научного и клинического сообщества необходимости такого рода комплексного подхода, но его нельзя будет претворить в жизнь без согласия стороны, оплачивающей лечение (то есть, чаще всего, страховых компаний). Нужно учитывать существенное удорожание стоимости лечения больных с олигометастазами, так как ЭСРТ справедливо рассматривается не как замена необходимой пациентке противоопухолевой терапии, а как дополнение к ней. Доказать возможность снижения расходов на лечение или возможность

выбора более мягкой схемы системной терапии за счёт применения ЭСРТ — самостоятельный огромный труд, ничуть не меньший, чем требуется для подтверждения достоверного положительного влияния ЭСРТ на показатели ОВ у «олигометастатических» и «олигопрогрессирующих» больных.

Если же сосредоточиться на конкретных выводах представленной работы, то наше внимание обратил на себя факт использования зарубежными коллегами больших СОД (в диапазоне 54–75 Гр) при том же режиме фракционирования, нежели наши 30–45 Гр [11, 12]. Учитывая схожие показатели ЛК в нашем и зарубежных исследованиях и тот факт, что СОД 54 Гр достаточна для достижения высоких показателей ЛК метастазов колоректального рака, которые предположительно являются самыми резистентными к ЭСРТ [14–18], то можно высказать предположение о чрезмерности используемых зарубежными коллегами доз ионизирующего излучения. На наш взгляд, достаточными являются 3 сеанса по 15 Гр (до СОД 45 Гр), и преимущество этой более мягкой схемы заключается даже не в меньшей ожидаемой частоте развития лучевых повреждений (которая больше зависит от локализации метастаза и близости к нему критических структур, нежели от формальной дозы, подведённой в метастаз), а в больших возможностях проведения последующих курсов ЭСРТ на метастазы в органах, расположенных на уровне верхних этажей брюшной полости (печень, надпочечники, нижние доли лёгких, лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства, позвонки и рёбра, а также более экзотические варианты) при повторении ситуации с олигометастазами или олигопрогрессированием.

Анализ клинических результатов применения технологии лучевой терапии с задержкой дыхания на вдохе не был проведён в анализируемой группе больных из-за крайне высоких показателей локального контроля и относительно низких — частоты развития лучевых повреждений, а также небольшого суммарного количества пациенток. Тем не менее, по аналогии с метастазами в печени опухолей других локализаций (в частности, колоректального рака), где использование вышеуказанной технологии повышает возможность применения терапевтически значимых высоких СОД, мы рекомендуем для клинического применения именно задержку дыхания на вдохе, а не метод 4D-СТ или механическое ограничение экскурсии диафрагмы.

В целом, экстракраниальная стереотаксическая радиотерапия может быть рекомендована для использования в клинической практике

должным образом оборудованных и обеспеченных кадрами радиотерапевтических отделений в качестве высокоэффективного и безопасного метода лечения больных с единичными метастазами рака молочной железы в печени.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation // *Lancet Oncol*. 2020 Jan; 21(1):e18-e28. PMID: 31908301. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30718-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30718-1)
- Salama JK, Chmura AJ. The role of surgery and ablative radiotherapy in oligometastatic breast cancer // *Semin Oncol* 2014 Dec;41(6):790-7. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.09.016>
- Buzdar AU, Blumenschein GR, Montague ED et al. Combined modality approach in breast cancer with isolated multiple metastases // *Am J Clin Oncol*. 1984 Feb;6:45-50. PMID: 6364779. <https://doi.org/10.1097/0000421-198402000-00006>
- Milano MT, Katz AW, Muhs AG et al. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions // *Cancer*. 2008 Feb;112(3):650-658. PMID: 18072260. <https://doi.org/10.1002/cncr.23209>
- Milano MT, Zhang H, Metcalfe SK et al. Oligometastatic breast cancer treated with curative intent stereotactic body radiation therapy // *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115:601-8. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0157-4>
- Milano MT, Katz AW, Zhang H et al. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;83:878-86. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.017>
- Abbott DE, Brouquet A, Mittendorf EA et al. Resection of liver metastases from breast cancer: estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome // *Surgery*. 2012;151:710-16. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.12.017>
- Tree AC, Khoo VS, Eeles RA et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases // *Lancet Oncol*. 2013;14:e28-37. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70155-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70155-9)
- Weykamp F, König L, Seidensaal K et al. Extracranial Stereotactic Body Radiotherapy in Oligometastatic or Oligoprogressive Breast Cancer // *Front. Oncol.*, 26 June 2020. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00987>
- Lewis S, Porceddu S, Nakamura N et al. Definitive stereotactic body radiotherapy (SBRT) for extracranial oligometastases: an international survey of >100 therapy: long-term follow-up of prospective study // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;83:878-86. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.017>
- Scorsetti M, Franceschini D, Rose FD et al. The role of SBRT in oligometastatic patients with liver metastases from breast cancer // *Reports of practical oncology and radiotherapy*. 22(2017):163-169. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2016.07.008>
- Onal C, Guler OC, Yildirim BA. Treatment outcomes of breast cancer liver metastasis treated with stereotactic body radiotherapy // *The Breast*. 42 (2018):150e156 <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.09.006>
- https://www.postersessiononline.eu/pr/aula_poster.asp?congreso=383449733
- Romero AM, Keskin-Cambay F, van Os RM et al. Institutional experience in the treatment of colorectal liver metastases with stereotactic body radiation therapy. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy // Rep Pract Oncol Radiother*. Mar-Apr 2017; 22(2):126-131. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2016.10.003>
- Doi H, Uemoto K, Suzuki O et al. Effect of primary tumor location and tumor size on the response to radiotherapy for liver metastases from colorectal cancer // *Oncol Lett*. 2017;14:453-460. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6167>
- Jingu K, Matsushita H, Yamamoto T et al. Stereotactic Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17. <https://doi.org/10.1177/1533033818794936>
- Cao C, Wang D, Tian DH et al. A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy for colorectal pulmonary metastases // *J Thorac Dis*. 2019 Dec;11(12):5187-5198. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.12>
- Wegner RE, Ahmed N, Hasan S et al. Stereotactic body radiotherapy for lung metastases from colorectal cancer: a single institution experience // *Colorectal Cancer*. 2018;7(3). <https://doi.org/10.2217/crc-2018-0005>

Поступила в редакцию 03.11.2020 г.

S.I. Tkachev¹, S.B. Alieva¹, S.V. Medvedev²,
A.V. Nazarenko³, D.S. Romanov^{1,4},
A.S. Abduzhapparov¹, L.E. Rotobelskaya¹,
T.N. Borisova¹, O.P. Trofimova¹, V.V. Glebovskaya¹,
S.M. Ivanov¹, D.I. Fedoseenko¹, I.I. Grishina¹

Stereotactic radiotherapy of breast cancer liver metastases

¹Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation
²P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation)
³Moscow Clinical Scientific Center n.a. A.S. Loginov
⁴LTD "Center of Innovative Medical Technologies"

Stereotactic body radiation therapy currently occupies its place in the complex treatment of cancer patients with liver metastases. It is assumed that certain groups of patients with breast cancer can benefit from the use of this method, which

can be converted into improved overall survival and survival rates without signs of progression of the process.

Purpose of the study: to evaluate the efficacy and tolerability of stereotactic radiotherapy in patients with breast cancer metastases in the liver.

Materials and Methods: We have analyzed the results of using stereotactic radiotherapy in 25 breast cancer patients with 43 liver metastases. The treatment was carried out in 3 fractions with a fraction dose of 10–15 Gy and a total dose of 30–45 Gy.

Results: Growth of the irradiated lesions was recorded only in 1 case out of 43 metastases (2.3%) and 25 (4%) patients. 1-,

3- and 5-year overall survival rates from the moment of stereotactic radiotherapy were 82.9%, 62% and 38.7%, respectively. Long-term post-radiation adverse events were observed in 8% of cases and did not have a significant effect on the quality of life and the possibility of antitumor treatment.

Conclusions: stereotactic radiotherapy can be recommended as a relatively safe and highly effective method of elimination of breast cancer liver metastases. Taking into account the high achieved local control, further studies on dose escalation in this group of patients are not required.

Key words: stereotactic body radiotherapy, breast cancer, metastatic liver disease, oligometastases, oligoprogression