

Возможности стереотаксической радиохирургии при лечении больных с метастатическим поражением печени

ТКАЧЁВ С. И., МЕДВЕДЕВ С. В., РОМАНОВ Д. С., БУЛЫЧКИН П. В., ЮРЬЕВА Т. В., ГУТНИК Р. А., ЯЖГУНОВИЧ И. П., БЕРДНИК А. В., БЫКОВА Ю. Б.

Появление инновационных технических разработок: трёхмерного планирования, использование многолепесткового коллиматора, моделированной по интенсивности лучевой терапии, более совершенных методов фиксации — значительно повысили возможности точного подведения и эскалации дозы ионизирующего излучения к выбранному объёму. Это изменило представление о роли лучевой терапии в лечении метастатического поражения печени. Данные зарубежных авторов свидетельствуют о возможности достижения 95% локального контроля через год после проведения стереотаксической радиотерапии, 92% — через два года (и 100% для опухолей размерами менее 3 см.) при развитии лучевых повреждений третьей и выше степени всего в 2% случаев.

В 2011 году, после технического перевооружения ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, в клинической практике для лечения больных с метастатическим поражением печени стала внедряться методика локальной стереотаксической радиохирургии (SBRS). Методика позволяет создать локально в метастатическом опухолевом узле высокую дозу ионизирующего излучения и вызвать разрушение опухоли. Это перспективное направление в лечении метастатического рака печени значительно расширило возможности комбинированного лечения. В статье приведен обзор литературы по лечению метастатического поражения печени, также мы публикуем результаты использования стереотаксической радиохирургии у тридцати пяти пациентов с метастатическим поражением печени и клинический случай успешного применения данной методики у соматически отягощенной пациентки.

Ключевые слова: метастатическое поражение печени, стереотаксическая радиохирургия, локальный контроль.

Контактная информация:

С. И. Ткачёв, С. В. Медведев, Д. С. Романов, П. В. Булычкин, Т. В. Юрьева, Р. А. Гутник, И. П. Яжгунович, А. В. Бердник, Ю. Б. Быкова — Радиологическое отделение, отдела радиационной онкологии (зав. — проф. С. И. Ткачёв) ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, РАМН, Москва.

Для корреспонденции: Романов Денис Сергеевич, romanovronc@gmail.com

Введение

При проведении аутопсии метастатические очаги в печени обнаруживаются у 30% больных онкологическими заболеваниями. Для лечения пациентов с множественным метастатическим поражением печени (более трех очагов) предпочтительна системная и/или регионарная лекарственная терапия. У пациентов с ограниченным поражением печени возможно применение локальных методов лечения, таких как: хирургическая резекция, радиочастотная термоабляция, химиоэмболизация, радиоэмболизация, криодеструкция, введение этанола,

микроволновая коагуляция, лазерная термодеструкция, электролиз метастазов. У каждого из этих подходов есть свои преимущества и недостатки, но только стереотаксическая лучевая терапия может применяться в случае наличия противопоказаний для применения вышеперечисленных методик [1].

Долгое время лучевая терапия считалась малоперспективной методикой для лечения метастатического поражения печени. Применение такой методики, как тотальное облучение печени не зарекомендовало себя эффективной и безопасной, как, например, облучение всего головного мозга в случае метастатического по-

ражения данного органа. С совершенствованием научно-технологической базы лучевой терапии: появлением новых технологий подведения дозы ионизирующего излучения, систем планирования, верификации планов дистанционной лучевой терапии, визуализации, фиксации пациентов, развитием радиобиологии — радиационные онкологи получили грозное оружие в борьбе с метастатическим поражением печени — стереотаксическую радиохирургию новообразований указанного органа.

Стереотаксическая радиохирургия

В 90-х годах прошлого столетия в зарубежной литературе появились первые работы о целесообразности проведения локальной стереотаксической радиохирургии (stereotactic body radiation surgery — SBRS) при единичных (до 3 очагов) метастазах в печень [2].

В связи с биологическими особенностями метастатического поражения печени при раке толстой кишки, больные этой группы выделены в отдельную подгруппу. Золотым стандартом локального лечения метастазов в печени, в частности, метастазов колоректального рака, является резекция печени. Несколько крупных исследований демонстрируют пятидесятипроцентную общую выживаемость через пять лет после проведения операции [3]. Исторически считалось возможным проведение резекции печени в тех ситуациях, когда возможно полное удаление ограниченного количества метастазов с негативным краем резекции более одного сантиметра и остающимся после операции объёмом печени, достаточным для адекватного функционирования органа (не менее 30% от всего функционального объёма печени). При следовании этим критериям проведение резекции возможно у 30-40% пациентов, в ней нуждающихся. На данный момент возможно одновременное удаление более семи метастазов из печени, установлено, что ширина негативного края резекции не влияет на локальный контроль и выживаемость пациента [4]. В крупных центрах, занимающихся данной проблемой риск послеоперационных осложнений и смертности сведён к минимальным значениям. Более того, повторные резекции при рецидивировании рака в печени вполне безопасны

и дают такие же преимущества в выживаемости, как и резекция, выполненная в первый раз [5]. К сожалению, пациенты с синхронными биллобарными, крупными, локализованными в неудобных для проведения оперативного вмешательства метастазами и внепечёночными проявлениями болезни, те, у кого резекция не оставит необходимых 30% печени, пациенты старше семидесяти лет и отягощённые соматически, часто признаются нерезектабельными, а следуя данной логике, некурабельными. Кроме того, не существует рандомизированных исследований, в которых бы сравнивался эффект после резекции, в сравнении с консервативными нехирургическими методами локальной терапии, у операбельных больных.

Появление инновационных технических разработок (трёхмерное планирование, многопестковый коллиматор, лучевая терапия с моделированием интенсивности (intensity modulated radiation therapy, IMRT), более совершенные методы фиксации), значительно повысивших возможность точного подведения ионизирующего излучения к выбранному объёму, а следовательно, и подведения более высокой дозы к объёму опухоли, изменили представление о роли лучевой терапии в лечении метастатического поражения печени. Вариант высокоточной лучевой терапии, при которой аблативная доза подводится за 1-5 фракций называется стереотаксической радиотерапией. В случае экстракраниального использования данный вид лучевой терапии называется стереотаксической лучевой хирургией тела (stereotactic body radiation surgery — SBRS). В соответствии с определением, данным ASTRO, SBRS предполагает подведение больших доз ионизирующего излучения с высокой конформностью и резким градиентом дозы в окружающих нормальных тканях за небольшое число фракций (от двух до шести) к опухолям, располагающимся за пределами головного мозга [6].

Существует немало публикаций, касающихся применения SBRS для лечения злокачественных поражений печени, которые демонстрируют обнадеживающие результаты. Самые ранние из них относятся к 1994-1995 годам [2]. В этой работе исследователи сообщают о первых результатах проведения SBRT 42 экстракраниальных опухолей

у 31 пациента. 23 пациента были подвергнуты лучевой терапии по поводу метастазов в печени (14 пациентов) или гепатоцеллюлярной карциномы (9 пациентов). Большинство больных имели одиночные опухоли в печени, лёгких и забрюшинном пространстве. Их объёмы субклинического распространения опухоли (CTV — clinical target volume,) варьировались от 2 до 622 см³ (со средним значением 78 см³), а разовые очаговые дозы (РОД) находились в диапазоне от 7,7 до 30 Гр за фракцию (со средним значением в 14,2 Гр), подводились за 1-4 фракции. Исследователи отмечали локальный контроль в 80% случаев в течение последующей жизни пациентов, продлившейся от 1,5 до 38 месяцев. Кроме того, было отмечено исчезновение или уменьшение опухолей в размерах в пятидесяти процентах случаев [7]. Медиана периода наблюдения за пациентами составила 10 месяцев для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (значения от 1 до 38 месяцев) и 9 месяцев для пациентов с метастатическим поражением печени (значения от 1,5 до 23 месяцев).

В 1998 году та же исследовательская группа сообщила об опыте применения стереотаксической радиохирургии для лечения первичных злокачественных и метастатических опухолей печени, СОД составила от 15 до 45 Гр, подведённых за 1-5 фракций. Были пролечены пятьдесят пациентов с 75 опухолями. Пролеченные объёмы варьировались от 2 до 732 см³ (со средним значением в 73 см³). В течение последующего наблюдения со средним значением в 12 месяцев (значения находились в интервале от 1,5 до 38 месяцев), примерно в 30% случаев была зафиксирована стабилизация процесса, около 40% опухолей уменьшились в размерах и 32% полностью регрессировали. Четыре (5,3%) опухоли были интерпретированы как локальные неудачи [8]. К сожалению, средняя продолжительность жизни составила только 13,4 месяца (со значениями от 1,5 до 39 месяцев) с преобладанием причин смерти от прогрессирующего цирроза печени или внепечёночного прогрессирования основного заболевания.

В 2003 году Gunven et al. [9] опубликовали результаты исследования группы пациентов только с рецидивами злокачественных новообразований в печени после резекции органа. Больные были подвергнуты SBRS с разовыми

дозами 20 Гр (две фракции) или 15 Гр (три фракции). В сроки наблюдения от 13 до 101 месяца был достигнут локальный контроль над всеми рецидивными опухолями с полной регрессией метастазов в двух случаях. Только у одного пациента произошло местное прогрессирование заболевания в виде поражения двух долей органа, которому предшествовало внепечёночное распространение болезни. Один пациент впоследствии умер от неонкологических причин при отсутствии признаков основного заболевания, двое умерли от генерализации злокачественного процесса, а один пациент на момент окончания исследования пребывал в ремиссии уже в течение 101 месяца после проведения стереотаксической радиохирургии.

Dawson et al. [10] провели SBRT 16 пациентам с печеночными метастазами и 27 пациентам с первичной гепатоцеллюлярной карциномой, используя 3D-конформную лучевую терапию, в средней дозе 58,5 Гр (от 28,5 до 90 Гр) по 1,5 Гр за фракцию дважды в день. Был отмечен один случай развития RILD III степени и не было отмечено ни одного случая смерти, связанного с проводимым лечением. В более позднем исследовании Dawson et al. [11] смоделировали возможность развития осложнений со стороны нормальных тканей для развития RILD в течение 4 месяцев после проведения конформной лучевой терапии по поводу метастатического поражения печени или внутрипечёночных гепатобилиарных опухолей. Исследование продемонстрировало значительное влияние величины объёма и средней разовой очаговой дозы на прогнозирование развития RILD в многовариантных анализах. Другими значимыми предрасполагающими факторами развития RILD были первичные заболевания печени (холангиокарцинома и печёночноклеточный рак по сравнению с метастатическим поражением) и мужской пол. Было отмечено, что эти пациенты также получали одновременную местную химиотерапию и использование бромдеоксиуридина (в сравнении с флюородеоксиуридином) также было связано с повышенным риском развития RILD. Не было случаев развития RILD при подведении к печени средней суммарной очаговой дозы менее 31 Гр.

В 2001 году Herfarth et al. [12] провели исследование, в котором изучалась эффек-

тивность применения SBRS у 37 пациентов с 60 очагами в печени. Поглощенная доза составила 26 Гр, а размер опухолей варьировался от 1 до 132 см³ со средним значением в 10 см³. Все пациенты хорошо перенесли лечение, SBRS не привело ни к одному случаю развития значительных побочных эффектов. Одиннадцать пациентов в период от одной до трёх недель по окончании лечения отметили периодическое снижение аппетита или умеренную тошноту. Ни у одного из прошедших лечение пациентов не развилась клинически обнаруживаемая радиоиндуцированная болезнь печени. В результате SBRS в течение 5,7 месяцев (варьировался от 1 до 26,1 месяцев) в пятидесяти четырех из пятидесяти пяти (98%) опухолей наблюдался положительный эффект, по данным компьютерной томографии, проведённой через 6 недель (22 случая стабилизации заболевания, 28 случаев частичного ответа и 4 случая полного ответа). Локальный положительный эффект составил 81% в течение 18 месяцев по окончании лечения.

Wulf et al. [13] сообщили о результатах проведения SBRS пяти пациентам с первичным раком печени и 39 больным с 51 печёночным метастазом, выполненного в Вурцбургском Университете. Двадцать восемь опухолей были отнесены в состав так называемой группы «низкой дозы» тремя фракциями по 10 Гр (27 пациентов) или четырьмя сеансами по 7 Гр (1 больной). Кроме того, существовала так называемая группа «высокой дозы», входящие в состав которой пациенты были подвергнуты SBRS с разовыми дозами 12-12,5 Гр с тремя фракциями (19 больных) или 26 Гр за одну фракцию (9 пациентов). Медиана наблюдения составила 15 месяцев (от 2 до 48 месяцев) для первичного рака печени и 15 месяцев (от 2 до 85 месяцев) у пациентов с метастатическим поражением печени. Во всех случаях первичного злокачественного заболевания печени был достигнут положительный эффект, включая истинную стабилизацию. Среди пятидесяти одного метастаза было отмечено 9 случаев местного рецидивирования в сроки от трёх до 19 месяцев. Была отмечена разграничивающая значительная корреляция между суммарной дозой радиации и показателями локального контроля ($p=0,077$) с показателями локального контроля на уровне 86% и 58% через 12 и 24 месяца

в группе «низкой дозы» против 100% и 82% в группе «высокой дозы» соответственно. Не было выявлено ни одного случая развития лучевых повреждений III или выше степеней RTOG-EORTC. В многовариантном анализе противопоставление высокой дозы малой было единственным значимым фактором прогнозирования показателей локального контроля ($p=0,0089$). Общая выживаемость через один и два года среди всех пациентов составила 72% и 32% соответственно. Авторы дают заключение о том, что SBRS первичных злокачественных заболеваний и метастатических опухолей печени является эффективным местным методом лечения без значительных осложнений для пациентов, которым было отказано в оперативном вмешательстве.

В исследовании Hoyer et al. [14], приводятся результаты применения SBRS в лечении метастазов колоректального рака. Шестидесять четыре пациента с суммарными 141 метастазом колоректального рака в печени (44 больных) или лёгких (20 больных) были подвергнуты SBRS тремя фракциями по 15 Гр в течение от пяти до восьми дней. Медиана наблюдения составила 4,3 года, а после двух лет показатели локального контроля составили 86%. Лучевая токсичность в большинстве случаев была умеренной, однако, было зафиксировано три случая серьёзных неблагоприятных событий и один смертельный случай. Исследователи сделали вывод, что SBRS для неоперабельных метастазах колоректального рака не уступает другим методами локальной абляции метастазов.

Несколько позднее Schefter et al. [15] сообщили предварительные результаты многоцентрового исследования I фазы применения SBRS у больных с метастазами в печень. Пациенты имели от одного до трёх метастазов в печени, с максимальным диаметром опухоли менее шести сантиметров и адекватную функцию печени. Часть пациентов были подвергнуты SBRS в суммарной дозе 36 Гр за три фракции. Другая часть больных получили более высокие дозы радиации вплоть до 60 Гр за три фракции. По меньшей мере 700 миллилитров здоровой ткани печени должно было получить суммарную дозу менее 15 Гр. Дозолимитирующей токсичностью были избраны проявления острых лучевых повреждений печени или кишечника III степени или любые проявления острых лучевых повреж-

дений IV степени. Ни у одного пациента не было выявлено дозопредельных лучевых повреждений, таким образом, доза радиации была поднята до 60 Гр за три фракции. Двенадцать из 18 пациентов были живы на момент проведения анализа исследователями с медианой в 7,1 месяц после включения их в протокол.

Исследование было продолжено и в 2006 году Kavanagh et al. [16] сообщили о результатах анализа I/II фаз проспективного исследования применения SBRS для лечения метастатического поражения печени. В данном случае в исследование включались пациенты не более чем с тремя опухолями с максимальным диаметром менее шести сантиметров. Суммарная очаговая доза составила 60 Гр за три фракции в течение от трёх до четырнадцати дней. В 2006 году были опубликованы промежуточные результаты применения SBRS у 36 пациентов: 18 из первой фазы и 18 из фазы второй. Среди 21 пациента с периодом наблюдения, варьировавшим от шести до 29 месяцев, был отмечен всего лишь один случай развития лучевых повреждений третьей степени RTOG, связанных с проведённой SBRS, который произошёл в подкожных тканях. Ни одного случая лучевой токсичности четвёртой степени не было зафиксировано. Исследователи отметили, что для 28 очагов на протяжении восемнадцати месяцев положительный эффект, включая истинную стабилизацию, составил 93%.

В 2009 году Rusthoven et al. [17] опубликовали результаты многоцентрового (было проведено в период с августа 2003 г. по октябрь 2007 г. в 7 лечебных учреждениях) исследования I/II фазы применения SBRS у больных метастатическим поражением печени. В исследование были включены больные с 1-3 метастазами в печени и максимальным размером отдельных узлов менее 6 см. Учитывался исходный уровень билирубина, альбумина, протромбиновое и АЧТВ, активность печеночных ферментов. Не разрешалось 14 дней проводить химиотерапию до и после SBRS. Для 49 метастатических очагов показатели локального контроля составили 95% (через год после SBRS) и 92% (через два года после SBRS). У 2% больных, были выявлены лучевые повреждения третьей и выше степеней с медианой в 7,5 месяцев после стереотаксической радиохирургии. Двухлетние показатели положительного локального эффекта для метастазов диаметром до 3,0 см была равна

100%. Это наивысший из опубликованных показателей положительного эффекта, несмотря на то, что показатели двухлетней выживаемости составили 30%. Авторы дают заключение, что метод стереотаксической радиохирургии с суммарной дозой в 60 Гр за три фракции является как безопасным, так и эффективным для лечения пациентов с количеством печёночных метастазов от одного до трёх.

Van der Pool et al. [18] в 2010 году представили исследование, в котором 20 пациентам с метастатическим поражением печени была проведена SBRS в дозах от 30 до 37,5 Гр за три фракции. Были получены стопроцентные показатели положительного локального эффекта через год после проведения лечения. Через два года этот показатель снизился до 74%, при этом средняя выживаемость составила 34 месяца. Среди лучевых повреждений обращают внимание один случай перелома ребра и 2 случая повышения печёночных ферментов III степени в качестве отдалённых последствий лучевой терапии.

Также в 2010 году были опубликованы результаты проспективного исследования Goodman et al. [19], в котором 26 пациентам со злокачественными опухолями печени (из них 19 — с метастатическим поражением) была проведена SBRS одной фракцией в размере 18-30 Гр. Показатели локального эффекта через 12 месяцев составили 77%. Двухлетняя выживаемость для пациентов с метастатическим поражением печени составила 49%.

В 2011 году, после технического перевооружения, в ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в клинической практике для лечения больных с метастатическим поражением печени внедрена методика локальной стереотаксической радиохирургии (SBRS). Методика позволяет создать локально в метастатическом опухолевом узле высокую дозу ионизирующего излучения и вызвать разрушение опухоли. Это перспективное направление в лечении метастатического рака печени значительно расширило возможности комбинированного лечения.

С августа 2010 года по июль 2013 года в радиологическом отделении ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН SBRS проведена тридцати пяти пациентам с метастазами в печень опухолей различного гистологического строения. Разовая очаговая доза варьировалась от десяти до двадцати грей, радиохирургия проводилась

за три сеанса в течение 5-7 дней. Два пациента не представили данные контрольного обследования, ещё в двух случаях было зафиксировано локальное прогрессирование. У семи пациентов была отмечена полная регрессия опухоли, в тринадцати — частичная, и в одиннадцати — стабилизация пролеченных очагов. У пятерых пациентов впоследствии были выявлены новые метастатические очаги в областях печени, не подвергавшихся лечению. Медиана наблюдения составила 17 месяцев. Ни в одном из случаев не было зафиксировано ранних и поздних лучевых повреждений III-IV степеней, частота развития лучевых повреждений II степени составила 9%.

Заключение

Только при наличии современного оборудования и технологий, появляются перспективы в применении стереотаксической радиохирургии в лечении пациентов с метастатическим поражением печени. Данная технология является реальной альтернативой другим методам локального воздействия на метастатические образования. Приведённые данные зарубежных авторов, а также опыт радиологического отделения ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения данной технологии даже у тех пациентов, которым отказано в других методах лечения.

Клинический случай

Пациентка А. 65 лет. Рак сигмовидной кишки, метастатическое поражение печени, T4N1M1, IV стадия.

07.06.10 пациентке была проведена паллиативная резекция сигмовидной кишки. 29.07.10 — левосторонняя гемигепатэктомия, резекция правой доли печени.

При гистологическом исследовании — аденокарцинома.

После операции было проведено 8 курсов химиотерапии.

В августе 2011 года по данным УЗИ от 15.08.11 выявлено прогрессирование заболевания в виде солитарного метастаза в оставшейся части печени.

По 17.11.11 было проведено 7 курсов химиотерапии.

По данным КТ от 26.10.11 между воротной и правой печёночной веной определяется образование до 2,7x2,5 см, в VII сегменте очаг до 0,9 см (Рис. 1).

По данным МРТ от 14.12.11 в зоне резекции в сегментах S5-S8 узел до 1,8 см, тесно прилегающий к воротной вене. В сегментах S6—7 определяется узел до 0,5 см.

С 21.12.11 по 27.12.11 проведён курс стереотаксической радиохирургии на оба очага в печени с использованием методики IMRT, РОД 15 Гр, 3 раза в неделю, СОД 45 Гр.

Фиксация пациентки производилась с помощью индивидуального вакуумного матраца,



Рисунок 1. КТ печени до стереотаксической радиохирургии.

верификация программы облучения производилась с использованием технологии компьютерной томографии в коническом пучке на столе линейного ускорителя в положении лечения.

По данным КТ от 15.05.12 отмечается появление нового очага в S6 печени размерами до 1,7 см. Два очага, подвергнутые стереотаксической радиотерапии не визуализируются (Рис. 2).

В дальнейшем пациентка получала лечение в Южной Корее. В июле 2012 и феврале 2013 года была произведена радиочастотная

абляция очага в S6 печени. Пациентка отмечала повышение температуры тела в течение долгого времени, на месте метастаза в S6 печени был выявлен абсцесс. 21.08.13 было произведено хирургическое вмешательство: в доступных визуализации областях печени без признаков злокачественного процесса, в зоне резецированного очага в сегменте S6 — опухолевые клетки по краю резекции.

На данный момент пациентка жива. По данным обследования от августа 2013 года признаки заболевания не обнаружены.

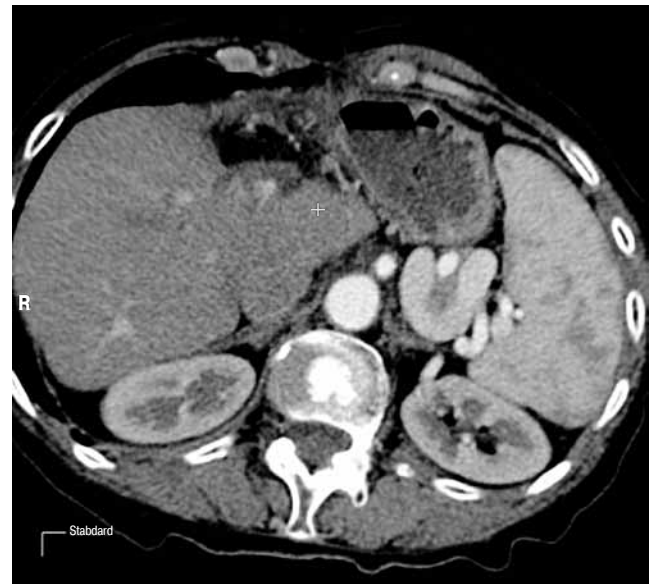


Рисунок 2. КТ печени через 6 месяцев после проведения стереотаксической радиохирургии.

Литература

1. Hoyer M., Swaminath A., Bydder S., et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012. V. 82 (3). P. 1047-57.
2. Lax I., Blomgren H., Näslund I., et al. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol.* 1994. V. 32 P. 677-683.
3. Poston G. J. Surgical strategies for colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2004. V. 13. P. 125-36.
4. de Haas R. J., Wicherts D. A., Flores E., et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008. V. 248 (4). P. 626-37.
5. de Jong M. C., Mayo S. C., Pulitano C., et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg.* 2009. V. 13 (12). P. 2141-51.
6. Potters L., Kavanagh B., Galvin J. M., et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010. V. 76. P. 326-332.
7. Blomgren H., Lax I., Näslund I., Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty one patients. Acta Oncol. 1995. V. 33. P. 861-70.
 8. Blomgren H., Lax I., Goranson H., et al. Radiosurgery for tumors in the body: clinical experience using a new method. J Radiosurg. 1998. V. 1. P. 63-74.
 9. Gunvén P, Blomgren H, Lax I. Radiosurgery for recurring liver metastases after hepatectomy. Hepatogastroenterology. 2003. V. 50 (53). P. 1201-4.
 10. Dawson L. A., McGinn C. J., Normolle D., et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. J Clin Oncol. 2000. V. 18. P. 2210-2218.
 11. Dawson L. A., Normolle D., Balter J. M., et al. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002. V. 53 (4). P. 810-821.
 12. Herfarth K. K., Debus J., Lohr F., et al. Stereotactic Single-Dose Radiation Therapy of Liver Tumors: Results of a Phase I/II Trial. Journal of Clinical Oncology. 2001. V. 19. P. 164-170.
 13. Wulf J., Guckenberger M., Haedinger U., et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. Acta Oncol. 2006. V. 45 (7). P. 838-47.
 14. Hoyer M., Roed H., Hansen A. T., et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. Acta Oncol. 2006. V. 45. P. 823-830.
 15. Schefter T. E., Kavanagh B. D., Timmerman R. D., et al. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005. V. 62. P. 1371-1378.
 16. Kavanagh B. D., Schefter T. E., Cardenes H. R., et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. Acta Oncol. 2006. V. 45. P. 848-855.
 17. Rusthoven K. E., Kavanagh B. D., Cardenes H., et al. Multi-institutional Phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. J Clin Oncol. 2009. V. 27. P. 1572-1578.
 18. van der Pool A. E., Mendez Romero A., Wunderink W., et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. Br J Surg. 2010. V. 97. P. 377-382.
 19. Goodman K. A., Wiegner E. A., Maturen K. E., et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010. V. 78. P. 486-493.