

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

На правах рукописи

Ханходжаев Шавкат Шухратович

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК И
РЕЖИМОВ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С
МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Черных Марина Васильевна

Москва – 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	12
1.1 Общие сведения	12
1.1.1 Классификация метастатического поражения позвоночника	13
1.2 Общие принципы лечения метастатического поражения костей	19
1.3 Роль лучевой терапии у больных с метастатическим поражением позвоночника	30
1.3.1 Традиционная лучевая терапия при метастатическом поражении позвоночника	31
1.3.2 Современные аспекты стереотаксической лучевой терапии при метастатическом поражении позвоночника	34
1.3.3 Объемы облучения при лучевой терапии метастазов позвоночника	37
1.3.4 Симультанный интегрированный буст (SIB) в радиотерапии метастазов позвоночника	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1 Дизайн исследования	46
2.2 Сбор информации	48
2.3 Тактика предлучевой подготовки	53
2.4 Определение целевых объёмов	55
2.4.1 Объем лучевой терапии после хирургического лечения метастатических солидных опухолей позвоночника	57
2.5 Планирование лучевой терапии	59
2.6 Технические аспекты проведения лучевой терапии	62
2.7 Статистический анализ	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	65
3.1 Характеристика исследуемых групп	65
3.1.1 Демографические характеристики	65
3.1.2 Онкологические характеристики	66
3.1.3 Функциональный статус и неврологические нарушения	68

3.1.4 Болевой синдром и обезболивание	70
3.1.5 Рентгенологические характеристики	71
3.2 Результаты лучевой терапии	73
3.2.1 Непосредственные результаты лучевой терапии	74
3.2.2 Отдаленные результаты лучевой терапии метастазов в позвоночник	76
3.2.3 Показатели выживаемости в исследуемых группах	83
3.2.4 Купирования неврологических нарушений	85
3.2.5 Динамика рентгенологического ответа после лучевой терапии	90
3.2.6 Однофакторный анализ прогностических факторов	95
3.2.7 Лучевые реакции и поздние осложнения	98
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Метастазы в позвоночник являются наиболее часто наблюдаемыми костными метастазами различных онкологических заболеваний [79, 82, 105]. У значительного числа пациентов они бывают симптомными - вызывая боль в пораженной области, различные неврологические осложнения и симптомы гиперкальциемии [18, 23, 30, 51, 64, 79, 82].

Лучевая терапия является эффективным паллиативным методом лечения пациентов с костными метастазами. Мета-анализы и систематические обзоры рандомизированных исследований, посвященных паллиативной лучевой терапии костных метастазов, подтверждают, что лучевая терапия способствует снижению болевого синдрома у 60–80% пациентов [26, 28, 29, 37, 52, 64, 67]. Кроме того, лучевая терапия может способствовать регрессу неврологических симптомов, вызванных метастатическим поражением позвоночника: положительный эффект наблюдается в 10–90% случаев в зависимости от тяжести неврологических нарушений [19, 41, 52, 67, 88, 93].

Все режимы лучевой терапии, которые используются при лечении метастатических поражений позвоночника, условно делятся на две группы: первая группа - это традиционные методы фракционирования [103], при которых суммарная доза, применяемая на пораженный участок, не превышает толерантность спинного мозга к радиации (40-45 иГр): обычно в диапазоне от 20 Гр в 5 фракциях до 30 Гр в 10 фракциях [103]. Вторая группа это стереотаксические методы лучевой терапии.

Несмотря на относительную безопасность традиционных режимов, при использовании стандартных доз для опухолей с радиорезистентной гистологией (саркомы, меланомы, рак почки и мочевого пузыря и др.) частота положительного ответа составляет лишь 20–33% с продолжительностью эффекта 1–3 месяца [55, 67, 88, 116].

Поэтому в последние годы при лечении костных метастазов все чаще применяется лучевая терапия с более высокими биологически эффективными дозами. В настоящее время такая методика известна как стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) или стереотаксическая радиохирургия (СРХ), которая относится к лучевой терапии с высокой разовой и суммарной дозой, подводимой за ≤ 5 фракций [103]. Результаты серии исследований, оценивающих эффект СЛТ при лечении костных метастазах, продемонстрировали положительный рентгенологический и клинический ответ более чем в 85% случаев, независимо от гистологии первичной опухоли [1, 41, 43, 58].

Однако высокий риск лучевого повреждения спинного мозга и окружающих тканей при облучении метастатических поражений позвоночника накладывает жёсткие ограничения на объём и параметры СЛТ [53, 64, 65, 74]. Для соблюдения дозовых ограничений международные протоколы (например, рекомендации ASTRO и ISRS) исключают применение высокодозной СЛТ при облучении более трёх позвонков, при отсутствии возможности точно определить объёмы поражения, а также при непосредственной близости пораженного очага к органам риска [53, 62, 64, 65, 74]. Следовательно, актуальной задачей практической лучевой терапии остаётся поиск и разработка альтернативных режимов лучевой терапии для тех случаев, когда СЛТ невозможно применять.

Учитывая вышеизложенное, перспективным направлением представляется комбинированный подход к облучению метастазов в позвоночник: облучение всего поражённого сегмента традиционными дозами дополняется одновременной эскалацией дозы в макроскопическом очаге посредством симультанного интегрированного буста (SIB). Хотя в научной литературе очень мало научных исследований, посвященных использованию SIB при лечении метастазов в позвоночник, имеющиеся данные указывают на его эффективность в снижении боли и безопасности в отношении органов риска [45, 59, 62, 85].

Цель исследования

Целью настоящего исследования является оценка эффективности и безопасности лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста при лечении пациентов с симптомными метастазами в позвоночник.

Задачи исследования

1. Разработка и клиническая апробация методики гипофракционной ЛТ с симультанным интегрированным бустом (SIB) для лечения метастатического поражения позвоночника.

2. Сравнительный анализ динамики болевого синдрома и неврологических нарушений у пациентов, получавших разные режимы лучевой терапии по поводу симптомных метастазов позвоночника:

- Группа 1: суммарная доза (СД) 25 Гр за 5 фракций с эскалацией дозы в макроскопическом очаге до 30-35Гр с использованием SIB;

- Группа 2: режим 25 Гр/5 фракций без SIB.

3. Оценка частоты и характера ранних лучевых реакций и поздних осложнений в сравниваемых группах.

4. Анализ рентгенологических изменений в зоне облучения после применения исследуемых режимов ЛТ.

5. Проведение одно- и многофакторного анализа клинико-демографических и терапевтических факторов, потенциально влияющих на эффективность ЛТ.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на репрезентативной выборке пациентов (n=129) проведено комплексное сравнение непосредственных и отдалённых результатов лучевой терапии симптомных метастазов в позвоночник при двух

гипофракционных режимах: 1) 5Гр x 5фракций; и 2) 5 Гр x 5 фракций с симультанным интегрированным бустом (SIB) в макроскопический очаг (до 30–35 Гр). Также проведен анализ объективных рентгенологических показателей в зоне облучения при разных методиках лечения. Полученные данные свидетельствуют о равнозначной клинической эффективности обеих схем фракционирования в снижении болевого синдрома и улучшении неврологического статуса, при этом режим с SIB продемонстрировал статистически достоверное снижение частоты рецидива боли в отдалённом периоде, что указывает на более устойчивый обезболивающий эффект при эскалации дозы в макроскопическом очаге.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенный анализ эффективности, переносимости, а также непосредственных и отдаленных результатов лучевой терапии с использованием SIB позволит разработать алгоритмы выбора оптимального режима облучения метастазов в позвоночник, адаптированные к различным клиническим ситуациям. На основе полученных данных будут сформулированы методические рекомендации по радиотерапии симптомных метастазов данной локализации. Разработка новой схемы лучевой терапии костных поражений с применением SIB направлена на определение показаний к ее клиническому использованию в онкологических центрах и диспансерах. Это позволит стандартизировать подходы к лечению и повысить его доступность.

Результаты диссертационной работы использованы в клинической деятельности отделения радиотерапии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт о внедрении от 14 мая 2025 г.).

Результаты диссертационной работы Ханходжаева Ш.Ш.:

- получены новые сведения о сравнительной эффективности гипофракционной лучевой терапии с симультанным интегрированным бустом (SIB) и без него при лечении симптомных метастазов позвоночника;
- разработан клинический алгоритм выбора режима лучевой терапии с учетом прогностических и клинических факторов;
- сформулированы показания к выбору режима лучевой терапии (традиционный/с бустом) в зависимости от клинической ситуации;
- получены экспериментальные данные о динамике болевого синдрома, неврологических нарушений и рентгенологических изменений в зоне облучения при различных режимах лечения;
- разработаны рекомендации по выбору объема облучения, дозовым нагрузкам и критериям безопасности для применения симультанного интегрированного буста.

Методология и методы исследования

Проведено когортное исследование, в ходе которого были проанализированы результаты лечения пациентов с симптомными метастазами в позвоночник, получавших паллиативную лучевую терапию в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина в 2022–2023 гг. В работе выделено 2 группы пациентов. В основной группе пациентам проведена радиотерапия в режиме 25Гр за 5 фракций с эскалацией дозы в очаге поражения до СД 30-35Гр методом SIB. В качестве контроля проанализирована группа пациентов, которым была проведена лучевая терапия в режиме 25Гр за 5 фракций, без SIB. Были изучены обезболивающий эффект лучевой терапии и отдаленные результаты лечения, данные контрольных рентгенологических исследований, а также данные, касающиеся местных рецидивов и летальности.

Первичной конечной точкой исследования было уменьшение интенсивности боли на 2 и более балла по ВАШ после лучевой терапии пораженного участка позвоночника. Итоговая оценка интенсивности боли

проводилась через 3, 6 и 12 месяцев после завершения лечения. В качестве вторичных конечных точек определены изучение лучевых реакций (реакции, возникающие в течение 3 месяцев после лечения), поздние осложнения (через ≥ 3 месяца после лечения), изменения неврологического статуса, общая выживаемость (ОВ) и локальный контроль (ЛК) в течение 1 года.

Статистические расчеты показали, что для опровержения нулевой гипотезы необходимо отобрать в каждую группу не менее 46 пациентов. Статистическая мощность и уровень значимости (с ошибкой первого рода 5% и мощностью 80%) был рассчитан исходя из предположения, что уменьшение болевого синдрома в контрольной группе не превышает 60% (на основе общедоступных литературных данных), а в основной группе достигается 85%.

Неврологический статус пациентов оценивался по шкале Frankel (Spinal Injury – Frankel Scale). Для оценки болевого синдрома применялась визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ). Для оценки уменьшения размера опухоли использовался критерий RECIST 1.1. Острая и подострая токсичность лучевой терапии оценивалась в соответствии с критериями Международной шкалы токсичности CTCAE v5.0. Для статистических расчетов использовалась программа SPSS v. 27 (SPSS Inc., США) и Microsoft Excel.

Положения, выносимые на защиту

Проведение гипофракционной лучевой терапии с симультанным интегрированным бустом (SIB) для лечения симптомных метастазов позвоночника не приводит к статистически значимому повышению частоты ранних и поздних лучевых осложнений по сравнению с режимом без буста.

Оба исследуемых режима — 25 Гр/5 фракций без буста и 25 Гр/5 фракций с интегрированным бустом до 30–35 Гр — обеспечивают сопоставимое уменьшение болевого синдрома и улучшение неврологического статуса в раннем и отдалённом периодах наблюдения. Режим с SIB статистически достоверно

снижает частоту рецидива болевого синдрома в отдалённой перспективе по сравнению с более низкодозным режимом.

Успех в купировании неврологических осложнений при лучевой терапии метастазов позвоночника в первую очередь зависит от исходной тяжести неврологического дефицита (по шкале Frankel) и степени компрессии спинного мозга (по шкале Bilsky). При этом биологически эффективная доза (в изученных диапазонах) не оказывает статистически значимого влияния на неврологический исход.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия», Области науки: 3. Медицинские науки; Группе научных специальностей: 3.1. Клиническая медицина; Отрасли науки: Медицинские; Шифру научной специальности: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; Направлению исследований п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Степень достоверности и апробация результатов

Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке значительного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов, а также обоснованность сформулированных выводов.

Достоверность представленных данных подтверждается актом проверки первичной документации от «5» мая 2025 года.

Апробация диссертационной работы состоялась на научной конференции с участием отделения радиотерапии, дневного стационара радиотерапевтического, отделения опухолей костей, мягких тканей и кожи, отделения опухолей костей и мягких тканей №1 (вертебральной онкологии), отделения опухолей костей и мягких тканей №2 (онкоортопедии), отделения нейроонкологии, отделения медицинской реабилитации, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся «10» июня 2025 года.

Материалы диссертации были представлены на VI Международном форуме онкологии и радиотерапии «For Life» (Москва, 12–14 сентября 2023 г.), Международном симпозиуме «Sunlight» (Москва, 7–8 сентября 2024 г.) и VIII Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 13–15 февраля 2025 г.).

Публикации по теме диссертации

Соискатель, Ханходжаев Шавкат Шухратович автор 2 публикаций. По теме диссертации опубликовано 2 научные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и включает введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, содержащий 117 источников. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 42 таблицами.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Общие сведения

Метастазы в позвоночнике диагностируются у 40–70% онкологических пациентов на терминальных стадиях заболевания [30, 82, 112, 114], уступая по частоте лишь метастазам в лёгкие и печень [22, 107]. Согласно результатам аутопсий, субклинические метастатические очаги в позвоночнике выявляются у 90% пациентов со злокачественными опухолями [54, 112]. На поздних стадиях рака костные метастазы наиболее часто встречаются при опухолях молочной железы (65–75% случаев поражают кости), предстательной железы (65–90%) и лёгких (17–64%). Реже костное метастазирование наблюдается при раке щитовидной железы (до 65%), мочевого пузыря (40%), меланоме (14–45%), почечно-клеточном раке (20–25%) и колоректальном раке (10%). При множественной миеломе поражения скелета обнаруживаются в 70–95% случаев [97]. По данным аутопсий, чаще всего метастазами поражается поясничный отдел позвоночника (в 40–50% случаев), затем грудной (30–40%) и шейный (10–15%) [82, 105]; множественные очаги в позвонках выявляются у 17–30% пациентов [82, 105].

Ранее пациенты с костными метастазами редко доживали до развития скелетных осложнений. Однако в последние десятилетия благодаря успехам медицины продолжительность жизни онкологических больных значительно возросла, что привело к более частому возникновению осложнений, связанных с костными метастазами [30, 105, 106]. Боль в поражённом отделе позвоночника является основным клиническим проявлением метастатического поражения и отмечается у 80–95% пациентов [19, 30, 41, 51]. У 50–70% больных наблюдаются неврологические нарушения различной степени; в 1–5% случаев развивается полный паралич конечностей с утратой функций тазовых органов [19, 22, 51, 79, 82]. Масштабное разрушение костной ткани позвонков также может приводить к развитию симптомов гиперкальциемии [22, 64, 79].

Согласно Coleman R.E. (2006) и ряду других исследователей, в развитии осложнений при метастатическом поражении позвоночника ключевую роль играют три основных патогенетических фактора [22, 30, 79, 82]:

1. Повышение внутрикостного давления и раздражение надкостницы. Рост опухоли в теле позвонка повышает давление внутри кости, вызывая растяжение надкостницы и сильный локальный болевой синдром.

2. Деструкция позвонков и механическая нестабильность позвоночника. Остеолитические и смешанные метастазы разрушают костную ткань позвонков, приводя к патологическим переломам. Перелом может вызвать сдавление нервных корешков, провоцируя корешковую боль, сенсорные нарушения и парезы. Прогрессирование перелома нарушает целостность позвоночного столба, что приводит к механической нестабильности – избыточному смещению позвонков при движениях. Это вызывает дополнительную компрессию нервных структур, усиливая болевой синдром и неврологические расстройства.

3. Рост мягкотканного компонента метастаза в позвоночном канале. Опухолевая ткань, распространяющаяся в просвет спинномозгового канала и межпозвонковых отверстий, приводит к компрессии спинного мозга и корешков. Клинически это проявляется болью, неврологическим дефицитом, а в тяжёлых случаях – параличами и дисфункцией тазовых органов.

1.1.1 Классификация метастатического поражения позвоночника

Систематизация метастатических поражений позвоночника играет важную роль в персонализированном планировании лечения, прогнозировании ответа на терапию и оценке риска осложнений при проведении метастаз-направленного лечения. Унификация критериев поражения позволяет стандартизировать клинические решения в рамках мультидисциплинарного подхода. Классификации, рекомендованные ведущими онкологическими сообществами (SOSG, ASTRO, ESTRO, IBMCWP), основываются на комплексной оценке анатомических параметров поражения, гистологической характеристики опухоли,

функционального статуса пациента и прогноза выживаемости. Такая многофакторная стратификация обеспечивает сопоставимость данных между специалистами, помогает выбрать оптимальный объём вмешательства (от радиохирургии до вертебропластики или спондилодеза) и служит основой для доказательных клинических рекомендаций. С учётом критической значимости комплексной оценки поражения на практике используют следующие классификации метастатического поражения позвоночника (Рисунок 1.1 [22, 82]):

1. Инtradуральные метастазы:

- а) **Интрамедуллярные** – локализуются внутри вещества спинного мозга.
- б) **Экстремедуллярные инtradуральные** – располагаются внутри дурального мешка, но вне спинного мозга (например, лептоменингеальные метастазы).

2. Экстрадуральные метастазы:

- а) **Костные метастазы** – метастатическое поражение тела позвонка.

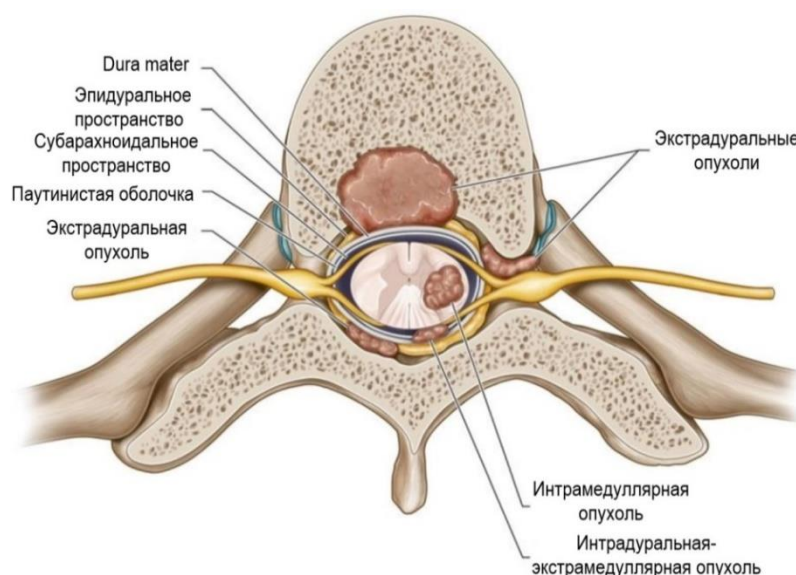


Рисунок 1.1 - Классификация опухолей позвоночника в зависимости от их анатомического расположения (адаптировано из Nguyen T. T. и др., 2020 [76])

Согласно Perrin и соавт., в 94% случаев спинальные метастазы являются экстрадуральными (чаще исходят из тела позвонка); около 5% приходится на

интрадуральные экстрамедуллярные очаги, и лишь 0,5% метастазов бывают интрамедуллярными [83].

Тип проявления костных метастаз зависит от гистологии первичной опухоли. Выделяют **остеолитические** (деструкция кости), **остеобластические** (склероз, уплотнение) и **смешанные** метастазы. Например, при раке молочной железы, лёгких, почек и щитовидной железы чаще встречаются литические метастазы, а при раке предстательной железы, носоглотки и карциноидных опухолях – в основном бластические [105].

Согласно данным Constans и соавторов [105], более 70% метастазов в позвоночник носят остеолитический характер, 8% — остеобластический, а 21% — смешанный.

В таблице 1.1 приведены частота встречаемости метастазов в кости при различных злокачественных опухолях, их рентгенологический тип, а также вероятность возникновения характерных осложнений. Представленные в таблице помогают оценить взаимосвязь между характером метастазов в костях и осложнениями в зависимости от типа первичной опухоли.

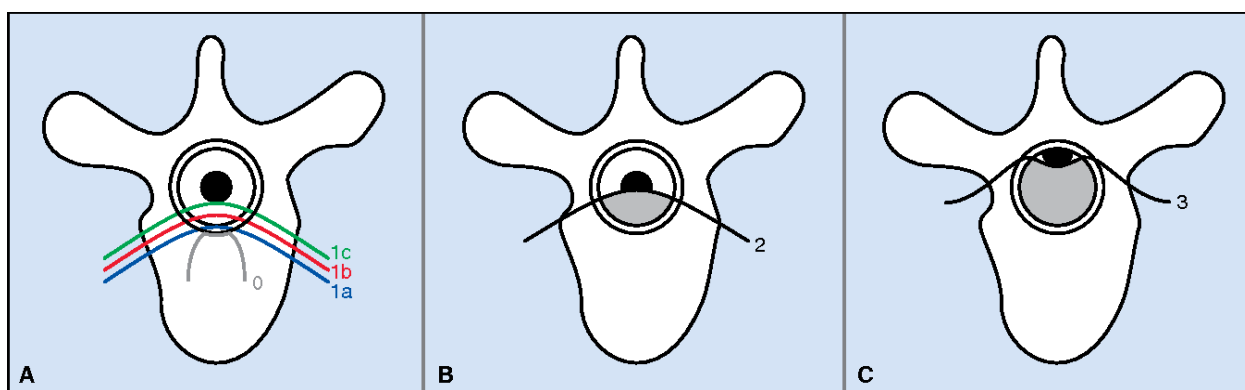
Таблица 1.1 - Характеристика метастазов в кости при различных видах злокачественных новообразований (Sethakorn N. и др., 2022 [95])

Нозологическая форма	Частота поражения костей	Преобладающий тип	Частота возможных осложнений
Предстательная железа	80-90%	бластический	31-48% 22% (патологический перелом)
Молочная железа	65-80%	литический	40-47% 39% (патологический перелом)
Немелкоклеточный рак легкого	30-60%	литический	38-63% 20% (патологический перелом) 10% сдавление спинного мозга
Мелкоклеточный рак легкого	50-66%	литический	8-34%

Продолжение таблицы 1.1

Почечно-клеточный рак	20-68%	литический	70-85% 28% (Сдавление спинного мозга/нервных корешков)
Уротелиальный рак	32-47%	литический	7%
Меланома	17-52%	литический	47-58%
Рак щитовидной железы	4-50%	литический	32-78%
Гепатоцеллюлярная карцинома	4,5-38%	литический	56%
Рак желудка	4-45%	литический	31-75%
Рак пищевода	15-24%	литический	91%
Колоректальный рак	3-24%	литический	62-68% 8-10% (патологический перелом) 6-9% сдавление спинного мозга
Рак поджелудочной железы	2-12%	бластический	32-57% 6% (патологический перелом) 3% (сдавление спинного мозга)
Плоскоклеточный рак органов головы и шеи	1-16%	литический	9-31% 2-12% (патологический перелом) 6-7% (сдавление спинного мозга)
Саркомы мягких тканей	9-11%	литический	40% 22-31% (патологический перелом) 13% (сдавление спинного мозга)
Множественная миелома	80-90%	литический	22-60% 14-34% (патологический перелом) 4.7-7.8% (сдавление спинного мозга)

Классификация Bilsky и соавт. (2010). Данная классификация используется для оценки степени эпидуральной компрессии спинного мозга (ESCC), обусловленной опухолями позвоночника и другими объёмными образованиями данной локализации. Шкала основана на данных МРТ и играет важную роль в разработке лечебной тактики у пациентов с метастазами в позвоночнике. Она также используется для прогноза исхода заболевания и оценки эффективности терапии, облегчая принятие обоснованных клинических решений. Схематическое изображение шкалы представлено на рисунке 1.2 [21].



Категории шкалы ESCC (Bilsky): 0 – поражение ограничено телом позвонка; 1a – распространение опухоли в эпидуральное пространство без деформации твёрдой мозговой оболочки; 1b – деформация твёрдой мозговой оболочки без компрессии спинного мозга; 1c – деформация твёрдой мозговой оболочки с компрессией спинного мозга (рис. 1.2А); 2 – компрессия спинного мозга с сохранением ликворного пространства (рис. 1.2В); 3 – полная компрессия спинного мозга с исчезновением ликворного пространства (рис. 1.2С).

Рисунок 1.2 - Схематическое изображение шкалы эпидурального сдавления спинного мозга SOSG (по Bilsky и др., 2010)

Шкала Франкеля (Frankel Scale) используется для оценки степени неврологического дефицита при повреждениях позвоночника. Она была разработана Н.Л. Frankel и соавт. в 1969 г., с модификациями J.M. Piermeier и N.R. Jenkins (1988) и D. Wade (1992) [40]. Шкала классифицирует тяжесть спинномозговой травмы и служит для мониторинга восстановления пациента. В оригинальной шкале выделено 5 градаций (А–Е). Модифицированная шкала неврологического статуса по Frankel приведена в таблице 1.2.

Таблица 1.2 - Модифицированная шкала оценки неврологического статуса по Frankel

Значение	Описание признака	
А (Параплегия)	Полное поражение: двигательные функции и чувствительность отсутствуют ниже уровня поражения	
В (Глубокий парапарез)	Частичные нарушения чувствительности ниже уровня поражения (за исключением фантомных болей), двигательная активность отсутствует	
С (Сила в мышцах снижена значительно)	Глубокий парез (лежащий больной) имеется незначительная двигательная активность: сохранность некоторых двигательных функций ниже уровня поражения.	
	a	Нарушение тазовых функций по паралитическому типу
	b	Неврогенный мочевой пузырь
	c	Тазовые функции сохранены
D (Легкое снижение силы в мышцах)	Может самостоятельно передвигаться, есть признаки неврологического дефицита	
	1	Ходит с помощью ходунков
	2	Ходит с помощью трости
	3	Ходит самостоятельно, без дополнительных приспособлений
	a	Нарушение тазовых функций по паралитическому типу
	b	Неврогенный мочевой пузырь
	c	Тазовые функции сохранены
Е (Мышечная сила в норме)	Нет признаков неврологического дефицита: нормальные двигательные функции и чувствительность	

В современной медицинской практике шкала Франкеля частично заменена более детализированными системами, такими как шкала ASIA (American Spinal Injury Association), которая также оценивает двигательные и сенсорные функции, но с большей точностью [56].

Еще одним ключевым аспектом оценки состояния пациентов с метастатическим поражением позвоночника, непосредственно влияющим на качество жизни, является интенсивность болевого синдрома. Поскольку боль

является субъективным ощущением, её объективизация требует применения стандартизированных инструментов. Наиболее широко используемым методом количественной оценки интенсивности боли в клинических исследованиях является **визуально-аналоговая шкала (ВАШ, Visual Analogue Scale – VAS)**.

ВАШ представляет собой горизонтальную линию длиной 10 см (Рисунок 1.3). Левый край линии маркирован как «отсутствие боли» (0 баллов), правый – как «невыносимая боль» (10 баллов). Пациент отмечает на линии точку, соответствующую интенсивности испытываемой боли. Расстояние от нулевой отметки до этой точки измеряется в сантиметрах; полученное значение (с округлением до десятых долей) рассматривается как уровень боли по шкале от 0 до 10.



Рисунок 1.3 - Шкала оценки интенсивности боли

Следует подчеркнуть, что все исследования, посвященные изучению ЛТ на болевой синдром у пациентов с метастазами в позвоночнике, которые рассматриваются в настоящем литературном обзоре, использовали ВАШ в качестве основного инструмента для оценки интенсивности боли как на исходном уровне, так и в процессе последующего наблюдения.

1.2 Общие принципы лечения метастатического поражения костей

Метастатическое поражение позвоночника является проявлением системного онкологического процесса и сопровождается разнообразными осложнениями. Поэтому оптимальное лечение таких пациентов требует междисциплинарного подхода. Терапевтический план индивидуализируется в

зависимости от состояния больного, характера заболевания и степени поражения. В лечение могут входить: анальгетики для купирования боли, лучевая терапия для локального контроля роста опухоли, хирургическое вмешательство (при необходимости стабилизации костных структур или декомпрессии спинного мозга), химио- и гормонотерапия для системного воздействия на опухоль. Дополнительно применяют радионуклидную терапию (для уменьшения боли) и бисфосфонаты (для профилактики патологических переломов и снижения резорбции кости). Соответственно, тактика лечения симптоматических метастазов позвоночника должна разрабатываться мультидисциплинарной командой врачей (радиолог, радиотерапевт, клинический онколог, невролог, нейрохирург, специалист по паллиативной помощи и др.) [22, 58].

Стратегия лечения метастазов в позвоночнике формируется с учётом следующих критериев [22, 54]:

- общее состояние пациента (возраст, сопутствующие заболевания, функциональный статус);
- распространённость опухолевого процесса (наличие поражения других органов);
- гистологический тип первичной опухоли (радиочувствительность, гормональная чувствительность, химиочувствительность);
- характер метастатического поражения позвоночника (солитарное, олигометастатическое или множественное);
- состояние позвоночника (стабильность поражённых позвонков, степень компрессии спинного мозга);
- прогнозируемая продолжительность жизни пациента и ответ на предшествующее лечение;
- локализация метастазов и инвазия окружающих структур.

Учёт всех перечисленных факторов позволяет персонализировать терапию, минимизировать риски и повысить эффективность лечения. Многообразие доступных методов лечения требует от клинициста чёткого понимания

эффективности каждого подхода применительно к особенностям метастатического поражения и состоянию пациента, а также тщательного учёта показаний и противопоказаний.

Поэтому, для стандартизации тактических решений при метастатических поражениях позвоночника в 2013 году в онкоцентре Memorial Sloan Kettering (MSKCC) была разработана концепция NOMS [58]. Аббревиатура NOMS расшифровывается следующим образом: **Neurologic** (неврологический статус) — оценка степени неврологического дефицита вследствие компрессии спинного мозга или нервных корешков; **Oncologic** (онкологический статус) — характеристика первичной опухоли и её чувствительности к различным видам терапии (лучевой, химиотерапии, гормонотерапии и т.д.); **Mechanical** (механическая стабильность) — оценка целостности позвоночника и его устойчивости к физиологическим нагрузкам, определение необходимости хирургической стабилизации; **Systemic** (системные факторы пациента) — общее состояние здоровья пациента (сопутствующие болезни, функциональные резервы) и способность перенести агрессивное лечение. Комплексная оценка по системе NOMS обеспечивает структурированный, персонализированный подход к выбору терапии. Она позволяет оптимизировать результаты за счёт адаптации лечебной стратегии к биологическим особенностям опухоли, неврологическому статусу и соматическому состоянию больного, поддерживая баланс между эффективностью лечения и качеством жизни. В зависимости от оценки компонентов NOMS тактика может включать только лучевую терапию (в том числе стереотаксическую радиохирургию), хирургическое вмешательство, системную терапию (химио-, таргетную, иммунотерапию) либо их комбинацию.

Одним из ключевых факторов при выборе местного метода лечения метастазов позвоночника и определении срочности вмешательства является степень компрессии спинного мозга [22, 54, 87]. Предпочтительным методом диагностики компрессии служит МРТ, обеспечивающая высокое разрешение для визуализации состояния позвонков, спинного мозга и ликворных пространств [22, 47, 82, 105]. Если МРТ недоступна или противопоказана, целесообразно

выполнить спиральную КТ с интратекальным контрастированием [22]. При отсутствии признаков механической нестабильности позвоночника и прямого контакта опухоли со спинным мозгом (стадии 0, 1a, 1b по шкале Bilsky) лучевая терапия может рассматриваться как начальный метод лечения. Напротив, выраженная компрессия спинного мозга (стадии 2–3 по шкале Bilsky) является противопоказанием для лучевой терапии (за исключением случаев высокорadioчувствительных опухолей) из-за слишком высокого риска необратимого повреждения спинного мозга и развития параличей до того, как облучение успеет подействовать.

Quraishi и соавт. продемонстрировали преимущество хирургической декомпрессии у пациентов с компрессией спинного мозга 2–3 степени по Bilsky по сравнению со стадиями 0–1с: улучшение неврологического статуса по шкале Frankel отмечено у 33% и 17,5% пациентов соответственно [86]. Поэтому при компрессии 2–3 степени показана экстренная хирургическая декомпрессия с последующей стабилизацией позвоночника, а лучевую терапию проводят уже в послеоперационном периоде. При компрессии степени 1с (опухоль вплотную прилегает к спинному мозгу) ряд авторов рекомендуют сначала выполнить операцию, чтобы создать ≥ 2 мм расстояния между опухолью и спинным мозгом; это позволяет затем безопасно провести СЛТ с необходимым объёмом СТВ и высоким покрытием дозы без риска «перегрева» спинного мозга [15, 68, 102].

На практике нередко возникают сложности с определением показаний к срочному МРТ-обследованию позвоночника при подозрении на компрессию спинного мозга метастазами. Это связано с тем, что на ранних стадиях компрессии клинические симптомы часто неспецифичны, что затрудняет своевременную диагностику [22]. Задержка с выполнением МРТ может иметь серьёзные последствия, поскольку при выраженной компрессии спинного мозга даже экстренная операция или лучевая терапия уже малоэффективны для восстановления неврологических функций. Поэтому при появлении так называемых симптомов «тревоги» (Таблица 1.3) МРТ всего позвоночника должна проводиться в экстренном порядке [31].

Таблица 1.3 - Симптомы «тревоги» при прогрессирующем метастатическом поражении позвоночника

Симптом	Причина
(Ночная) боль в спине	возможны метастазы в позвоночнике
Внезапная острая боль в спине	патологический перелом позвонка
Деформация позвоночника (кифоз/сколиоз)	перелом тела позвонка
Локализованная боль в спине, уменьшающаяся в положении лёжа	нестабильность позвоночного сегмента
Иррадиирующая боль или онемение	компрессия нервного корешка
Слабость в конечностях	компрессия спинного мозга
Атаксия/нарушение походки	компрессия спинного мозга
Симметричная нисходящая парестезия	компрессия спинного мозга

Laurens Bollen и соавт. рекомендуют при одностороннем двигательном-сенсорном дефиците выполнять МРТ в течение 2–3 дней, при корешковой боли – не позднее 7 дней, при локальной боли без иррадиации – в течение 14 дней от появления симптомов [22, 105]. Мушкин и соавт. показали, что у пациентов с опухолевыми (или инфекционными) поражениями позвонков задержка хирургического лечения более чем на 2 недели после появления неврологических нарушений существенно ухудшает прогноз восстановления по шкале Frankel [11].

Другим фактором, влияющим на выбор локального лечения метастазов в позвонках, является механическая стабильность поражённого сегмента позвоночника. Нестабильность позвоночника определяется как нарушение целостности позвоночного столба, обусловленное опухолевым процессом и ведущее к патологической подвижности его элементов. Клинически это сопровождается болевым синдромом и неврологическими нарушениями при вертикальном положении и движениях; характерный признак – уменьшение боли в положении лёжа. В таких ситуациях лучевая терапия не устраняет саму причину боли, поскольку не стабилизирует разрушенный позвонок и не ликвидирует компрессию спинного мозга костными фрагментами. Поэтому выраженная механическая нестабильность является прямым показанием к хирургическому

вмешательству вне зависимости от неврологического статуса и онкологического статуса пациента [58, 105].

Одним из надёжных методов оценки механической стабильности позвоночного столба является шкала SINS (Spinal Instability Neoplastic Score), разработанная в 2010 году под руководством Ch. Fisher в рамках Spine Oncology Study Group. Шкала основана на рентгенологической и клинической оценке состояния позвоночного столба по 6 критериям (Таблица 1.4 [39]).

Таблица 1.4 - Шкала SINS (Spinal Instability Neoplastic Score)

Критерии оценивания	Баллы
Локализация:	
переходный отдел позвоночника (затылок – C2, C7-Th1, Th11-L1, L5-S1)	3
подвижная часть позвоночника (C2-C6, L2-L4)	2
сегменты с ограниченной подвижностью (Th3-Th10)	1
неподвижные сегменты (S2-S5)	0
Боль	
есть	3
периодическая, но не механическая	2
нет	0
Характер поражения	
литическое	2
смешанное (литическое / бластическое)	1
бластическое	0
Деформация	
подвывих, смещение позвонков	4
деформация de novo (сколиоз, кифоз)	2
нормальная форма	0
Состояние тела позвонка	
компрессия более 50%	3
компрессия менее 50%	2
отсутствие компрессии позвонка с опухолевым прорастанием более 50%	1
нормальная форма и структура тела позвонка	0

Поражение задних структур	
двустороннее поражение	3
одностороннее поражение	2
норма	1

Для каждого критерия предусмотрены баллы, и в зависимости от их суммы выделяют 3 степени стабильности позвоночного столба: 0–6 баллов – механически стабильный позвоночник (хирургическое лечение не требуется); 7–12 баллов – потенциально нестабильный позвоночник (требуется комплексная оценка состояния пациента, при необходимости – проведение стабилизирующей операции на позвоночнике); 13–18 баллов – нестабильный позвоночник (показано оперативное вмешательство для восстановления стабильности позвоночника и предотвращения осложнений). Следует также отметить, что данная шкала служит вспомогательным и стандартизирующим инструментом при оценке состояния пациента, а окончательное решение принимает только врач.

Ещё одним важным фактором, определяющим тактику лечения метастазов позвоночного столба, является прогноз продолжительности жизни пациента (ППЖ) [105]. Прогнозируемая врачом продолжительность жизни пациента служит основанием для выбора той или иной тактики лечения и помогает предотвратить как чрезмерное лечение, так и, напротив, недостаточную терапию [22, 105]. Литературный обзор показал, что хирургическое лечение метастазов в позвоночнике и их осложнений оправдывает себя, если ожидаемая продолжительность жизни пациента превышает 6 недель. При этом указано, что при ППЖ 3–12 месяцев целесообразно проводить только малоинвазивные вмешательства, а при ожидаемой продолжительности жизни пациента более 12 месяцев — выполнять объёмные комбинированные операции на позвоночнике с последующей лучевой терапией [105, 115]. Нужно также сказать, что при оценке ожидаемой продолжительности жизни пациентов врачи часто систематически переоценивают её. В качестве наглядного доказательства этого можно привести исследование Chow E. и его соавторов. В нём исследователи изучили данные 739

пациентов с метастатическим поражением позвоночного столба, которые были направлены на паллиативную лучевую терапию. Перед проведением лучевой терапии ожидаемую продолжительность жизни всех этих пациентов прогнозировали 6 радиотерапевтов независимо друг от друга. Исследователи сравнили эти прогнозы с реальной продолжительностью жизни пациентов. Результаты показали, что прогнозируемая продолжительность жизни пациентов в среднем в 2,3 раза превышала фактическую [25]. Эти результаты демонстрируют необходимость использования объективных прогностических моделей в клинической практике при прогнозировании продолжительности жизни пациентов.

В настоящее время разработан ряд прогностических моделей, позволяющих прогнозировать продолжительность жизни онкологических пациентов с метастазами в костях. В их числе можно отметить алгоритм PathFx [17]. Хотя данная модель разработана для пациентов с метастазами в позвоночнике, она может применяться также у пациентов с метастазами в костях туловища и конечностей. Модель PathFx создана на основе машинного обучения и оценивает ожидаемую продолжительность жизни пациентов на основании объективных (возраст, пол, гистология первичной опухоли, статус по ECOG, наличие висцеральных и/или множественных скелетных метастазов, патологические переломы, уровень гемоглобина и лимфоцитов) и субъективных (оценка выживаемости лечащим врачом) параметров. Модель PathFx также существует в виде онлайн-калькулятора (например, pathfx.org), что облегчает её использование для практикующих врачей.

Ещё одним важным фактором, определяющим лечебную тактику, является наличие неврологического дефицита, обусловленного метастатическим поражением позвоночника. В этой связи особое значение приобретает прогнозирование вероятности восстановления двигательных функций после проведённого лечения. В ретроспективном исследовании Rades и соавт. (n = 2096) у пациентов, получавших ЛТ по поводу компрессии спинного мозга метастазами, выявили факторы, ассоциированные с восстановлением способности к

самообслуживанию (ходьбе) после лечения [87]. Многофакторный анализ выделил 5 значимых параметров, каждому присвоены баллы пропорционально влиянию (Таблица 1.5):

Таблица 1.5 - Показатели статуса самообслуживания после лучевой терапии и соответствующие баллы

Параметр	Оценка
Тип первичной опухоли	
Рак молочной железы	8
Рак предстательной железы	7
Миелома/лимфома	9
НМКРЛ	5
МКРЛ	6
Метастазы без ВПО	5
Интервал времени от постановки диагноза ЗН до метастатического сдавления спинного мозга	
≤ 15 мес	6
> 15 мес	8
Наличие висцеральных метастазов на момент проведения лучевой терапии	
Да	5
Нет	8
Двигательная функция до лучевой терапии	
Самообслуживание без посторонней помощи	10
Самообслуживание с помощью постороннего человека	9
Способность к самообслуживанию утрачено	3
Параплегия	1
Время развития двигательного дефицита до лучевой терапии	
1-7 дней	4
8-14 дней	7
> 15 дней	9

Примечание: НМКРЛ - немелкоклеточный рак лёгкого; МКРЛ - мелкоклеточный рак лёгкого; без ВПО - без выявленного первичного очага; ЗНО - злокачественные новообразования.

Суммарный балл позволяет прогнозировать вероятность восстановления способности к самообслуживанию, а также 3- и 6-месячной выживаемости после ЛТ (Таблица 1.6).

Таблица 1.6 - Корреляция баллов с исходами лечения

Суммарный балл	Пациенты с амбулаторным статусом (%)	3-месячная выживаемость (%)	6-месячная выживаемость (%)
≤28	6%	29%	6%
29–31	44%	62%	31%
32–34	70%	77%	42%
35–37	86%	84%	61%
≥38	99%	98%	93%

На основании этих данных авторы сделали выводы: пациенты с суммой <28 баллов имеют неблагоприятный функциональный исход и крайне низкую выживаемость; им рекомендуются короткие курсы ЛТ, направленные лишь на уменьшение боли, либо симптоматическая медикаментозная терапия. При 29–37 баллах целесообразно комбинированное лечение (оперативное + ЛТ), поскольку изолированная ЛТ недостаточно эффективна. У пациентов с ≥38 баллами, имеющих исходно хороший неврологический статус, лучевая терапия в качестве самостоятельного метода обеспечила оптимальный локальный контроль без необходимости операции; этой группе показана ЛТ как монотерапия.

Прогностическая шкала Tokuhashi [102], представленная в таблице 1.7, также широко используется в клинической практике. Она включает 6 факторов, суммарно до 15 баллов. Учитываются: общее состояние пациента (индекс Карновского), число метастазов в костях, число метастазов в позвоночнике, наличие висцеральных метастазов, нозологическая форма первичной опухоли, степень неврологического дефицита (Frankel). Наибольшее значение имеет нозологическая форма опухоли, которой присваивается максимальное количество баллов. Интерпретация общей суммы Tokuhashi: <8 баллов – ожидаемая продолжительность жизни ≤6 месяцев; 9–11 баллов – 6–12 месяцев; 12–15 баллов

– более 1 года. Достоверность прогноза возможна только при комплексном учёте всех критериев.

Таблица 1.7 - Прогностическая шкала Tokuhashi

1. Общее состояние больного		Баллы
Тяжелое	Индекс Karnofsky 10-40%	0
Средней степени тяжести	Индекс Karnofsky 50-70%	1
Удовлетворительное	Индекс Karnofsky 80-100%	2
2. Количество метастазов в кости		
Множественные	≥ 3	
Единичные	1-2	
Нет	0	
3. Количество метастазов в позвоночник		
Множественные	≥ 3	0
Единичные	1-2	1
Нет	0	2
4. Метастазы в висцеральные органы		
Невозможно удаление (множественные)		0
Возможно удаление (единичные)		1
нет		2
5. Нозологическая форма первичной опухоли		
Рак легкого, желудка, пищевода, мочевого пузыря		0
Остеосаркома, рак поджелудочной железы, желчного пузыря		1
Другие, метастазы из НПО*		2
Рак молочной железы, матки		3
Рак прямой кишки		4
Рак щитовидной железы, предстательной железы, почки		5
Карциноидные опухоли		5
6. Неврологический дефицит		
Нижняя параплегия	Шкала Frankel A,B	0
Парапарез	Шкала Frankel C,D	1
Нет дефицита	Шкала Frankel E	2
*-НПО - невыявленный первичный очаг		

Таким образом, вышеперечисленные критерии создают комплексную основу для принятия клинических решений. Для наглядного представления последовательности решений, основанных на критических неврологических и хирургических параметрах, разработан следующий алгоритм (Рисунок 1.4 [15]):

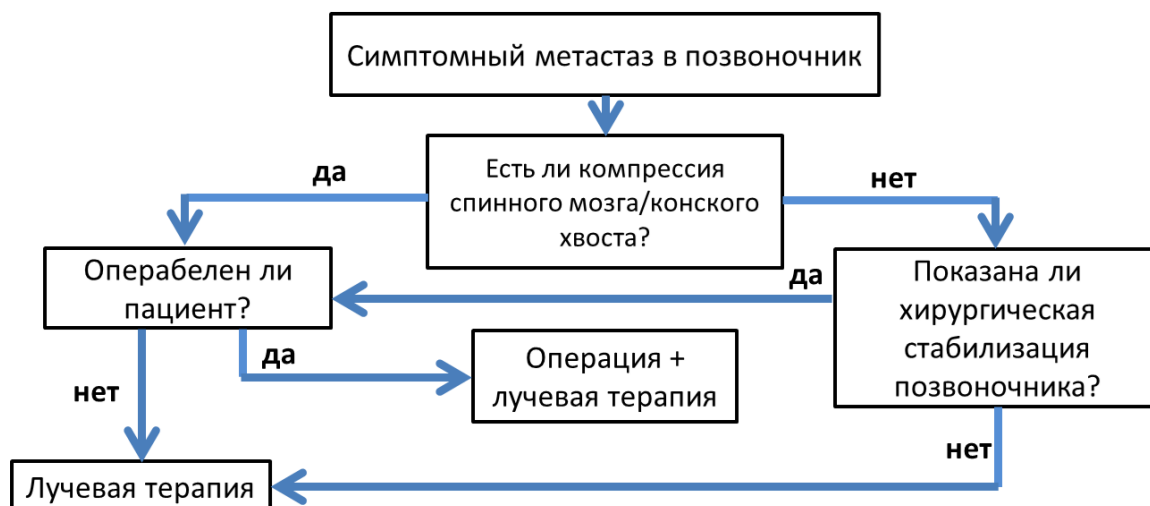


Рисунок 1.4 - Алгоритм выбора лечебной тактики при симптомных метастазах в позвоночнике

1.3 Роль лучевой терапии у больных с метастатическим поражением позвоночника

Лучевая терапия при метастатическом поражении позвоночника применяется преимущественно в паллиативных целях. Её основные задачи – уменьшить или полностью купировать болевой синдром, поддержать либо восстановить неврологические функции, предотвратить развитие патологических переломов позвоночника и обеспечить длительный локальный контроль над опухолевым процессом [10, 58, 105]. Эффективность лучевой терапии в облегчении симптомов подтверждена многочисленными исследованиями: после облучения снижение интенсивности боли отмечается у 60–80% пациентов [105], а улучшение неврологического статуса – в 10–90% случаев [19, 41, 52, 67, 88, 93] (широкий диапазон обусловлен вариабельностью гистологии опухоли, стадии

заболевания и своевременностью вмешательства). Обезболивающее действие лучевой терапии при костных метастазах доказано и богатым клиническим опытом [17, 54, 70], поэтому данный метод считается предпочтительным для лечения локализованной боли в костях [30, 54, 115]. Например, по данным Coleman R.E. (2006), у пациенток с раком молочной железы и изолированным метастатическим поражением костей скелета в 83% случаев возникала необходимость в проведении ЛТ для купирования болевого синдрома; при этом 60% из них требовалось более одного курса лечения [30].

В зависимости от объёма поражения, разовых и суммарных доз облучения, в радиотерапии костных метастазов применяются два подхода [2, 103]:

- **Классическая (конвенциональная) лучевая терапия** – использование стандартных режимов фракционирования;
- **Стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ)** – высокоточное подведение высоких доз излучения с субмиллиметровой точностью при минимальном облучении здоровых тканей.

1.3.1 Традиционная лучевая терапия при метастатическом поражении позвоночника

Исторически конвенциональные режимы ЛТ при метастазах в позвоночнике разрабатывались в условиях технических ограничений, когда применение высоких доз сдерживалось риском повреждения спинного мозга и прилежащих органов. Поэтому суммарные дозы облучения подбирались в пределах толерантности здоровых тканей, что позволяло избежать тяжёлых неврологических осложнений и поражения окружающих структур [19, 78, 88, 103]. Наиболее распространённые режимы фракционирования при конвенциональной ЛТ перечислены в таблице 1.8.

Таблица 1.8 - Различные варианты фракционирования при конвенциональной лучевой терапии позвоночника (адаптировано из Rades D. и др., 2005 [88])

Доза/Фр	Кол. фр	Общ. доза
8 Гр	1	8 Гр
10 Гр	1	10 Гр
6 Гр	2	12 Гр
8 Гр	2	16 Гр
4 Гр	5	20 Гр
5 Гр	5	25 Гр
3 Гр	10	30 Гр
2 Гр	20	40 Гр

Эффективность традиционной ЛТ напрямую зависит от радиочувствительности гистологического варианта опухоли (Таблица 1.9) [2, 58]. Лимфомы, семиномы и множественная миелома относятся к высокорadiочувствительным опухолям. Для этих нозологий рекомендовано применение классических режимов ЛТ даже при наличии выраженной компрессии спинного мозга или тяжёлого неврологического дефицита [58]. Хирургическое вмешательство в таких ситуациях, как правило, не показано ввиду высокой травматичности при сопоставимой эффективности облучения [105].

Таблица 1.9 - Прогнозируемый ответ на лучевую терапию в зависимости от гистологического типа опухоли

Исследование	Лим- фома, семи- нома, мие- лома	РМЖ	РПЖ	Сарко- ма	Мела- нома	ГИ	НМКРЛ	ПКР
Gilbert и др.	Б	Б	Н	Н	Н	Н	Н	Н
Maranzano и др.	Б	Б	Б	Н	Н	Н	Н	Н
Rades и др.	Б	П	П	П	Н	П	Н	П
Rades и др.	Б	Б	Б	Н	Н	Н	Н	Н
Katagiri и др.	Б	Б	Б	Н	Н	Н	Н	Н

Продолжение таблицы 1.9

Maranzano и др.	Б	Б	Б	Н	Н	Н	Н	Н
Rades и др.	Б	П	П	П	Н	П	Н	П

Примечание: Б — благоприятный прогноз ответа; П — промежуточный; Н — неблагоприятный. РМЖ — рак молочной железы; РПЖ — рак предстательной железы; ГИ — гастроинтестинальные опухоли; НМКРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ПКР — почечно-клеточный рак.

Основной недостаток классических схем фракционирования — недостаточная эффективность в отношении радиорезистентных новообразований (например, сарком и меланом). Даже при облучении метастазов опухолей позвоночника в максимальной толерантной дозе для спинного мозга терапевтическая эффективность лучевой терапии не превышает 20–33 %, а длительность достигнутого эффекта ограничивается 1–3 месяцами [55, 67, 88, 116]. Ключевой причиной столь скромных результатов служит недостаточность подводимой дозы радиации для радикального воздействия на метастатический очаг. Дальнейшее же повышение дозы лимитируется высоким риском повреждения прилежащих критических органов и тканей. Ещё одним фактором, влияющим на эффективность лучевой терапии, является разовая доза за фракцию. В настоящее время однократное облучение в разовой дозе 8 Гр широко применяется в паллиативной лучевой терапии. Однако результаты 25 рандомизированных исследований выявили основные недостатки данного подхода — недостаточно выраженный анальгетический эффект и высокую частоту рецидивов болевого синдрома. После облучения по данной схеме потребность в повторной лучевой терапии в связи с рецидивом болевого синдрома возникает в 2,6 раза чаще по сравнению с многофракционными режимами лечения [105].

Таким образом, гистологическая характеристика метастаза является одним из основных факторов, определяющих эффективность лучевой терапии. При лечении метастазов опухолей с высокой радиочувствительностью классическая лучевая терапия рассматривается как метод первой линии, тогда как при низкой

чувствительности опухоли более эффективными являются высокодозная лучевая терапия или хирургическое лечение.

1.3.2 Современные аспекты стереотаксической лучевой терапии при метастатическом поражении позвоночника

В последние годы в радиотерапии наблюдается переход к использованию режимов лучевой терапии с высокими значениями биологически эффективной дозы (БЭД) при лечении метастазов в позвоночнике, особенно у пациентов с олигометастатическим поражением. Данный переход стал возможен благодаря внедрению технологий, обеспечивающих высокую конформность распределения дозы, — IMRT (позволяющей резкое падение дозы на границах поля облучения) и IGRT (обеспечивающей максимальную точность облучения за счёт визуализации зон облучения в реальном времени). Эти методы послужили основой для применения режимов стереотаксической лучевой терапии, предусматривающих подведение суммарной дозы в диапазоне 16–30 Гр за 1–5 сеансов (Таблица 1.10 [2, 103]).

Таблица 1.10 - Распространенные схемы фракционирования при СЛТ метастазов в позвоночник [54]

Доза/Фр	Кол-во фр	Общая доза
16–24 Гр	1	16–24 Гр
10–12 Гр	2	20–24 Гр
9 Гр	3	27 Гр
6 Гр	5	30 Гр

Основным преимуществом стереотаксической лучевой терапии (СЛТ) является возможность преодоления радиорезистентности опухолей гистологических форм, традиционно считавшихся устойчивыми к лучевой терапии (например, почечно-клеточный рак, меланома). Результаты проведённых метаанализов показали, что СЛТ позволяет достичь локального контроля

опухолей любой гистологической формы в 85–95 % случаев [1, 41, 43, 58]. Наряду с этим стереотаксические режимы продемонстрировали высокую эффективность в купировании болевого синдрома у пациентов. Частичное или полное исчезновение боли после лучевой терапии наблюдается в 85–92 % случаев, при этом продолжительность анальгетического эффекта значительно выше, чем при использовании традиционных режимов лучевой терапии [55, 67, 74].

Результаты рандомизированных исследований II–III фазы, направленных на сравнение эффективности конвенциональных и стереотаксических режимов лучевой терапии при лечении метастазов в позвоночнике, демонстрируют превосходство стереотаксической лучевой терапии в обезболивании (Таблица 1.11).

Таблица 1.11 - Сравнительная эффективность стереотаксической и конвенциональной лучевой терапии при купировании болевого синдрома: данные рандомизированных исследований

Автор/Год исследования	Кол-во пац.	Режим фракционирования		Показатели обезболивания		р-знач.
		Стереотаксический	Традиционный	Стереотаксическая лучевая терапия	Традиционная лучевая терапия	
Ryu S. et al. 2023г [92].	339	16/1 18/1	8/1	через 3 месяца - 41,3%	через 3 месяца - 60,5%	,01
Sprave T. et al. 2018г [98].	55	24/1	3/10	через 3 месяца - 69,6%	через 3 месяца - 47,8%	,13
				через 6 месяцев - 73,7%	через 6 месяцев - 35%	,01
Sahgal A. et al. 2021г [94].	229	12/2	4/5	через 3 месяца - 64%	через 3 месяца - 48%	>,05
				полный ответ - 40%	полный ответ - 17,2%	,0002
				через 6 месяцев - 60%	через 6 месяцев - 47%	>,05
				полный ответ - 47%	полный ответ - 23%	,0036

Продолжение таблицы 1.11

Nguyen Q.N. et al. 2019г [75].	160	12/1 16/1	3/10	через 3 месяца - 72%	через 3 месяца - 49%	,03
				через 9 месяцев - 77%	через 9 месяцев - 46%	,03
Pielkenrood B.J. et al. 2021г [84].	70	18/1 10/3 7/5	8/1 4/5 3/10	через 3 месяца - 40%	через 3 месяца - 32%	,42*

* В группе SBRT рандомизировано 45 пациентов, однако пролечено всего 26. Мощность исследования оказалась недостаточной для достоверного выявления различий в эффективности обезболивающего эффекта.

Благодаря вышеперечисленным преимуществам некоторые авторы рекомендуют применять СЛТ в качестве терапии первой линии при лечении метастазов в позвоночнике [58]. Кроме того, поскольку СЛТ является амбулаторным методом лечения, она создаёт дополнительное удобство для пациентов.

СЛТ продемонстрировала свою эффективность и при проведении повторной лучевой терапии. Согласно результатам метаанализа, реиррадиация метастазов в позвоночнике в стереотаксическом режиме позволяет уменьшить болевой синдром в 65–81% случаев, тогда как при повторном облучении с классическим фракционированием данный показатель составляет лишь 58% [105].

Комбинированное применение высокодозной лучевой терапии с хирургическим вмешательством также является эффективной лечебной тактикой при метастазах в позвоночнике. Moulding с соавт. (2010) изучили результаты лечения пациентов, у которых развилась компрессия спинного мозга вследствие метастазов радиорезистентных опухолей. Этим пациентам после декомпрессивной операции на позвоночнике проводилась однофракционная стереотаксическая радиохирургия (24 Гр) в зону метастаза. После лечения 12-месячный локальный контроль составил 93,7% [73]. Аналогичные результаты были получены в более масштабном исследовании Laufer et al. (2013), где у 186 пациентов после хирургической декомпрессии использовалось однократное (24 Гр) или гипофракционное (8–10 Гр × 3) облучение. Годовой локальный контроль

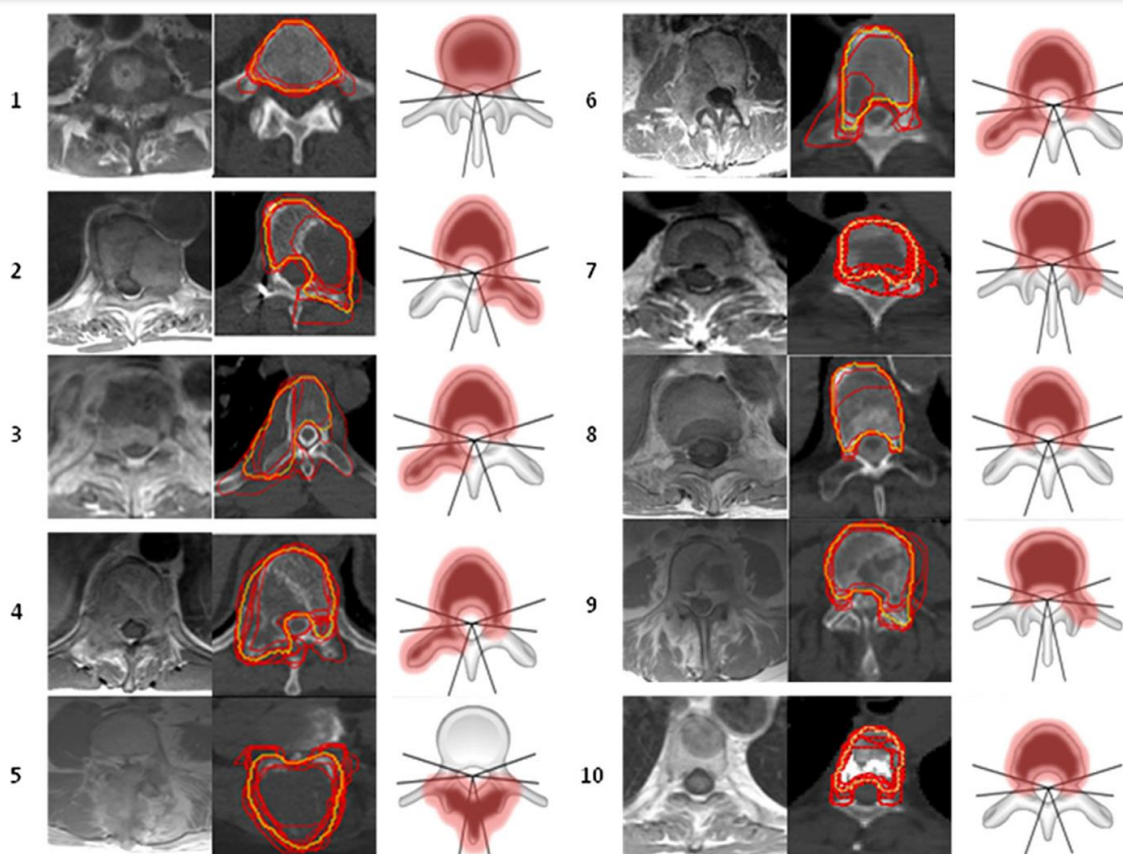
достиг 95,9% и 91% соответственно, независимо от гистологического типа опухоли и степени компрессии спинного мозга [57].

1.3.3 Объемы облучения при лучевой терапии метастазов позвоночника

Ранее, без технологий точного наведения излучения, в объём облучения при метастазах позвоночника включали поражённый позвонок и соседние позвонки (на один выше и ниже) [102]. Этот подход и сегодня применим при множественных поражениях позвоночника. Однако с внедрением IMRT и IGRT концепция планирования объёмов претерпела существенные изменения. По международным консенсусам, Gross Tumor Volume (GTV) включает весь метастатический очаг и его параспинальные мягкотканые компоненты, выявленные с помощью МРТ, КТ, ПЭТ/КТ или миелографии. Clinical Target Volume (CTV) формируется с отступом от GTV и охватывает зоны потенциального микрометастатического распространения, включая прилегающие непоражённые сегменты позвонков, поскольку они могут содержать субклинические метастазы и стать источником локального рецидива [24, 32, 90].

Рекомендуемые консенсусные объёмы CTV представлены на рисунке 1.5.

Как видно из рисунка 1.5, при облучении различных отделов позвоночника в поле неизбежно попадают спинной мозг и/или конский хвост. Спинной мозг, являясь сегментарным органом, при радиационном повреждении любого сегмента может полностью утратить функции ниже уровня поражения [32]. Поэтому основное требование при стереотаксическом облучении метастазов позвоночника – не превышать толерантную дозу на спинной мозг; охват клинического объёма мишени (CTV) является вторичной целью [79].



Красным цветом обозначены индивидуальные контуры, оранжевым — согласованные контуры [32]

Рисунок 1.5 - Консенсусные клинические целевые объёмы для стереотаксической радиохирургии позвоночника (ISRC Consortium)

Ещё одно возможное осложнение СЛТ – отсроченный перелом облучённого позвонка, который может вызвать стойкий болевой синдром и неврологические нарушения. В связи с этим применение стереотаксических методик требует строгого соблюдения протоколов лечения: любое отклонение от установленных критериев способно существенно повысить риск постлучевых осложнений [79].

Ключевые требования для проведения СЛТ/СРХ позвоночника включают:

- обязательное выполнение МРТ позвоночника для уточнения границ спинного мозга и метастатического очага [22, 87, 105].
- минимальное расстояние между краем опухоли и спинным мозгом не менее 2–5 мм [58, 65].

- не рекомендуется одновременное проведение СЛТ/СРХ более чем на двух смежных позвонках [65].

Даже при соблюдении всех перечисленных правил вероятность компрессионных переломов позвонков достигает 14% [105]. Основные рекомендации ASTRO (2017) по отбору пациентов для стереотаксической лучевой терапии позвоночных метастазов представлены в таблице 1.12 [64].

Таблица 1.12 - Рекомендации ASTRO (2017) по отбору пациентов для стереотаксической лучевой терапии позвоночных метастазов [64]

	Критерии включения	Критерии исключения
Рентгенологические характеристики	Метастазы в позвоночнике/параспинальной области по данным МРТ	Невозможность выполнения МРТ позвоночника.
	поражение ≤ 2 смежных или ≤ 3 несмежных сегментов.	Эпидуральная компрессия спинного мозга или конского хвоста.
		Компрессия позвоночного канала $> 25\%$
		Выраженная нестабильность позвоночника (SINS > 12), требующая хирургической стабилизации
		Расположение опухоли в пределах 5 мм от спинного мозга или конского хвоста
Пациент	Возраст ≥ 18 лет	Заболевание соединительной ткани в активной стадии.
	Karnofsky $\geq 40-50$	Стремительно ухудшающийся или прогрессирующий неврологический дефицит.
	неоперабельный статус	Невозможность лежать ровно на столе во время лучевой терапии.
		Ожидаемая продолжительность жизни пациента < 3 месяцев.

Продолжение таблицы 1.12

	Критерии включения	Критерии исключения
Опухоль	Гистологически подтвержденная злокачественная опухоль	Высоко радиочувствительные новообразования (семинома, лимфома)
	Олигометастатическое заболевание или метастатический процесс только в костях.	Множественные метастазы (>3–5 очагов) без системного контроля заболевания
Предыдущее лечение	Предыдущая дистанционная лучевая терапия на этой же зоне в общей дозе <45 Гр	Предшествующая лучевая терапия на ту же зону (особенно при дозах > 30 Гр)
	Операция на этом уровне позвоночника, которая не привела к уменьшению симптомов	Системная радионуклидная терапия в течение 30 дней перед СЛТ
	Наличие резидуальной метастатической опухоли после операции	Дистанционная ЛТ в течение 90 дней перед СЛТ Планируемая химиотерапия в течение 30 дней после СЛТ

В 2017 году Международное общество стереотаксической радиохирургии (ISRS) опубликовало сходные рекомендации по отбору пациентов для первичной и повторной СЛТ/СРХ позвоночника (Таблица 1.13 [53, 74]).

Таблица 1.13 - Рекомендации ISRS (2017) по отбору пациентов для СЛТ/СРХ опухолей позвоночника [53, 74]

Критерии включения	Критерии исключения
Олигометастазы в позвоночнике	Ожидаемая продолжительность жизни пациента <3 месяцев
Метастазы радиорезистентных опухолей	Механически нестабильный

Продолжение таблицы 1.13

Критерии включения	Критерии исключения
(ПКР, меланома, саркома)	позвоночник по шкале SINS
Пациенты с параспинальными метастазами, прилежащими к позвоночнику	> 3 смежных участков, подлежащих лечению за один сеанс
После традиционной дистанционной лучевой терапии - на основе решения консилиума *	Сдавление спинного мозга или синдром конского хвоста
После СЛТ позвоночника- на основе решения консилиума *	

SINS = spinal instability neoplastic score. * при повторной лучевой терапии решение принимается междисциплинарным врачебным консилиумом

Как видно из приведённых критериев отбора, не все пациенты с метастазами в позвоночник являются кандидатами для СЛТ. Таким образом формируется группа больных, у которых современные стандарты лечения исключают использование данного метода. В подобной клинической ситуации перед радиотерапевтом встаёт дилемма: применять традиционное фракционирование, заведомо обладающее ограниченной эффективностью в плане длительного контроля (особенно при радиорезистентных опухолях), либо прибегать к альтернативным режимам облучения.

1.3.4 Симультанно интегрированный буст (SIB) в радиотерапии метастазов позвоночника: эффективность, безопасность и перспективы дозозависимого подхода

Одним из перспективных способов повышения эффективности лучевой терапии костных метастазов при невозможности применения СЛТ может стать облучение с применением симультанно интегрированного буста (SIB). При данном подходе в ходе одного сеанса разные участки мишени получают разные дозы: область явного метастатического поражения (high-risk зона) облучается повышенной дозой, тогда как зона потенциального микроскопического распространения (low-risk зона) получает стандартную или пониженную дозу.

Подобный дозиметрический подход потенциально обеспечивает более пролонгированный анальгетический эффект и увеличивает безрецидивный период за счёт подавления макроскопического опухолевого очага высокими дозами. Одновременно соблюдение толерантных доз в остальной зоне облучения снижает лучевую нагрузку на критически важные структуры (спинной мозг, пищевод) и уменьшает риск патологического перелома облученного позвонка и других серьёзных осложнений.

Работа Mizumoto и соавт. (2011) показала, что наличие мягкотканного компонента метастаза – один из ключевых факторов эффективности ЛТ при поражении позвоночника. В анализе 603 пациентов, получавших облучение, 1-летний локальный контроль составил 86% при метастазах, ограниченных костными структурами, и лишь 46% при очагах с экстраоссальным мягкотканым компонентом [71]. В этом контексте повышение дозы на зону макроочага посредством SIB выглядит обоснованным.

Экспериментальные данные подтверждают дозозависимые механизмы гибели опухолевых клеток при облучении. Ещё в 1970-х годах было показано, что порядка 10% клоногенных клеток в опухолевой массе находятся в состоянии гипоксии. При таких условиях наблюдаются следующие закономерности в зависимости от разовой дозы облучения: при дозах 1–5 Гр преобладает прямая гибель оксигенированных опухолевых клеток; при 5–12 Гр происходит прямая гибель гипоксических клеток; при >10–12 Гр отмечается непрямая гибель как оксигенированных, так и гипоксических клеток вследствие радиационного повреждения сосудов опухоли [96]. Кроме того, при высокодозовом облучении основным фактором, определяющим гибель опухолевых клеток, становится именно величина разовой дозы, а не суммарная доза [2, 96]. Повышение разовой дозы активирует дополнительные механизмы гибели клеток: помимо непосредственного повреждения ДНК, дозы >6 Гр вызывают в опухолевом микроокружении усиленную миграцию и инфильтрацию CD8⁺ Т-лимфоцитов – ключевых эффекторных клеток противоопухолевого иммунитета. Таким образом, увеличение разовой дозы не только усиливает локальный цитотоксический

эффект радиации, но и стимулирует системный иммунный ответ, что в совокупности повышает общую эффективность лучевой терапии [2, 8, 18].

Dewan и соавт. в доклинических моделях продемонстрировали, что гипофракционированное облучение (например, 20 Гр $\times$ 1 фр., 8 Гр $\times$ 3 фр., 6 Гр $\times$ 5 фр.) способно синергировать с иммунотерапией на основе анти-CTLA-4 антител, индуцируя абскопальный эффект в необлучённых опухолях за счёт системного противоопухолевого иммунного ответа [2, 34].

Немногочисленные клинические исследования по использованию SIB при метастазах позвоночника также демонстрируют обнадеживающие результаты. В одном из первых исследований (Lubgan и соавт., 2014) 33 пациента получали облучение по схеме 32 Гр за 12 фракций с интегрированным бустом до 42 Гр за те же фракции. Результаты продемонстрировали высокий уровень локального контроля: 2-летний локальный контроль составил 93% (как через 24, так и через 48 месяцев наблюдения). При этом профиль токсичности после лучевой терапии соответствовал таковому при стандартных режимах дистанционной лучевой терапии: эзофагит 2-й степени наблюдался у 3 (9%) пациентов, у 1 (3%) пациента через 4 месяца был отмечен патологический перелом позвонка L4 [62]. К сожалению, в исследовании не освещено влияние данного режима лучевой терапии на купирование болевого синдрома.

В 2022 году были опубликованы результаты ещё одного исследования по применению SIB при лучевой терапии метастазов в позвоночнике [85]. Ретроспективное исследование, проведённое Potkrajcic с соавт., было посвящено оценке результатов режима облучения позвоночника в дозе 3 Гр за 10 фракций с дополнительным интегрированным бустом на область макроскопической опухоли — разовая доза 4 Гр, суммарная доза 40 Гр. Обезболивающий эффект был достигнут у 69,2% пациентов. Однолетний локальный контроль составил $90,0 \pm 6,7$ %, локальная безрецидивная выживаемость — $33,3 \pm 11,6$ %. Острая токсичность 1-й степени (тошнота, эритема, эзофагит) наблюдалась у 36% пациентов.

Оценке эффективности подобного подхода посвящено ещё одно интересное проспективное исследование II фазы, результаты которого были опубликованы в 2021 году М. Guckenberger с соавт. В данном исследовании пациенты с симптоматическими метастазами в костях были разделены на 2 группы для лечения в зависимости от прогнозируемой продолжительности жизни. Пациентам с благоприятным прогнозом выживаемости проводилась лучевая терапия в режиме 3 Гр за 10 фракций с дополнительным SIB на область метастаза в разовой дозе 4,85 Гр. Пациентам со средним прогнозом выживаемости — лучевая терапия по 4 Гр за 5 фракций (СД 20 Гр) и SIB по 7 Гр (СД 35 Гр). Обезболивающий эффект был достигнут у 82 % пациентов независимо от режима облучения и сохранялся в течение 12 месяцев. Что касается осложнений, то у 1 пациента наблюдалась индукция кожи I степени, у 14 % пациентов отмечена прогрессия ранее существовавших патологических переломов позвонков, а у 21 % пациентов возникли новые переломы в зоне облучения [45].

Следует также отметить, что ни в одном из указанных исследований не было зарегистрировано случаев радиационно-индуцированной миелопатии, плексопатии либо токсичности 4-й степени и выше.

Кроме того, в настоящее время проводится проспективное исследование по изучению результатов лечения пациентов с метастазами в позвоночнике с использованием следующих четырёх режимов лучевой терапии [98]: а) 10 фракций по 3 Гр + SIB по 4 Гр на макроочаг и режим без SIB; б) 5 фракций по 4 Гр + SIB по 6 Гр на макроочаг и режим без SIB.

Таким образом, прогресс в технологиях лучевой терапии открывает возможности для внедрения новых подходов, таких как SIB. Теоретически применение режима SIB позволяет подводить высокую дозу облучения к макроскопическому опухолевому очагу без превышения толерантных доз в окружающих здоровых тканях. Подобные режимы могут иметь особое значение в тех случаях, когда применение стереотаксической лучевой терапии ограничено по клиническим или техническим причинам. Предполагается, что SIB может обеспечить более выраженный и пролонгированный терапевтический эффект за

счёт дозозависимого подавления опухолевого роста и возможной активации иммунных механизмов. В условиях радиорезистентных опухолей и наличия мягкотканых компонентов метастазов потенциал SIB требует дальнейшего изучения – как возможная альтернатива или дополнение к существующим стратегиям. Следовательно, применение SIB представляется перспективным направлением, нуждающимся в углублённой клинической валидации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Проведено когортное нерандомизированное исследование, в котором анализировались результаты лечения пациентов с симптомными метастазами в позвоночник, получавших паллиативную дистанционную лучевую терапию в двух режимах: 25 Гр за 5 фракций без буста и 25 Гр за 5 фракций с симультанным интегрированным бустом (SIB) до 30–35 Гр на очаг поражения. Рисунок 2.1 иллюстрирует схему дизайна данного исследования.

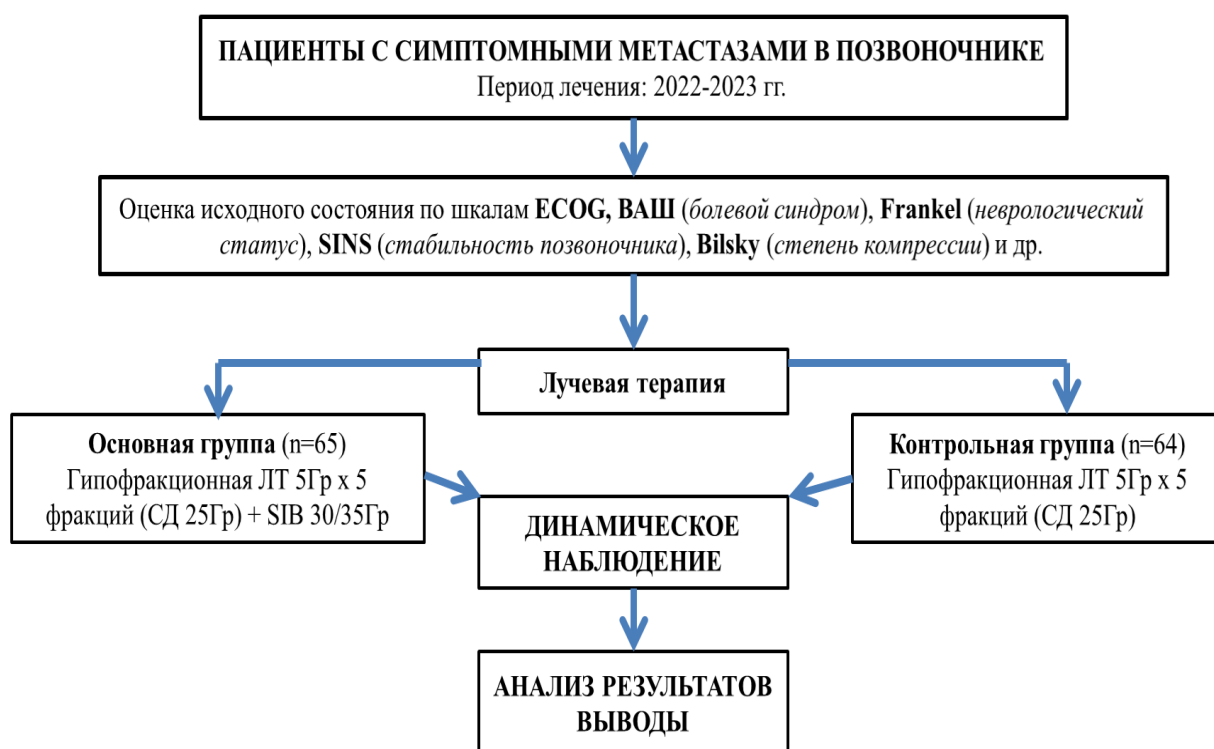


Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

Для объективности сравнения группы пациентов сопоставлялись по ключевым характеристикам: гистологическому типу опухоли, цели лучевой терапии (самостоятельное лечение или адъювантное послеоперационное), суммарной очаговой дозе облучения, наличию мягкотканного компонента опухоли и неврологических осложнений.

Первичной конечной точкой исследования стало снижение интенсивности боли в поражённом отделе позвоночника на ≥ 2 балла по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) после проведения лучевой терапии. Оценка достигнутого уровня боли выполнялась через 3, 6 и 12 месяцев после завершения лечения.

Вторичные конечные точки включали следующие показатели:

- оценку лучевых реакций (в срок ≤ 3 месяцев после лечения);
- оценку поздних осложнений (в срок ≥ 3 месяцев после лечения);
- динамику неврологического статуса;
- общую выживаемость;
- локальный контроль заболевания в течение одного года.

При расчёте объёма выборки для проверки статистической гипотезы было определено, что для достоверного выявления различий частоты анальгезирующего эффекта между основной и контрольной группами более чем на 25% необходимо включить в каждую группу по 46 пациентов. Мощность исследования принята равной 80%, уровень значимости $\alpha = 5\%$. Мощность исследования (80%) и уровень значимости ($\alpha=5\%$) были определены исходя из предположения, что частота ответа в контрольной группе составляет $\leq 60\%$ (согласно данным литературы [26-28, 43]), а в основной группе — 85%.

Критериями включения в исследование являлись следующие положения:

1. Гистологически подтверждённое злокачественное новообразование с метастатическим поражением позвоночника.
2. Наличие показаний к лучевой терапии, в том числе:
 - болевой синдром;
 - неврологический дефицит;
 - угроза патологического перелома позвоночника;
 - необходимость стабилизации опухолевого роста в поражённом сегменте позвоночника.

Критериями исключения из исследования являлись следующие состояния:

1. Ранее проведённая лучевая терапия на зону метастаза (менее чем за 3 месяца до включения в исследование).
2. Общее состояние по шкале ECOG > 3 (низкий соматический статус).
3. Быстро прогрессирующий неврологический дефицит, требующий экстренного нейрохирургического вмешательства.
4. Метастазы опухолей, высокочувствительных к лучевой терапии (лимфомы, саркомы, мелкоклеточный рак).
5. Невозможность проведения адекватной иммобилизации пациента во время сеанса облучения в связи с:
 - некупируемым болевым синдромом;
 - произвольными мышечными подёргиваниями (например, при выраженных неврологических нарушениях).

2.2 Сбор информации

В исследование включены данные 129 пациентов, получавших паллиативную обезболивающую лучевую терапию метастазов в позвоночнике в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2022–2023 гг. У всех участников диагноз злокачественной опухоли был подтверждён гистологически. Метастатическое поражение позвоночника перед началом лечения верифицировано на основании клинико-инструментальных данных (у части пациентов – дополнительно с помощью биопсии). В анализ включены только те пациенты, которые соблюдали регулярный график контрольных обследований на протяжении всего периода наблюдения. Все участники дали письменное информированное согласие на использование их клинических данных.

После завершения курса лучевой терапии проводилось динамическое наблюдение: контрольные осмотры каждые 3 месяца в течение минимум одного

года, с выполнением при необходимости диагностических исследований. Всем пациентам рекомендовано не реже одного раза в 3 месяца в первый год после лечения проходить контрольное визуализирующее обследование облучённой области (МРТ или КТ позвоночника) для оценки местного статуса.

Тактика диагностического обследования до лечения.

Все включённые в исследование пациенты прошли комплексное клинико-инструментальное обследование перед началом лучевой терапии, проводимое по алгоритмам, соответствующим актуальным международным клиническим рекомендациям. При наличии технической возможности выполняли МРТ всего позвоночника. Если проведение МРТ было противопоказано (наличие металлических имплантатов, кардиостимулятора, клаустрофобия и др.), для оценки мягкотканного компонента опухоли и степени сужения позвоночного канала использовали данные КТ и/или ПЭТ/КТ.

Показания к лучевой терапии и выбор оптимального режима лечения определялись на консилиуме мультидисциплинарной команды, в которую входили врач-радиотерапевт, невролог, вертебролог (нейрохирург) и врач лучевой диагностики. До начала облучения проводилась оценка общего состояния пациента и сбор анамнестических данных (жалобы, история заболевания), а также объективное обследование.

Метастазы в позвоночник считались неосложненными при наличии следующих критериев [107]:

1. Болевой синдром;
2. Отсутствие угрозы или наличия патологического перелома высокой степени;
3. Отсутствие выраженной компрессии спинного мозга или конского хвоста.

Для объективной оценки соматического статуса, функциональной активности и качества жизни пациентов применялись шкалы Eastern Cooperative

Oncology Group (ECOG) и Карновского (Karnofsky Performance Status). Оценка по шкале ECOG и соответствующее описание состояния представлены в таблице 2.1, а шкала Карновского — в таблице 2.2.

Таблица 2.1 - Шкала ECOG

Оценка	Описание статуса
0	Полностью активен, выполняет все виды деятельности без ограничений.
1	Ограничен в тяжелой физической активности, но сохраняет способность к легкой работе.
2	Амбулаторный режим: самообслуживание сохранено, но не способен работать. >50% времени бодрствования проводит активно.
3	Ограниченное самообслуживание. >50% времени бодрствования проводит в постели/кресле.
4	Полная инвалидизация: не способен к самообслуживанию, прикован к постели.
5	Летальный исход.

Таблица 2.2 - Шкала амбулаторной активности Карновского

%	Описание активности
100	Нет жалоб, полная активность. Медицинская помощь не требуется.
90	Незначительные симптомы, обычная активность сохранена.
80	Умеренные симптомы, активность требует усилий.
70	Способен к самообслуживанию, но не может работать. Требуется периодическая помощь.
60	Частичное самообслуживание, регулярная медицинская помощь.
50	Ограниченное самообслуживание, постоянный уход.
40	Инвалидизация: требуется специализированная помощь.
30	Тяжелое состояние: госпитализация, постельный режим.
20	Критическое состояние: активная поддерживающая терапия.
10	Терминальная стадия: умирающий пациент.
0	Летальный исход.

Неврологический статус пациентов оценивался по модифицированной шкале H.L. Frankel, включающей пять степеней: от уровня Е (норма) до уровня А

(полный паралич) (см Таблицу 1.2, Глава 1). Интенсивность болевого синдрома определялась с помощью шкалы R.G. Watkins (объективная оценка на основе количества и типа принимаемых анальгетиков), (Таблица 2.3) и визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ). В соответствии с общепринятой градацией: боль в 1–3 балла по ВАШ расценивалась как незначительная, 4–6 баллов — умеренная, 7–10 баллов — сильная.

Таблица 2.3 - Шкала оценки болевого синдрома (R.G. Watkins)

Балл	Описание
0	Боль отсутствует.
1	Минимальная боль, не требующая приема анальгетиков, не нарушающая сон.
2	Умеренная непостоянная боль; купируется ненаркотическими анальгетиками.
3	Слабые постоянные или сильные непостоянные боли; требуется регулярный прием анальгетиков (включая наркотические); возможны нарушения сна с периодическим облегчением.
4	Постоянные сильные боли с постоянным приемом наркотических анальгетиков, с минимальными периодами облегчения или без них

Для оценки структурных изменений позвоночника и их влияния на неврологический статус использовались следующие шкалы:

- **Шкала SINS (Spine Instability Neoplastic Score)** (Таблица 1.4, Глава 1): Применялась для оценки нестабильности позвоночного столба на основании данных рентгенографии или КТ.
- **Шкала Bilsky (ESCC – Epidural Spinal Cord Compression, рисунок 1.2, Глава 1):** Использовалась для определения степени эпидуральной компрессии спинного мозга по данным МРТ.

После завершения лучевой терапии сведения о состоянии пациентов собирались как при последующих амбулаторных визитах, так и посредством телефонного опроса. Как отмечалось выше, пациентам рекомендовано регулярное

контрольное рентгенологическое обследование зоны облучения (МРТ или КТ позвоночника) не реже 1 раза в 3 месяца в течение первого года наблюдения.

В рамках данного исследования анализировались результаты проведённой лучевой терапии, включающие:

- функциональные показатели (изменение интенсивности болевого синдрома и неврологического статуса по сравнению с исходными данными);
- результаты контрольных лучевых методов диагностики (МРТ, КТ, ПЭТ/КТ, ОФЭКТ, сцинтиграфия) в динамике;
- возникшие лучевые и нелучевые осложнения;
- частоту местных рецидивов заболевания;
- летальность (общую выживаемость пациентов).

Для оценки уменьшения размеров опухолевых очагов использовали критерии RECIST 1.1 и протоколы MDA (The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Таблица 2.4, [48]).

Таблица 2.4 - Рентгенологические критерии оценки эффективности терапии

Категория ответа	Диагностические критерии
Полный ответ	• Полное замещение всех литических очагов склеротической тканью (по данным КТ или рентгенографии). • Отсутствие патологических «горячих» очагов на сцинтиграфии, КТ или МРТ. • Нормализация ранее выявленных остеобластических очагов (по данным КТ или рентгенографии).
Частичный ответ	• Появление склеротического ободка вокруг литических очагов с их частичным заполнением или склерозированием. • Склерозирование ранее не выявленных поражений костей при рентгенографии или КТ. • Уменьшение размеров или метаболической активности метастатических очагов по данным МРТ, КТ или сцинтиграфии.
Прогрессирование заболевания	• Увеличение размеров или активности костных метастазов по данным КТ, МРТ или сцинтиграфии. • Появление новых очаговых поражений в костной ткани.

Острая и подострая лучевая токсичность оценивалась по международной градации CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, версия 5.0). **Общая выживаемость (ОВ)** определялась как период от даты завершения лучевой терапии до даты последнего контакта с пациентом или его смерти. **Локальный контроль** (выживаемость без локального прогрессирования) — как промежуток времени от окончания лучевой терапии до выявления локального рецидива опухоли либо до даты последнего наблюдения при отсутствии прогрессирования.

Обезболивающий эффект лучевой терапии оценивался в соответствии с критериями International Bone Metastases Consensus Working Party (IBMCWP) [27]. Категории ответа и соответствующие им критерии представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 - Критерии оценки обезболивающего эффекта лучевой терапии

Категория ответа	Описание критериев
Полный ответ	• Снижение интенсивности боли до 0 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). • Отсутствие увеличения дозы анальгетиков (в пересчёте на эквивалент суточной дозы морфина).
Частичный ответ	Уменьшение боли на ≥ 2 балла по ВАШ без повышения дозы анальгетиков; или снижение потребления анальгетиков на $\geq 25\%$ от исходного уровня без усиления болевого синдрома.
Прогрессирование болевого синдрома	Увеличение интенсивности боли на ≥ 2 балла по ВАШ в зоне облучения (на фоне стабильной дозы анальгетиков); или повышение дозы анальгетиков на $\geq 25\%$ от исходного уровня без снижения интенсивности боли.

2.3 Тактика предлучевой подготовки

После консультации с пациентом и принятия решения о проведении лучевой терапии выполнялась поэтапная технологическая подготовка, предшествующая самому лечению. Все стадии – топометрическая подготовка,

контурирование объёмов и проведение облучения – во всех группах пациентов осуществлялись по единым стандартным принципам, изложенным ниже.

Топометрическая подготовка

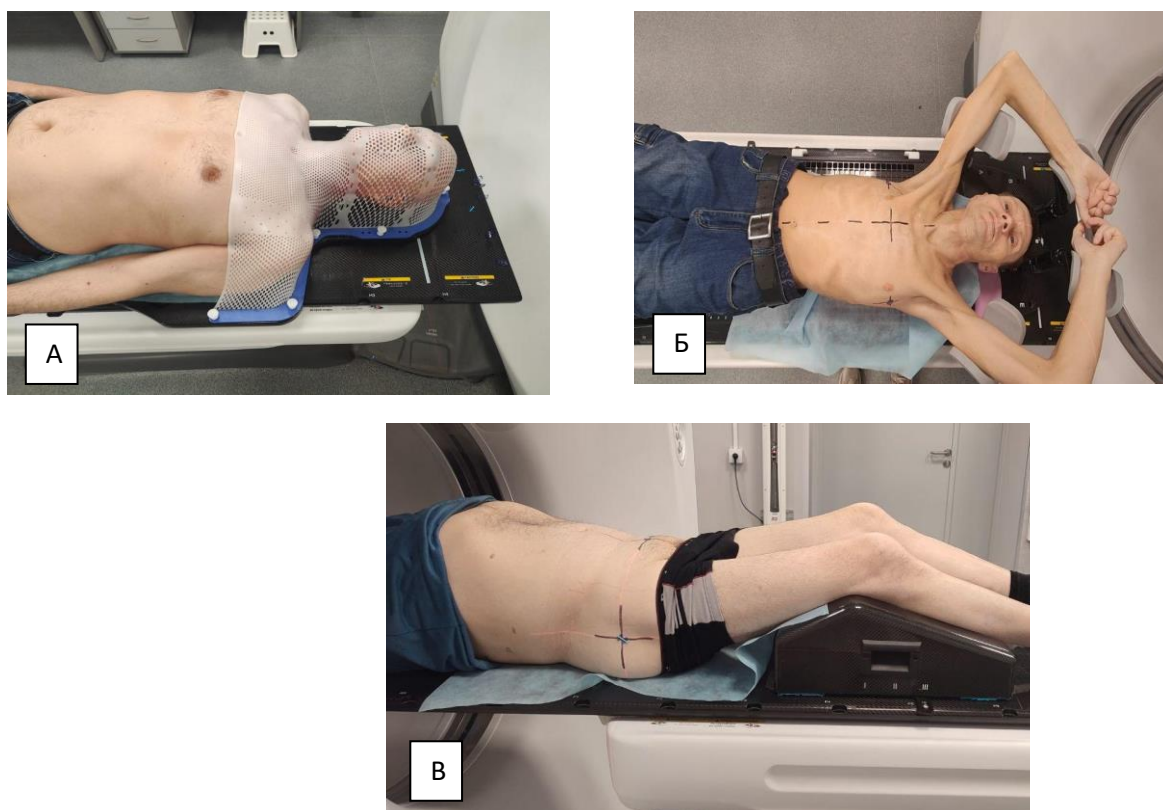
Топометрическая подготовка (получение томографических изображений для планирования облучения) проводилась на специализированном компьютерном томографе GE LightSpeed RT16. Разметка анатомических ориентиров (позвонков) выполнялась, как правило, в положении пациента лёжа на спине. Для обеспечения точной и воспроизводимой укладки, а также минимизации произвольных движений пациента во время сеансов облучения применяли специальные фиксирующие устройства (идентичном столу линейного ускорителя):

- при облучении шейных и/или верхнегрудных позвонков (уровень Th3 и выше) использовали термопластическую маску – сетчатое термопластическое устройство, размягчаемое в тёплой воде. Маска накладывалась на лицо, шею и плечи пациента и при остывании затвердевала, надёжно фиксируя голову и верхнюю часть туловища (Рисунок 2.2А);

- при облучении среднегрудных и нижнегрудных отделов позвоночника применяли специальное позиционирующее устройство для тела (позиборд) и подколенные валики. Позиборд представляет собой жёсткую пластиковую панель с регулируемыми упорами для рук, обеспечивающую стабильное и воспроизводимое положение пациента на спине (Рисунок 2.2Б);

- при облучении поясничных и крестцовых позвонков использовали комбинацию подколенного валика и фиксирующего упора для стоп, позволяющую поддерживать комфортное согнутое положение ног (Рисунок 2.2В).

Минимальный объём томографического сканирования включал поражённый метастазом позвонок и по одному смежному позвонку выше и ниже него. Сканирование осуществлялось с толщиной среза и шагом не более 3 мм.



А) термопластическая маска; Б) позиборд; В) подколенный валик

Рисунок 2.2 – Типы фиксации при предлучевой топометрической подготовке и проведении лучевой терапии метастазов в позвоночнике

Полученные КТ-изображения импортировались в систему трёхмерного планирования Eclipse v16.0 (Varian Medical Systems, США). Для более точной визуализации мишени облучения и критических структур выполнялось совмещение (fusion) топометрических КТ-данных с диагностическими изображениями МРТ и/или ПЭТ–КТ соответствующей области. Далее проводилось детальное оконтуривание объёмов – как целевых (мишеней), так и критически важных для ограничения дозы органов.

2.4 Определение целевых объёмов

Методика лучевой терапии метастазов рака позвоночника предусматривала облучение не только участков с визуализируемыми метастатическими очагами, но

и всей анатомической области их локализации. Такой подход обусловлен ограниченной чувствительностью существующих методов визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ) в выявлении микроскопического распространения опухоли за пределы видимых очагов.

При планировании облучения использовались следующие стандартизированные определения объёмов мишени:

- **GTV (Gross Tumor Volume, макроскопический объём опухоли)** – все видимые (визуализируемые) опухолевые ткани в зоне поражения по данным КТ, МРТ или ПЭТ/КТ, включая эпидуральный компонент и паравертебральное распространение.

- **CTV (Clinical Target Volume, клинический целевой объём)** – область, включающая GTV, зоны отёка или склероза вокруг очага, а также предполагаемые зоны субклинического опухолевого распространения. Если имелся мягкотканый компонент опухоли, выходящий за пределы поражённого позвонка, к CTV добавлялся запас (отступ) 3–5 мм во всех направлениях (за исключением прилегающих критических структур – например, смежных костей или мышц – при отсутствии в них признаков инвазии).

- **PTV (Planned Target Volume, планируемый целевой объём)** – объём для облучения, формируемый из CTV с учётом погрешностей укладки пациента. В контрольной группе PTV получали путём равномерного добавления к CTV отступа 5 мм во всех направлениях (учитывая возможные неточности позиционирования) при условии отступа не менее 3 мм от поверхности кожи.

При планировании облучения в роли органов риска рассматривались все здоровые органы и структуры, расположенные вблизи мишени. Контурирование спинного мозга – органа риска, неизбежно попадающего в зону облучения – выполнялось в планирующей системе преимущественно на основе МРТ, совмещённой с КТ топометрии, что позволяло точно определить анатомические границы спинного мозга. В случаях, когда МРТ было недоступно, спинной мозг контурировали по КТ, но только при условии достаточного разрешения изображения для чёткой визуализации дурального мешка. Если же качество КТ-

визуализации не обеспечивало чёткого отображения спинного мозга, вместо него контурировали весь спинномозговой канал, и все дозовые ограничения, предусмотренные для спинного мозга, применяли к этому объёму. При использовании методики SIB вокруг контура спинного мозга дополнительно создавался объем PRV (Planning Organ at Risk Volume) – защитная зона для учёта возможных погрешностей позиционирования. PRV формировался как циркулярный отступ 3 мм от контура спинного мозга; дозовые ограничения на спинной мозг применялись именно по объёму PRV.

Режим облучения в контрольной группе предусматривал проведение облучения всего поражённого отдела позвоночника в разовой дозе 5 Гр до суммарной дозы 25 Гр. Доза распределялась равномерно по всему PTV, охватывая как макроскопический объём метастаза, так и прилежащие мягкотканые компоненты, патологически изменённые зоны и условно неизменённые участки позвонка.

Режим облучения в основной группе помимо стандартного облучения в суммарной дозе 25 Гр за 5 фракций на весь PTV предусматривал повышение суммарной дозы непосредственно на макроскопический опухолевый очаг (GTV с отступом 3 мм) до 30–35 Гр за счёт применения SIB. Таким образом, в зоне наибольшего опухолевого поражения разовая доза увеличивалась до 6-7 Гр без увеличения общей продолжительности курса лечения.

2.4.1 Объём лучевой терапии после хирургического лечения метастатических солидных опухолей позвоночника

Объём лучевой терапии после оперативного вмешательства, по аналогии с облучением интактных (неоперированных) метастазов, включал поражённые костные структуры и прилежающие к ним участки здоровых тканей. При этом дополнительно учитывались степень предоперационного распространения опухоли и анатомические изменения, возникшие в области вмешательства [15, 42, 68].

Определение объёмов облучения осуществлялось в соответствии с рекомендациями **International Spine Radiosurgery Consortium (ISRC)** (Глава 1, Рисунок 1.5). В послеоперационном случае контуры мишени формировались следующим образом:

- **GTV (послеоперационный)** – остаточная опухолевая ткань, включая эпидуральный компонент и параспинальные мягкотканые структуры при их наличии.
- **CTV (послеоперационный)** – включает GTV, а также послеоперационное ложе и прилегающие анатомические зоны, потенциально вовлечённые в патологический процесс. В CTV не включались хирургические фиксирующие элементы (металлоконструкции), если они присутствуют в зоне облучения.
- **PTV (послеоперационный, контрольная группа)** – формировался добавлением к CTV отступа 5 мм во всех направлениях, а также с учётом отступа 3 мм от поверхности кожи.

PTV-буст (послеоперационный, основная группа) – дополнительный планируемый объём для буста, получаемый добавлением циркулярного отступа 3 мм от GTV (послеоперационного).

Пример формирования объёмов облучения в оперированном позвонке представлен на рисунке 2.3.



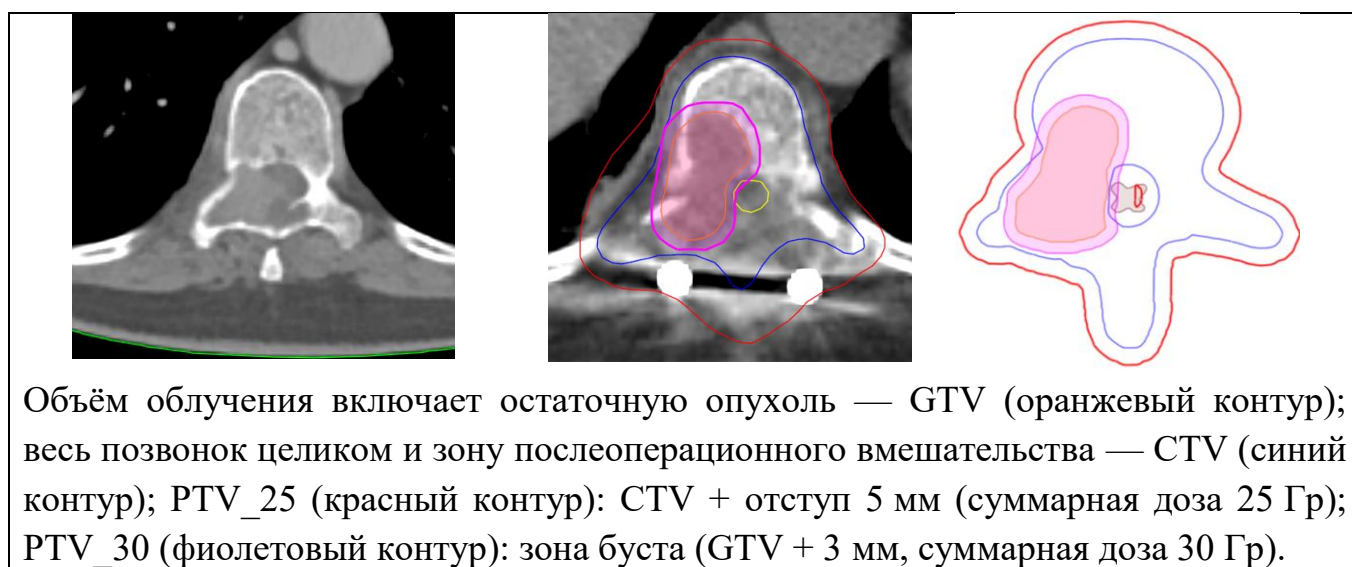
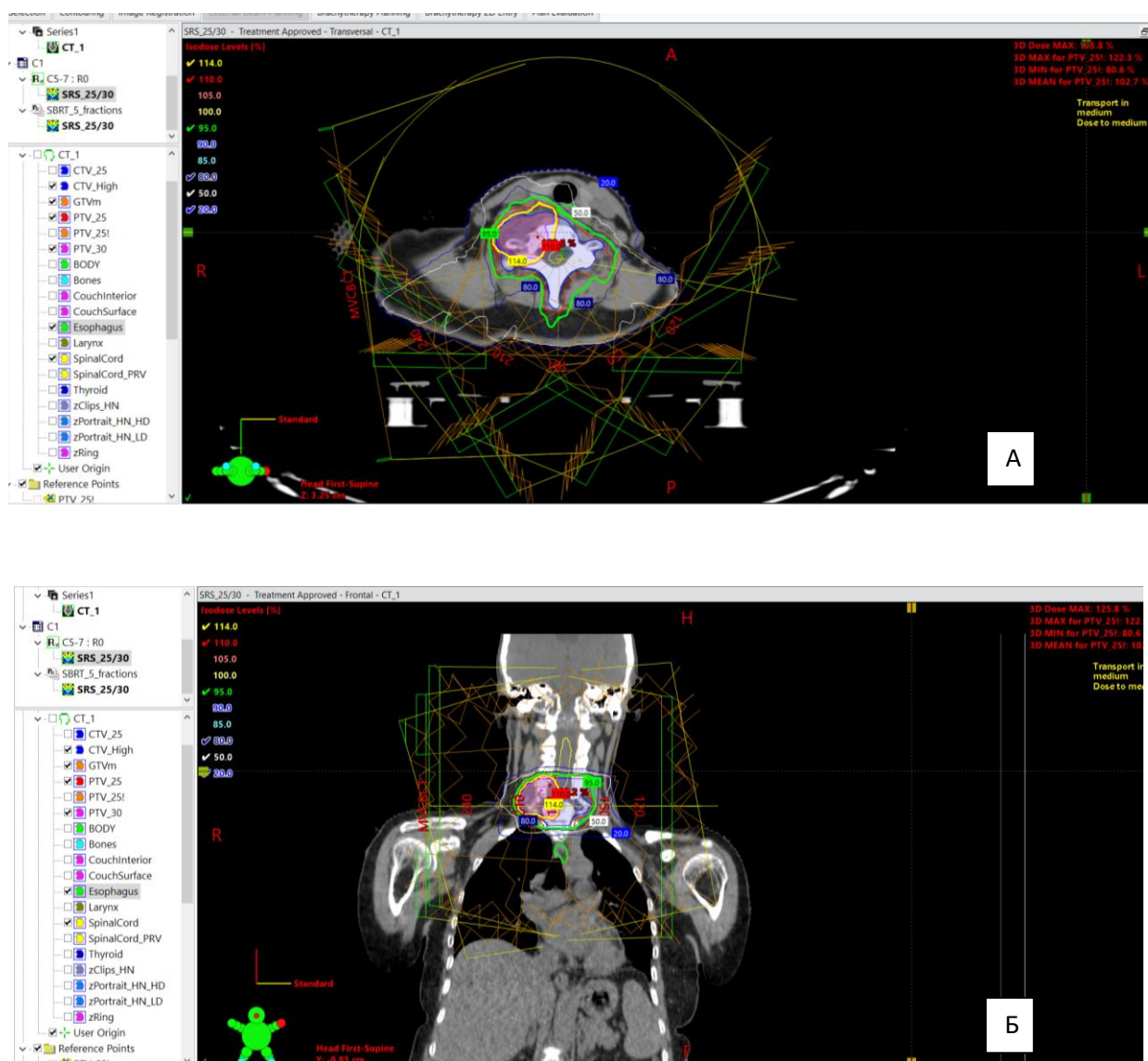


Рисунок 2.3 - Объёмы облучения в оперированном позвонке

2.5 Планирование лучевой терапии

Расчёт дозного распределения выполнялся медицинским физиком в системе 3D-планирования Eclipse (Varian Medical Systems). Для всех пациентов применялись современные методики лучевой терапии с модуляцией интенсивности — либо IMRT, либо VMAT — с обязательным визуальным контролем положения пациента (IGRT). На этапе оптимизации плана облучения задавалось условие покрытия не менее 95% объёма PTV изодозой $\geq 90\%$ от назначенной дозы, при одновременном соблюдении допустимых ограничений на максимальные дозы для критически важных органов риска (спинного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости и др.). Пример расчёта дозного распределения представлен на рисунке 2.4.



А - аксиальный срез; Б - фронтальный срез

Рисунок 2.4 - Расчёт плана (дозного распределения) лучевой терапии

При оценке готовых планов облучения учитывалась дозовая нагрузка на близлежащие органы и ткани в соответствии с рекомендациями QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic). Свод толерантных доз и пример дозо-объёмной гистограммы представлены в таблице 2.6 и на рисунке 2.5.

Таблица 2.6 - Допустимые дозы на органы риска (5 фракций) согласно рекомендациям QUANTEC [20]

Орган риска	Максимальная доза за 5 фракций (Гр)	Объёмные ограничения (при наличии)
Позвоночный канал	28	-
Тонкая кишка/двенадцатиперстная кишка	30	-
Желудок/пищевод	32	-
Толстая кишка	38	-
Сердце	38	-
Рёбра	43	-
Кожа	30	-
Почки	-	$V_{17.5 \text{ Гр}} < 70\%$ объёма органа
Грудная/брюшная стенка	-	$V_{35 \text{ Гр}} < 30 \text{ см}^3$
Печень	-	$\geq 700 \text{ см}^3$ непоражённой ткани

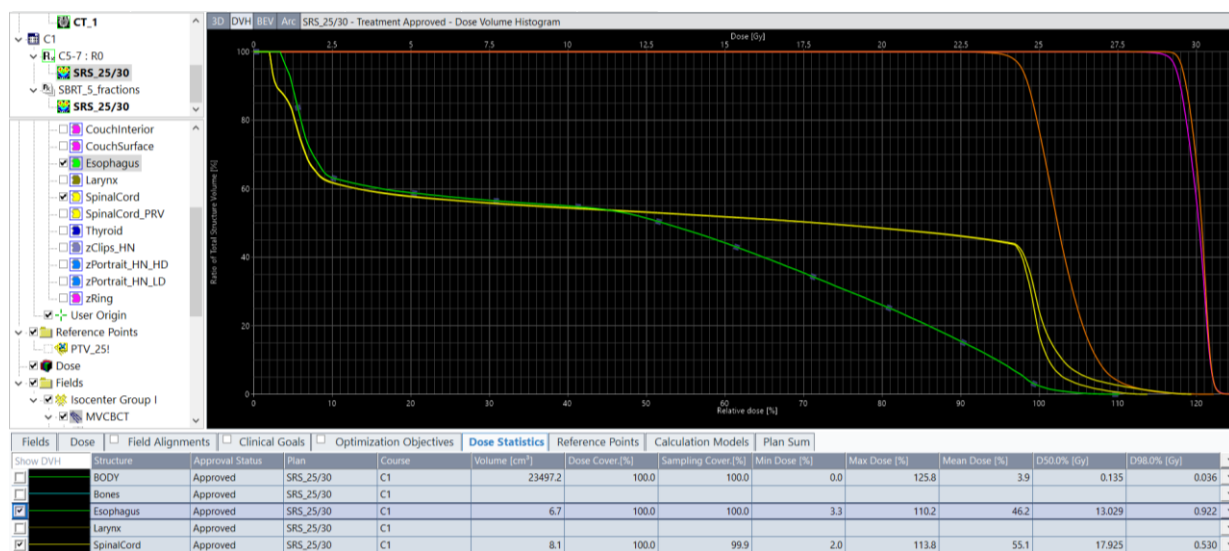
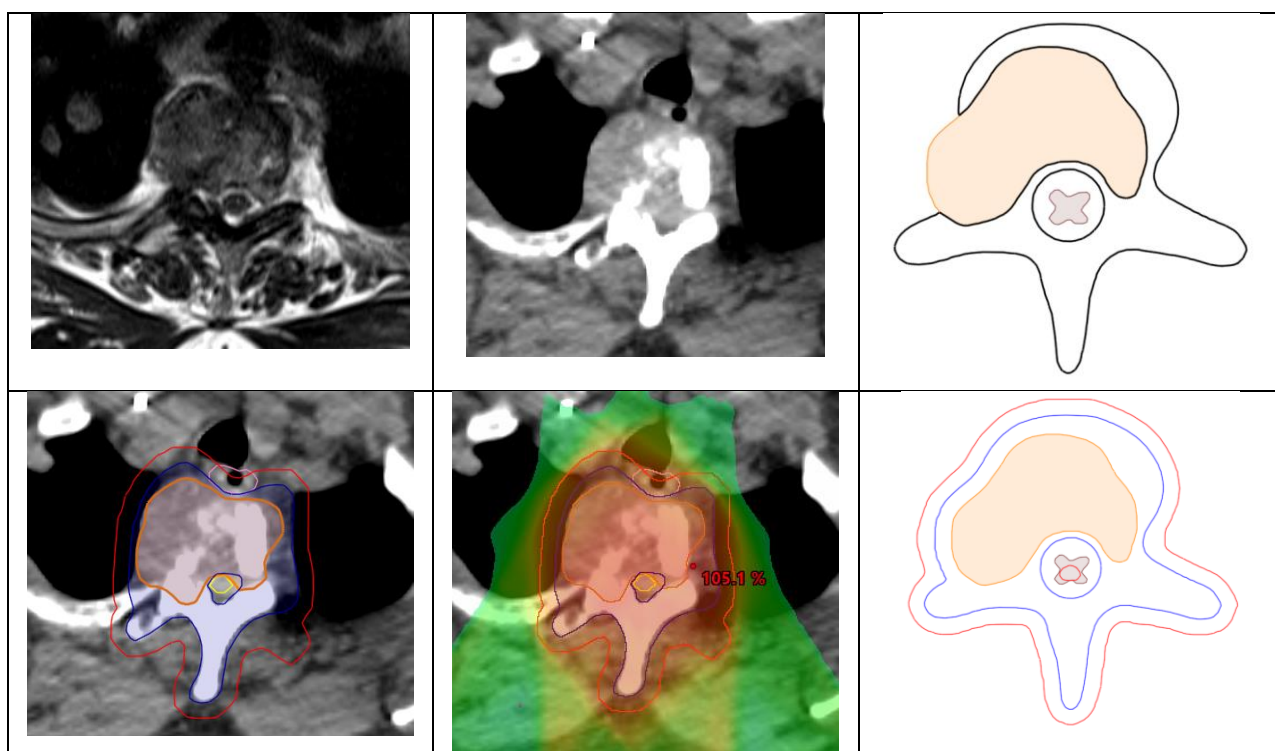


Рисунок 2.5 - Гистограмма доза-объём (Dose-Volume Histogram, DVH) для плана лучевой терапии

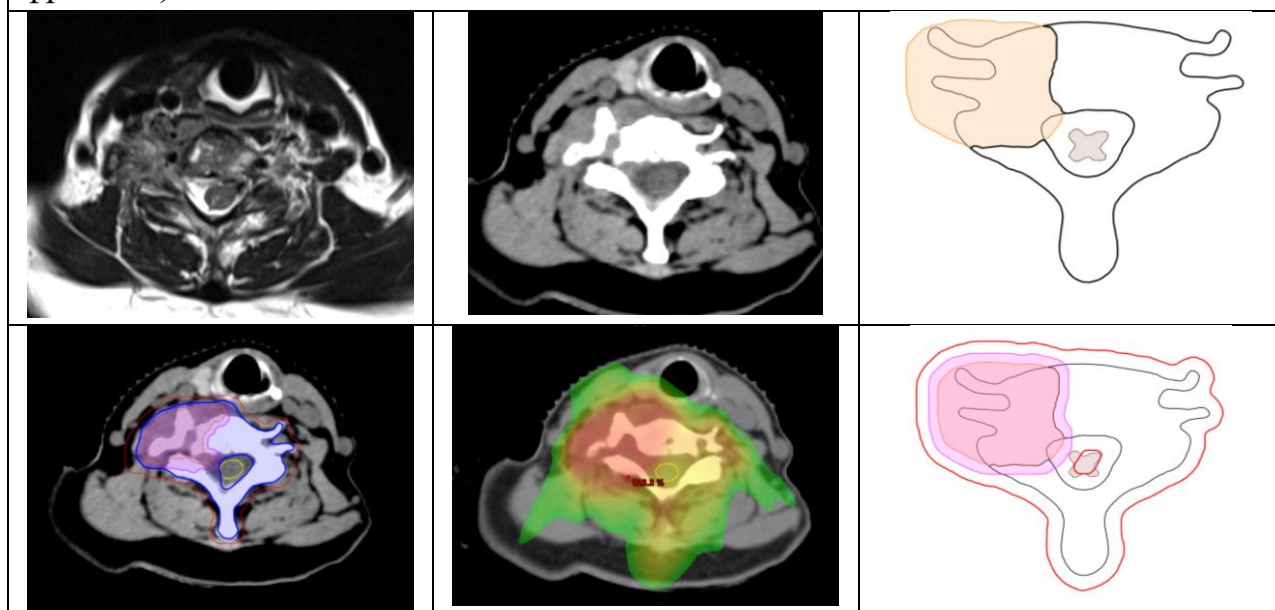
2.6 Технические аспекты проведения лучевой терапии

Лучевая терапия выполнялась на линейном ускорителе Varian Halcyon (Varian Medical Systems, США) с энергией фотонного пучка 6 МэВ. Ускоритель оснащён интегрированным столом с функцией коррекции погрешностей укладки пациента в трёх степенях свободы. Первоначальная укладка пациента осуществлялась по кожным меткам (или меткам на термопластической маске). Положение пациента и мишени облучения проверялось перед каждым сеансом с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии (CBCT, Cone-Beam CT) с последующим совмещением изображения с планировочными КТ-срезами, полученными на этапе топометрической разметки. В ходе такого контроля оценивали воспроизводимость положения мишени (PTV) и расположение органов риска; при выявлении смещения выполнялась коррекция положения пациента. Коррекция интрафракционных отклонений осуществлялась по результатам сравнения ортогональных рентгеновских снимков (режим on-line match).

Применение технологии SIB-IMRT (Simultaneous Integrated Boost – Intensity Modulated Radiotherapy) позволяло в рамках одного сеанса подводить различные уровни дозы сразу к нескольким целевым объёмам. В нашем исследовании ключевыми преимуществами этой методики стали: увеличение разовой и суммарной дозы в зоне высокого риска (область макроскопической опухоли) без удлинения общего срока лечения, а также без повышения дозовой нагрузки на остальные области облучения. В основной группе разовая доза в области солидного компонента опухоли достигала 6–7 Гр за сеанс, при общей курсовой дозе 30–35 Гр на очаг. При этом строго соблюдались установленные ограничения дозы на спинной мозг — данный приоритет оставался абсолютным даже в случаях, когда для этого требовалось частично снизить процент охвата планируемого объёма буста (PTV_30/35) изодозой заданного уровня. Примеры планов лучевой терапии с равномерным распределением дозы и использованием технологии симультанного интегрированного буста (SIB) представлены на рисунке 2.6.



План лечения пациентки с лейомиосаркомой матки и метастатическим поражением Th2 в режиме равномерного распределения дозы (25 Гр за 5 фракций)



План лечения пациентки с раком молочной железы и метастатическим поражением позвонков C5–C7 с применением SIB: 25 Гр за 5 фракций на PTV25 и 30 Гр за 5 фракций на PTV30.

Обозначения: GTV – макроскопический объём опухоли (оранжевый контур); CTV – клинический объём мишени (синий контур); PTV25 – планируемый объём облучения с суммарной дозой 25 Гр (красный контур); PTV30 – объём буста с суммарной дозой 30 Гр (фиолетовый контур).

Рисунок 2.6 - Примеры планов лучевой терапии

2.7 Статистический анализ

Все количественные данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (для выборок $n \geq 50$) или критерия Шапиро–Уилка (для $n < 50$). Для сравнения показателей в двух независимых группах применяли параметрический t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) либо непараметрический U-критерий Манна–Уитни (при отклонении распределения от нормального). Сравнение качественных (доля, частота) данных проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона (хи-квадрат; при объёме выборки > 50 наблюдений) или точного критерия Фишера (при ≤ 50 наблюдений). Результаты считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Кривые общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) оценивали по методу Каплана–Майера; сравнение кривых между группами осуществляли с помощью лог-рангового теста. Обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения: Microsoft Excel (формирование базы данных) и IBM SPSS Statistics v27 (проведение статистического анализа).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Характеристика исследуемых групп

3.1.1 Демографические характеристики

В исследование вошли данные 129 пациентов, из которых 65 составили основную группу и 64 — контрольную. Средний возраст пациентов основной группы составил 58 лет (медиана 59; диапазон 23–79 лет), а контрольной — 58,6 лет (медиана 61; диапазон 32–76 лет).

Распределение пациентов по возрастным подгруппам представлено в таблице 3.1. В обеих группах преобладали лица среднего и пожилого возраста, что отражает типичную эпидемиологическую картину метастатического поражения позвоночника.

Таблица 3.1 – Возрастная структура пациентов исследуемых групп

Возрастная категория (лет)	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)	<i>p</i>-значение
≤ 49 лет	12 (18,46 %)	16 (24,62 %)	0,368
50–59 лет	23 (35,38 %)	13 (20,00 %)	0,056
60–69 лет	20 (30,76 %)	30 (46,15 %)	0,060
≥ 70 лет	10 (15,38 %)	6 (9,23 %)	0,301

Гендерный состав групп также сопоставим: в основной группе мужчин было 40% (26 пациентов), в контрольной — 48,4% (31 пациент); доля женщин составляла 60% и 51,6% соответственно (Таблица 3.2).

Таблица - 3.2 Демографические показатели пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=64)	p-значение
Возраст, лет (медиана [мин–макс])	59 [23–79]	61 [32–76]	0,8
Мужской пол, %	40,0% (26)	48,4% (31)	0,335

3.1.2 Онкологические характеристики

Первичным очагом метастазирования позвоночника чаще всего был рак молочной железы – 26,2% пациентов в основной группе и 31,3% – в контрольной. Второе и третье места по частоте занимали рак лёгкого (12–17%) и почечно-клеточный рак (9–12%). Доля других нозологий также распределилась равномерно без существенных различий между группами (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Гистологические типы первичных опухолей у пациентов исследуемых групп

Гистологический тип	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)	p-значение
Рак молочной железы	17 (26,2 %)	20 (31,3 %)	0,522
Рак лёгкого	8 (12,3 %)	11 (17,2 %)	0,434
Рак почки	8 (12,3 %)	6 (9,4 %)	0,592
Метастазы без ВПО	4 (6,2 %)	5 (7,8 %)	0,712
Другие опухоли (ГЦР, РЖП, рак прямой кишки и др.)	28 (43,0 %)	22 (34,3 %)	0,310

Примечание: ГЦР - гепатоцеллюлярный рак, РЖП - рак желчных протоков; ВПО - выявленный первичный очаг.

На начальном этапе заболевания (при выявлении первичной опухоли) стадии распределились схожим образом. В основной группе у 55,4% пациентов диагностированы I–III стадии, у 38,5% – IV стадия заболевания. В группе контроля доля больных с IV стадией несколько выше (50%), а с локализованными стадиями I–III ниже (42,2%), однако различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). У небольшого числа больных стадия не была определена из-за неизвестного первичного очага (6–8% в обеих группах). На момент лучевой терапии подавляющее большинство пациентов уже получали системное противоопухолевое лечение (химиотерапию, гормонотерапию и/или таргетную терапию): 84,6% в основной и 82,8% в контрольной группе. Лишь у 15,4% (основная) и 17,2% (контроль) лучевая терапия метастазов в позвоночнике была первым этапом лечения. Частота висцеральных метастазов к началу лучевой терапии составила 60% в основной группе против 62,5% в группе контроля ($p > 0,05$).

Значимым параметром онкологического статуса являлась распространённость костных метастазов. В основной группе у 26,2% пациентов был выявлен солитарный метастаз в позвоночнике, тогда как у большинства (64,6%) отмечались множественные метастатические поражения костей скелета. В контрольной группе множественные костные метастазы наблюдались значительно чаще — у 81,3% пациентов ($p = 0,034$), а солитарные поражения регистрировались лишь у 6,3% больных ($p = 0,002$). Единичные очаги (2–5 метастазов) встречались с одинаковой частотой в обеих группах — 9,2% и 12,5% соответственно ($p = 0,551$).

Таким образом, в группе контроля отмечалась достоверно более высокая частота множественных костных метастазов и меньшая доля солитарных поражений (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Онкологические характеристики пациентов исследуемых групп

Показатель	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)	p-значение
Стадия заболевания на момент диагностики			
I–III стадии	36 (55,4 %)	27 (42,2 %)	0,134
IV стадия	25 (38,5 %)	32 (50,0 %)	0,187
Не определена (ВПО)	4 (6,1 %)	5 (7,8 %)	0,712
Противоопухолевое лечение на момент обращения			
Проводилось (системная терапия)	55 (84,6 %)	53 (82,8 %)	0,782
Не проводилось	10 (15,4 %)	11 (17,2 %)	—
Висцеральные метастазы			
Есть	39 (60,0 %)	40 (62,5 %)	0,771
Нет	26 (40,0 %)	24 (37,5 %)	—
Тип поражения костей			
Солитарные метастазы	17 (26,2 %)	4 (6,3 %)	0,002
Единичные очаги (2–5 метастаза)	6 (9,2 %)	8 (12,5 %)	0,551
Множественные метастазы	42 (64,6 %)	52 (81,3 %)	0,034

3.1.3 Функциональный статус и неврологические нарушения

До начала лучевой терапии функциональное состояние пациентов обеих групп в большинстве случаев оставалось удовлетворительным. Полностью сохранный статус (ECOG 0) наблюдался лишь у 6,2% пациентов основной группы и у 3,1% – контрольной. Основная доля больных имела незначительные ограничения жизнедеятельности: ECOG 1 у 53,8% (основная) против 42,7% (контроль). Статус ECOG 2 фиксировался у трети пациентов основной группы

(33,8%) и у 45,3% контрольной. Тяжёлые ограничения (ECOG 3) отмечены относительно редко: у 6,2% больных основной группы и 9,4% группы контроля. В целом доля пациентов с удовлетворительным функциональным статусом (ECOG 0–1) была выше в основной группе (60% против 46% в контроле), однако различия по ECOG не достигают статистической значимости ($p>0,05$). По шкале Карновского медиана составила 80% в обеих группах. У 58% пациентов основной и 56% контрольной группы индекс Карновского был $\geq 80\%$, что свидетельствует о сохранении самообслуживания на хорошем уровне. Доля больных с выраженным снижением функционального статуса (Карновский $\leq 60\%$) была невысокой в обеих выборках (7,7% и 18,8% соответственно; $p>0,05$, Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Функциональные и неврологические характеристики пациентов исследуемых групп (до начала лучевой терапии)

Показатель	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)	<i>p</i> - значение
Шкала ECOG			
0 – Полностью активен	4 (6,2 %)	2 (3,1 %)	0,414
1 – Незначительные ограничения	35 (53,8 %)	27 (42,7 %)	0,185
2 – Ограничен в трудоспособности, обслуживает себя	22 (33,8 %)	29 (45,3 %)	0,183
3 – Ограничен, требуется помощь	4 (6,2 %)	6 (9,4 %)	0,494
Шкала Карновского			
≥ 80 % (удовлетворительное состояние)	38 (58,5 %)	36 (56,3 %)	0,8
≤ 60 % (выраженное снижение активности)	5 (7,7 %)	12 (18,8 %)	0,063
Неврологический статус (Frankel)			
E – Нет нарушений	43 (66,1 %)	39 (60,9 %)	0,538
D – Лёгкий парез	16 (24,6 %)	19 (29,7 %)	0,517

Продолжение таблицы 3.5

С – Тяжёлый парез	5 (7,7 %)	5 (7,8 %)	0,98
В – Полный паралич	1 (1,5 %)	1 (1,6 %)	0,991
Нарушение функции тазовых органов			
Есть	4 (6,2 %)	7 (10,9 %)	0,331
Нет	61 (93,8 %)	57 (89,1 %)	—

3.1.4 Болевой синдром и обезболивание

Практически все пациенты на момент начала лечения предъявляли жалобы на боль в поражённом отделе позвоночника. Интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) распределилась одинаково в сравниваемых группах (Таблица 3.6). Боль умеренной интенсивности (4–6 баллов) отмечалась более чем у половины больных – у 56,9% пациентов основной группы и 56,3% контрольной группы. Выраженный болевой синдром высокой интенсивности (7–10 баллов) имелся у 30,8% и 28,1% пациентов соответственно. Низкая интенсивность боли (1–3 балла по ВАШ) наблюдалась относительно редко (у 12–15% больных).

Таблица 3.6 - Характеристика болевого синдрома и обезболивания

Показатель	Основная группа, % (n)	Контрольная группа, % (n)	p-значение
Боль низкой интенсивности (ВАШ 1–3)	12,3% (8)	15,6% (10)	0,587
Боль средней интенсивности (ВАШ 4–6)	56,9% (37)	56,3% (36)	0,939
Боль высокой интенсивности (ВАШ 7–10)	30,8% (20)	28,1% (18)	0,742
Минимальная боль (Watkins 1)	1,5% (1)	3,1% (2)	0,550
Умеренная боль (Watkins 2)	24,6% (16)	28,1% (18)	0,651

Продолжение таблицы 3.6

Периодически требующая наркотиков (Watkins 3)	44,6% (29)	39,1% (25)	0,523
Постоянная с потребностью в наркотиках (Watkins 4)	29,2% (19)	29,7% (19)	0,955
Ненаркотические анальгетики	73,8% (48)	71,9% (46)	0,801
Наркотические анальгетики	26,2% (17)	25,0% (16)	0,881
Не получали обезболивания	0% (0)	3,1% (2)	0,151

Оценка болевого синдрома по шкале обезболивания Watkins подтвердила сходство групп по характеру боли и потребности в анальгетиках ($p>0,05$; Таблица 3.6). В основной группе 29,2% пациентов страдали тяжёлым болевым синдромом (уровень 4 по Watkins: постоянная боль, требующая регулярного приёма наркотических анальгетиков), в группе контроля – 29,7% пациентов. Умеренно выраженная боль, купируемая ненаркотическими или периодическим приёмом наркотических анальгетиков (Watkins уровень 2–3), отмечалась у большинства больных – 69,2% в основной и 67,2% в контрольной группе. Минимальная боль, не требующая обезболивания (уровень 1), зафиксирована лишь у 1 пациента основной группы (1,5%) и 2 пациентов контроля (3,1%).

Ненаркотические анальгетики регулярно принимали 73,8% пациентов основной группы и 71,9% группы контроля; наркотические анальгетики требовались 26,2% и 25,0% пациентов соответственно. Единичные пациенты из контрольной группы (3,1%, 2 больных) не нуждались в анальгезирующей терапии на момент включения в исследование, тогда как в основной группе полностью без обезболивания не было ни одного пациента.

3.1.5 Рентгенологические характеристики

Рентгенологическая оценка метастатических очагов в позвоночнике выявила сходную картину в обеих группах (Таблица 3.7). Преобладающим типом

деструкции костной ткани был литический метастаз – у 60% пациентов основной и 57,8% контрольной группы. Смешанный остеолитически-остеобластический тип поражения позвонков отмечен в 38,5% случаев в основной группе и 32,8% – в группе контроля. Чисто остеобластические (склеротические) метастазы встречались относительно редко, несколько чаще в группе контроля (9,4% против 1,5% в основной). Разница в частоте остеобластического типа носила тенденциальный характер и статистически не доказана ($p>0,05$).

Оценка стабильности позвоночного сегмента по шкале SINS показала, что почти у половины пациентов обеих групп поражённый позвоночник сохранял механическую стабильность: стабильные очаги выявлены у 50,8% больных основной группы и 46,9% – контрольной. Признаки потенциальной нестабильности (7–12 баллов SINS) отмечены у 20,9% (основная) и 23,4% (контроль) пациентов; явная механическая нестабильность (13–18 баллов SINS) – у 18,5% и 17,2% пациентов соответственно. Ещё у части больных поражённый позвонок ранее был стабилизирован хирургически (10,8% в основной и 12,5% в контрольной группе).

Практически у всех пациентов метастазы имели экстраоссальный компонент, распространяющийся за пределы кости. В основной группе мягкотканый компонент опухоли (эпидуральный или паравертебральный) был выявлен у 93,8% пациентов. В группе контроля аналогичный показатель составил 85,9% ($p>0,05$). Сдавление спинного мозга в различной степени тяжести наблюдалось в большинстве случаев. В основной группе у 87,7% пациентов имела компрессия спинного мозга внутри позвоночного канала; в контроле – у 84,4% пациентов. Степень эпидуральной компрессии по классификации Bilsky распределилась сходным образом. У подавляющей части больных отмечена компрессия низкой или средней степени (Bilsky 1a–1c): 69,2% в основной группе и 57,8% – в контрольной. Выраженная компрессия спинного мозга (степени 2–3 по Bilsky) зарегистрирована несколько чаще у пациентов группы контроля (26,5% против 18,4%), однако разница статистически не существенна ($p>0,05$).

Таким образом, по данным лучевой диагностики, тип костного поражения, степень стабильности позвоночника и выраженность эпидуральной компрессии спинного мозга были сопоставимы у больных основной и контрольной групп (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Сравнение рентгенологических характеристик метастатического поражения позвоночника

Показатель	Основная группа, % (n)	Контрольная группа, % (n)	p-значение
Литический тип деструкции	60,0% (39)	57,8% (37)	0,801
Бластический тип деструкции	1,5% (1)	9,4% (6)	0,049
Смешанный тип деструкции	38,5% (25)	32,8% (21)	0,503
Нестабильность позвоночника (SINS ≥ 13)	18,5% (12)	17,2% (11)	0,85
Экстраоссальный (эпидуральный) компонент	93,8% (61)	85,9% (55)	0,136
Высокая степень компрессии спинного мозга (Bilsky 2–3)	18,4% (12)	26,6% (17)	0,27

3.2 Результаты лучевой терапии

У большинства пациентов основной (76,9%) и контрольной (84,4%) групп лучевая терапия применялась в качестве самостоятельного локального метода лечения (Таблица 3.8). В основной группе 20,5% пациентов, а в контрольной — 11% получили лучевую терапию в адъювантном режиме после хирургического вмешательства на позвоночнике (укрепление позвонка полиметилметакрилатом или резекция позвонка с задней транспедикулярной фиксацией). Лучевая терапия предшествовала операции у 1 пациента (1,5%) в основной группе и у 3 пациентов (4,7%) в контрольной группе.

В основной группе лучевая терапия одного позвонка проведена в 27,7% случаях, тогда как в контрольной группе — в 22% случаях. Облучение 2–4 позвонков выполнялось у 57% пациентов основной группы и у 56,3% пациентов контрольной группы, а терапия 5 и более позвонков — у 15,4% и 22% пациентов соответственно (Таблица 3.8).

В основной группе у 78,5% пациентов разовая доза интегрированного «буста» составляла 6 Гр (суммарная – 30 Гр). У 21,5% пациентов разовая доза составила 7 Гр (суммарная – 35 Гр).

Таблица 3.8 - Сравнение режимов лучевой терапии

Категория	Основная группа, % (n)	Контрольная группа, % (n)	p-значение
Вид радиотерапии			
Самостоятельная	76,9% (50)	84,4% (54)	0,284
Послеоперационная	20,5% (14)	10,9% (7)	0,103
Предоперационная	1,5% (1)	4,7% (3)	0,317
Количество облученных позвонков			
1 позвонок	27,7% (18)	21,9% (14)	0,444
2–4 позвонка	56,9% (37)	56,3% (36)	0,939
5 и более позвонков	15,4% (10)	21,9% (14)	0,344

3.2.1 Непосредственные результаты лучевой терапии

Перед началом лучевой терапии средняя интенсивность боли в основной группе составляла 5,57 балла (СО=1,83; медиана – 6 баллов) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). К последнему дню курса лечения этот показатель снизился до 4,71 балла (СО=1,83; медиана – 5 баллов). В контрольной группе аналогичные показатели до лечения составили 5,39 балла (СО=1,64; медиана – 6 баллов), а после лечения – 4,5 балла (СО=2,0; медиана – 4 балла).

Клинически значимое уменьшение боли отмечено у 21 пациента в каждой группе (32,3% в основной и 32,8% в контрольной; $p=0,951$). У остальных пациентов обеих групп к концу курса интенсивность боли осталась без изменений (Таблица 3.9, Рисунок 3.1).

Таблица 3.9 - Показатели болевого синдрома (по шкале ВАШ) в первый и последний день ЛТ

Показатель	До лечения	Последний день ЛТ
Средний балл по ВАШ (осн.)	5,57 (медиана 6)	4,71 (медиана 5)
Средний балл по ВАШ (контр.)	5,39 (медиана 6)	4,50 (медиана 4)
Уменьшение интенсивности боли (осн.)	—	32,3% (21)
Уменьшение интенсивности боли (контр.)	—	32,8% (21)
Отсутствие эффекта (осн.)	—	67,7% (44)
Отсутствие эффекта (контр.)	—	67,2% (43)

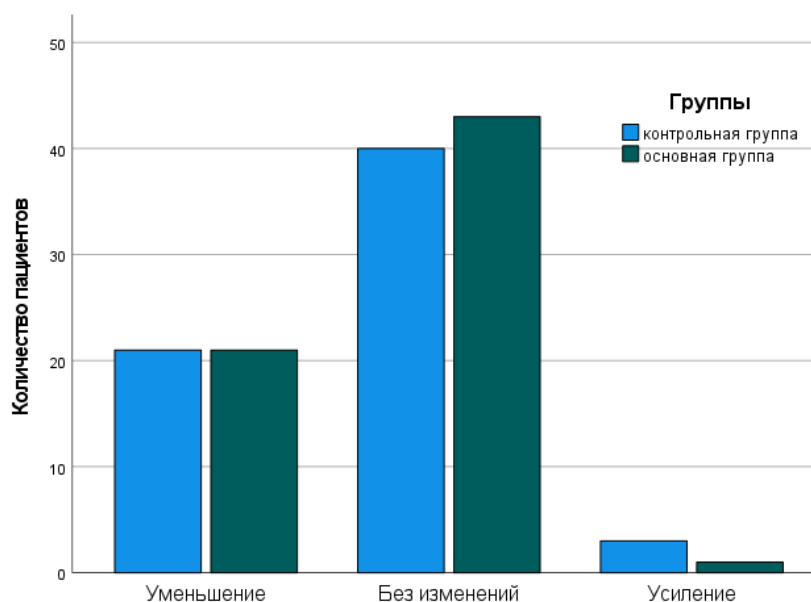


Рисунок 3.1 - Показатели непосредственного анальгетического эффекта лучевой терапии в основной и контрольной группах

В обеих группах не наблюдалось положительной или отрицательной динамики неврологического статуса во время и непосредственно после лучевой терапии.

3.2.2 Отдаленные результаты лучевой терапии метастазов в позвоночник

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 12 месяцев для основной группы (СО=1,37; 95% ДИ: 11,7–17,1) и 11 месяцев для контрольной (СО=1,17; 95% ДИ: 11,4–16,0)

В основной группе 8 пациентов (12,3%) и в контрольной 6 пациентов (9,3%) не достигли 3-месячной общей выживаемости (ОВ; $p=0,935$). Во всех случаях причиной смерти стало системное прогрессирование основного заболевания.

В течение трёх месяцев после завершения ЛТ в обеих группах наблюдалось значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома в зоне облучения. В группе SIB средний показатель боли снизился с исходных 5,5 баллов до 2,2 баллов. В контрольной группе динамика была сопоставимой: с 5,3 балла до 2,6 балла (Таблица 3.10, Рисунок 3.2).

Таблица 3.10 - Динамика болевого синдрома через 3 месяца после лучевой терапии

Показатель	До лечения	Через 3 месяца после ЛТ
Средний балл по ВАШ (осн.)	5,5 (мед. 6)	2,2 (мед. 2)
Средний балл по ВАШ (контр.)	5,3 (мед. 6)	2,6 (мед. 2)

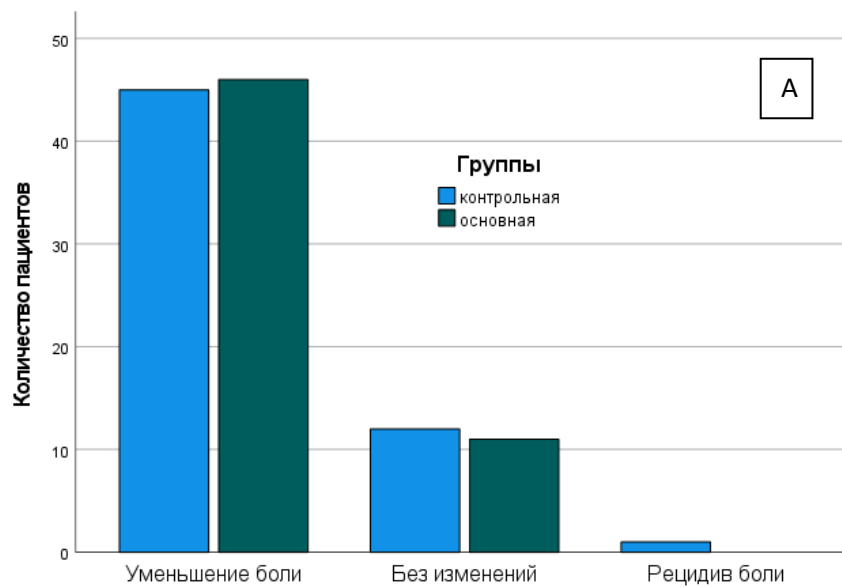


Рисунок 3.2 – Результаты купирования болевого синдрома (А) и динамика его интенсивности (Б, В) в исследуемых группах по шкале ВАШ до и через 3 месяца после радиотерапии

На момент 3-месячного наблюдения клинически значимое уменьшение болевого синдрома было достигнуто у 80,7% (n=46) пациентов основной группы и 75,9% (n=44) пациентов контрольной группы; разница между группами не достигла статистической значимости ($p=0,52$). Полный ответ на лучевую терапию зарегистрирован у 38,6% (n=22) пациентов основной группы против 27,6% (n=16) в контрольной группе. Возврат болевого синдрома (после достигнутого улучшения) к 3-му месяцу наблюдения зафиксирован только в контрольной группе – у 1,7% пациентов (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 - Купирование болевого синдрома через 3 месяца после ЛТ

Результат	Основная группа (n=57)	Контрольная группа (n=58)	p-значение
Полный ответ	38,6% (22)	27,6% (16)	0,20
Частичный ответ	42,1% (24)	48,2% (28)	0,50
Без изменений	19,3% (11)	22,4% (13)	0,68
Рецидив болевого синдрома	0% (0)	1,7% (1)	0,31
Общий ответ	80,7% (46)	75,9% (44)	0,52
Отсутствие эффекта	19,3% (11)	24,1% (14)	

Через 6 месяцев после ЛТ общая выживаемость составила 73,8% (n=48) в основной группе и 76,5% (n=49) в контрольной ($p=0,8$). У пациентов, достигших данного срока наблюдения, средняя интенсивность болевого синдрома в основной группе снизилась до 1,8 балла (исходно 5,4 балла); в контрольной – до 2,2 балла (исходно 5,0 баллов) (Таблица 3.12, Рисунок 3.3).

Таблица 3.12 - Динамика болевого синдрома через 6 месяцев после ЛТ

Показатель	До лечения	Через 6 месяцев после ЛТ
Средний балл по ВАШ (осн.)	5,4 (мед. 5,5)	1,8 (мед. 1,5)
Средний балл по ВАШ (контр.)	5,0 (мед. 5,0)	2,2 (мед. 2,0)

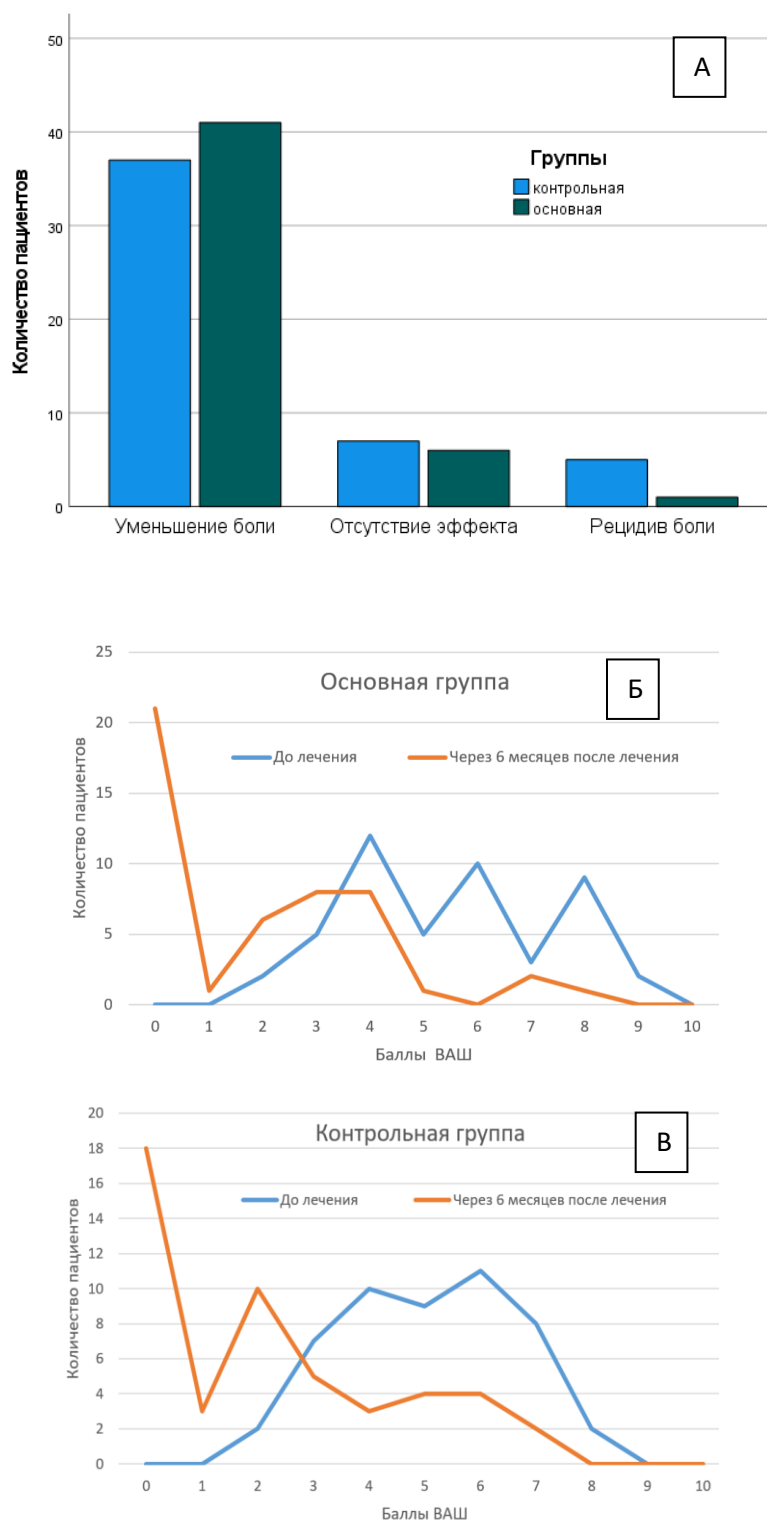


Рисунок 3.3 – Результаты купирования болевого синдрома (А) и динамика его интенсивности (Б, В) в исследуемых группах по шкале ВАШ до и через 6 месяцев после радиотерапии

К 6-му месяцу наблюдения в группе SIB у 85,4% (n=41) пациентов отмечено снижение болевого синдрома по сравнению с исходным уровнем, включая

полный ответ в 43,8% (n=21) случаев (Таблица 3.13). В контрольной группе уменьшение боли зафиксировано у 75,5% (n=37) пациентов, в том числе полный ответ – у 36,7% (n=18). Различия в частоте общего и полного ответа между группами не достигли статистической значимости ($p=0,219$ и $p=0,481$ соответственно).

Анализ динамики болевого синдрома выявил следующую тенденцию: в контрольной группе к 6-му месяцу частота рецидива болевого синдрома увеличилась до 10,2% – шестикратный рост по сравнению с 3-месячным уровнем (1,7%). Параллельно с этим наблюдалось усиление статистической значимости различий между группами по показателю рецидива боли: значение p -критерия уменьшилось с 0,31 до 0,09 (в 3,5 раза), демонстрируя более выраженную тенденцию к возобновлению боли в контрольной группе.

Таблица 3.13 - Результаты купирования болевого синдрома через 6 месяцев после лучевой терапии

Результат	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=49)	p -значение
Полный ответ	43,8% (21)	36,7% (18)	0,48
Частичный ответ	41,6% (20)	38,8% (19)	0,77
Без изменений	12,5% (6)	14,2% (7)	0,79
Рецидив болевого синдрома	2,1% (1)	10,2% (5)	0,09
Общий ответ	85,4% (41)	75,5% (37)	0,21
Отсутствие эффекта	14,6% (7)	24,5% (12)	

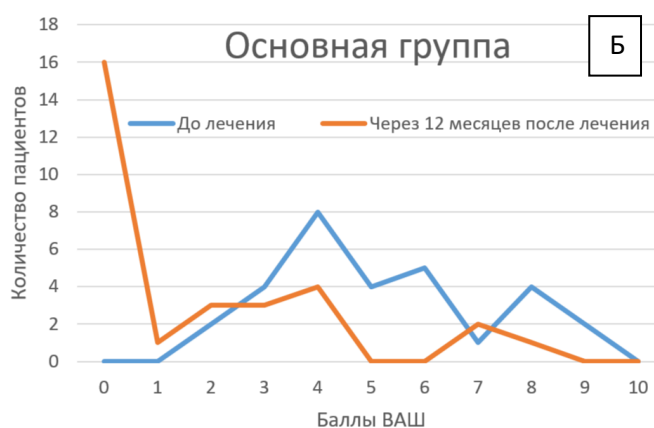
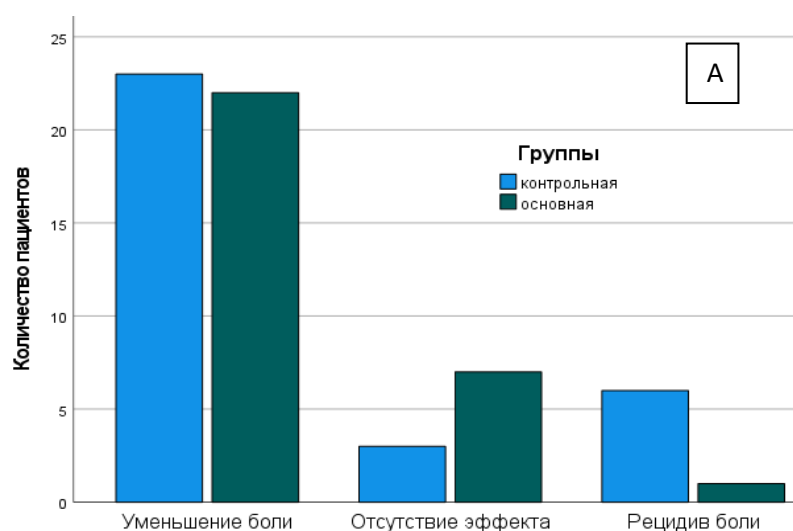
Одногодичная ОВ пациентов составила 46,1% (n=30) в основной группе и 50,0% (n=32) в контрольной ($p=0,85$; Рисунок 3.5).

По завершении **12-месячного периода** наблюдения после лучевой терапии у пациентов, достигших данного срока, были зарегистрированы следующие показатели болевого синдрома. В группе SIB средняя интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила 1,7 балла, что было значительно

ниже исходного уровня (5,1 балла). В контрольной группе также отмечались схожие результаты: болевой синдром снизился с исходных 4,8 балла до 1,5 балла (Таблица 3.14, Рисунок 3.4).

Таблица 3.14 - Динамика болевого синдрома через 12 месяцев после ЛТ

Показатель	До лечения	Через 12 месяцев после ЛТ
Средний балл по ВАШ (осн.)	5,1 (мед. 5,0)	1,7 (мед. 0)
Средний балл по ВАШ (контр.)	4,8 (мед. 4,5)	1,5 (мед. 0)



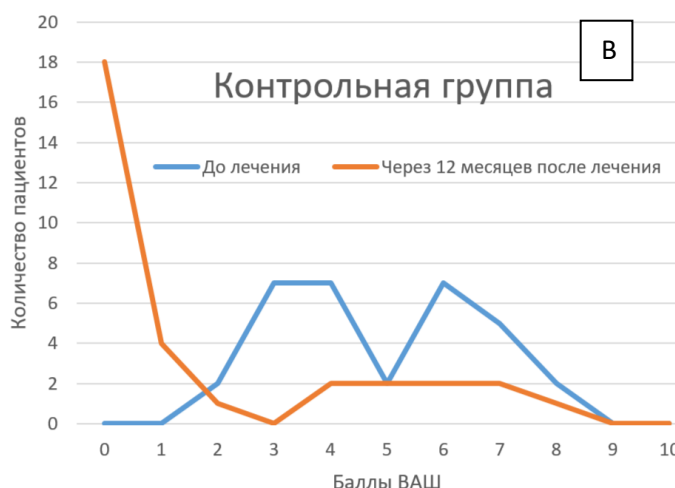


Рисунок 3.4 – Результаты купирования болевого синдрома (А) и динамика его интенсивности (Б, В) в исследуемых группах по шкале ВАШ до и через 12 месяцев после радиотерапии

За указанный период в группе SIB уменьшение болевого синдрома было достигнуто у 73,3 % (n=22) пациентов, при этом у 53,3 % (n=16) из них локальная боль полностью купировалась. В контрольной группе снижение боли наблюдалось у 71,9 % (n=23) пациентов, из которых полный эффект был достигнут у 53,6 % (n=18). Различия между группами не достигли статистической значимости.

К этому времени тенденция к возобновлению болевого синдрома в контрольной группе ещё более усилилась. Частота рецидива боли в данный период составила 3,3 % в основной группе и 18,7 % — в контрольной. Данный показатель оказался в 11 раз выше, чем через 3 месяца после лучевой терапии (1,7 %), и в 1,8 раза выше, чем через 6 месяцев (10,2 %). Параллельно различия в частоте рецидивов между группами приблизились к статистически значимому уровню ($p=0,055$). По сравнению с 3-месячным показателем это соответствует 5,6-кратному повышению уровня значимости, а относительно 6-месячного — 1,6-кратному повышению (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 - Результаты купирования болевого синдрома через 12 месяцев после лучевой терапии

Результат	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=32)	p-значение
Полный ответ	16 (53,3%)	18 (53,6%)	0,81
Частичный ответ	6 (20,0%)	5 (15,6%)	0,65
Без изменений	7 (23,3%)	3 (9,3%)	0,13
Рецидив болевого синдрома	1 (3,3%)	6 (18,7%)	0,055
Общий ответ	22 (73,3%)	23 (71,9%)	0,89
Отсутствие эффекта	8 (26,6%)	9 (28,1%)	

Среднее время достижения максимального обезболивающего эффекта было схожим между двумя группами: 3,27 месяца в основной группе и 3,41 месяца – в контрольной.

3.2.3 Показатели выживаемости в исследуемых группах

В группе SIB показатели **общей выживаемости** составили 88% через 3 месяца, 74% через 6 месяцев и 46% через 12 месяцев после лечения. В контрольной группе соответствующие показатели составили 91% через 3 месяца, 67% через 6 месяцев и 50% через 12 месяцев. Между группами не было выявлено статистически значимых различий в показателях общей выживаемости на всех сроках наблюдения (Таблица 3.16, Рисунок 3.5).

Таблица 3.16 - Общая выживаемость пациентов в сравниваемых группах

Выживаемость	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=64)	p-значение
3х месячная	87,7% (57)	90,7% (58)	0,93
6 месячная	73,8% (48)	76,5% (49)	0,80
Одногодичная	46,1% (30)	50% (32)	0,85

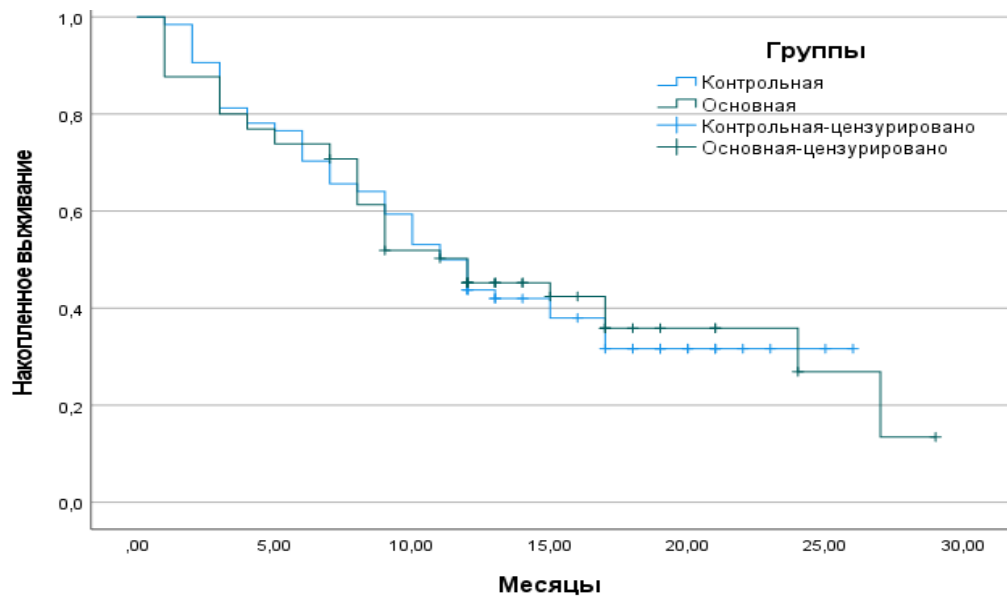


Рисунок 3.5 – Общая выживаемость пациентов в сравниваемых групп

Анализ одногодичной выживаемости без рецидива болевого синдрома показал, что в группе SIB этот показатель составил 46,2%, тогда как в контрольной – 40,6%, статистически значимых различий не выявлено (лог-ранговый тест: $p=0,538$; Рисунок 3.6).

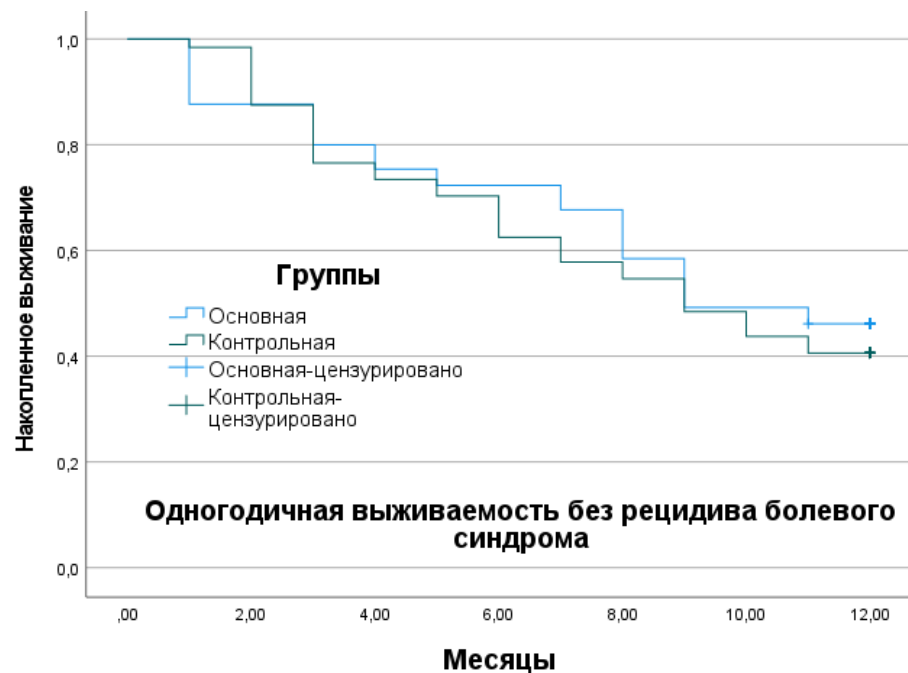


Рисунок 3.6 – Одногодичная выживаемость без рецидива болевого синдрома в зоне облучения

Вместе с тем, ретроспективный анализ частоты рецидивов болевого синдрома за весь период наблюдения выявил статистически значимые различия: в группе SIB рецидив боли после лучевой терапии зафиксирован у 3,0% (n=2) пациентов, в то время как в контрольной группе этот показатель достиг 15,6% (n=10; $p=0,014$; Рисунок 3.7).

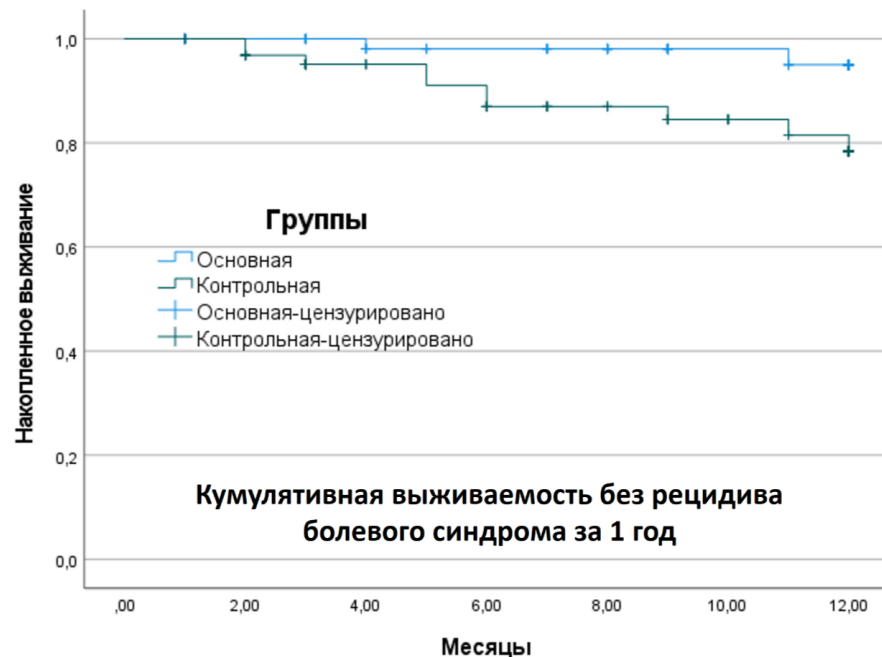


Рисунок 3.7 – Кумулятивная выживаемость без рецидива болевого синдрома за весь период наблюдения

3.2.4 Купирования неврологических нарушений

До лечения неврологические расстройства отмечались у 33,8% (n=22) пациентов основной группы и 39,0% (n=25) контрольной группы. После лечения, в течение всего периода наблюдения, положительные неврологические изменения отмечены у 11 пациентов (50% от числа пациентов с исходными нарушениями) в основной группе и у 9 пациентов (36% от числа пациентов с нарушениями) в контрольной группе ($p=0,33$).

Однако для корректного сравнения показателей купирования неврологических нарушений в определённые сроки необходимо учитывать ряд

обстоятельств. Во-первых, восстановление неврологических функций требует не менее нескольких недель. Во-вторых, неврологические нарушения до лечения наблюдались лишь у трети пациентов, а низкая выживаемость пациентов в этой подгруппе привела к дальнейшему уменьшению их числа к 6–12 месяцам после радиотерапии, что снижает статистическую достоверность долгосрочного анализа. В связи с этим оценка эффективности лучевой терапии в отношении неврологических нарушений проведена через 3 месяца после лечения – когда изменения наиболее выражены, а количество пациентов ещё позволяет выполнить репрезентативный статистический анализ.

Оценка купирования неврологического дефицита через 3 месяца после лучевой терапии у пациентов с неврологическими нарушениями.

Через три месяца после проведения лучевой терапии общая численность пациентов в исследовании составила 115 человек. В этой когорте на момент начала лучевой терапии неврологический дефицит, связанный с поражением позвоночника, был выявлен у 31,6% (n=18) пациентов основной группы (n=57) и у 34,4% (n=20) пациентов контрольной группы (n=58). При оценке неврологического статуса через 3 месяца по шкале Frankel получены следующие результаты (Таблица 3.17):

- Основная группа: у 11 пациентов (61,1% из 18 с исходным дефицитом) наблюдалось уменьшение степени неврологических нарушений, включая полный регресс у 6 пациентов (33,3%).

- Контрольная группа: у 9 пациентов (45% из 20 с исходным дефицитом) зафиксировано снижение выраженности нарушений, включая полный регресс у 5 пациентов (25%).

Таблица 3.17 – Купирование неврологического дефицита через 3 месяца после ЛТ

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p-значение
Число пациентов с исходным неврологическим дефицитом	18	20	
Уменьшение неврологического дефицита	61,1% (n=11)	45% (n=9)	0,43
Полный регресс нарушений	33,3% (n=6)	25% (n=5)	0,74

Статистический анализ показал, что исследованные режимы лучевой терапии не имели статистически значимых различий по эффективности в снижении выраженности неврологического дефицита ($p = 0,435$) и его полном регрессе ($p = 0,74$). Кроме того, гистологический тип метастаза не оказывал значимого влияния на динамику неврологических показателей ($p=0,238$). Вместе с тем анализ других факторов, потенциально влияющих на эффективность лечения, показал, что исходная степень выраженности неврологических нарушений (по шкале Frankel) и исходная степень компрессии спинного мозга (по шкале Bilsky) достоверно коррелировали с улучшением неврологического статуса.

Наибольшая эффективность лечения была достигнута у пациентов с неврологическими нарушениями легкой степени (Frankel D). У них частичное или полное восстановление неврологических функций наблюдалось в 63,3% случаев. У пациентов с тяжелыми неврологическими нарушениями (Frankel B/C) данный показатель составил лишь 14,3% (Таблица 3.18).

Таблица 3.18 - Купирование неврологических нарушений в зависимости от исходной тяжести неврологических нарушений (шкала Frankel)

Шкала Frankel	Описание	Число пациентов	Улучшение неврологического статуса	Отсутствие эффекта
A	Параплегия	-	-	-
B	Глубокий парепарез	1	0 (0%)	1 (100%)
C	Значительный парез	7	1 (14,3%)	6 (85,7%)
	(движения нефункциональны)			
D	Лёгкий парез (движения функциональны)	30	19 (63,3%)	11 (36,6%)
E	Нормальная двигательная функция	77		
Всего	-	115 (100%)	31 (26,9%) ¹	18 (15,7%) ¹

¹Доля пациентов с улучшением/без эффекта рассчитана от числа больных с исходным неврологическим дефицитом (n=38).

Аналогичная зависимость выявлена и для компрессии спинного мозга: у пациентов с умеренной компрессией (Bilsky Ia/Ib) улучшение отмечалось в 75–78% случаев, тогда как при компрессии II–III степени эффективность ЛТ снижалась до 0–40% (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Купирование неврологических нарушений в зависимости от исходной степени компрессии спинного мозга (шкала Bilsky)

Шкала Bilsky	Число пациентов (доля от общей выборки)	Доля пациентов с неврологическим дефицитом	Снижение степени дефицита	Отсутствие эффекта
0	15 (13%)	-	-	-
Ia	27 (23,4%)	8 (30%)	6 (75%)	2 (25%)
Ib	28 (24,3%)	9 (32%)	7 (78%)	2 (22%)

Продолжение таблицы 3.19

Iс	18 (15,6%)	7 (39%)	3 (43%)	4 (57%)
II	23 (20%)	10 (44%)	4 (40%)	6 (60%)
III	4 (3,4%)	4 (100%)	0 (0%)	4 (100%)
Всего	115 (100%)	38 (33%)	20 (53%) ²	18 (47%) ²

² Доля пациентов с улучшением/без эффекта рассчитана от числа больных с исходным дефицитом (n=38).

Для оценки взаимосвязи между степенью компрессии спинного мозга и клиническим ответом на лучевую терапию, а также между исходным уровнем неврологического дефицита и эффективностью лечения, был применён точечно-бисериальный коэффициент корреляции Пирсона. Категориальные переменные были преобразованы в числовые. При формировании таблиц сопряжённости и анализе данных пациенты с исходно нормальным неврологическим статусом (Frankel E) исключались из рассмотрения.

Расчёты показали умеренную положительную корреляцию между исходным уровнем неврологического дефицита по шкале Frankel и эффективностью терапии ($r=0,408$; $p=0,011$) (Рисунок 3.8).

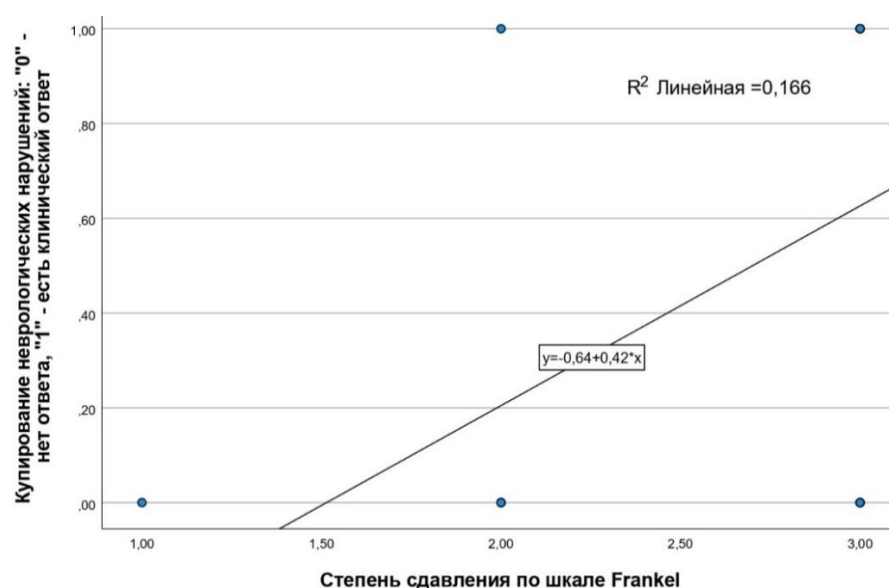


Рисунок 3.8 – Влияние степени неврологического дефицита (Frankel) на эффективность лучевой терапии

Степень исходной компрессии спинного мозга также влияла на результат лечения. После исключения пациентов с отсутствием компрессии (Bilsky 0, n=19) выявлена умеренная отрицательная корреляция между степенью компрессии спинного мозга по шкале Bilsky и клиническим улучшением ($r=-0,454$; $p=0,004$, Рисунок 3.9).

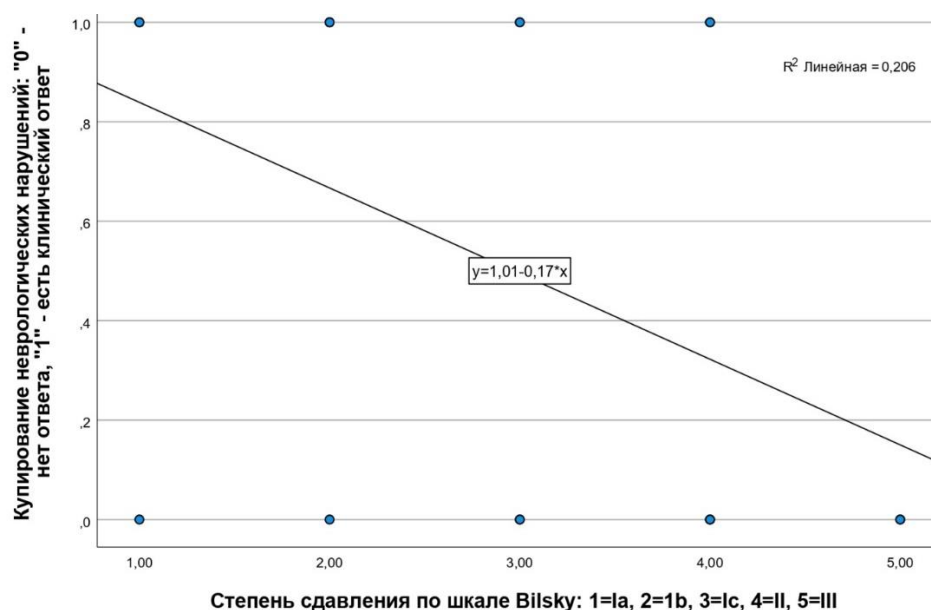


Рисунок 3.9 – Влияние степени компрессии спинного мозга (Bilsky) на эффективность лучевой терапии

Эти данные позволяют предположить, что эффективность лучевой терапии обратно пропорциональна тяжести неврологических нарушений: чем более выражен неврологический дефицит у пациента, тем менее выраженным оказывается терапевтический эффект.

3.2.5 Динамика рентгенологического ответа после лучевой терапии

В ходе динамического наблюдения 33 пациента основной группы и 44 пациента контрольной группы проходили регулярные контрольные рентгенологические исследования облучённого участка позвоночника (МРТ, КТ, ПЭТ/КТ, сцинтиграфия). Всего выполнено 230 инструментальных исследований,

что позволило проследить динамику патологического процесса в различные сроки после лучевой терапии.

Положительная рентгенологическая динамика, характеризующаяся уменьшением размеров опухоли и/или склерозированием поражённого участка, отмечена у 78,7% (n=26) пациентов основной группы и у 75,0% (n=33) пациентов контрольной группы (p=0,87). В остальных случаях рентгенологический ответ на лечение отсутствовал (Таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Результаты рентгенологического ответа на ЛТ

Категория	Группа SIB (n=33)	Группа без SIB (n=44)	p-значение
Положительная динамика	26 (78,7%)	33 (75,0%)	0,87
Продолженный рост	0 (0%)	4 (9,1%)	0,075
Отсутствие эффекта	7 (21,3%)	11 (25,0%)	0,698

Среди пациентов контрольной группы, достигших 12-месячной выживаемости, частота продолженного роста метастаза в зоне лечения через год после ЛТ составила 3,1% (n=1). Одногодичная выживаемость без признаков локального прогрессирования метастаза в зоне облучения составила 67,6% в основной группе и 56,4% в контрольной группе (p=0,295; Рисунок 3.10).

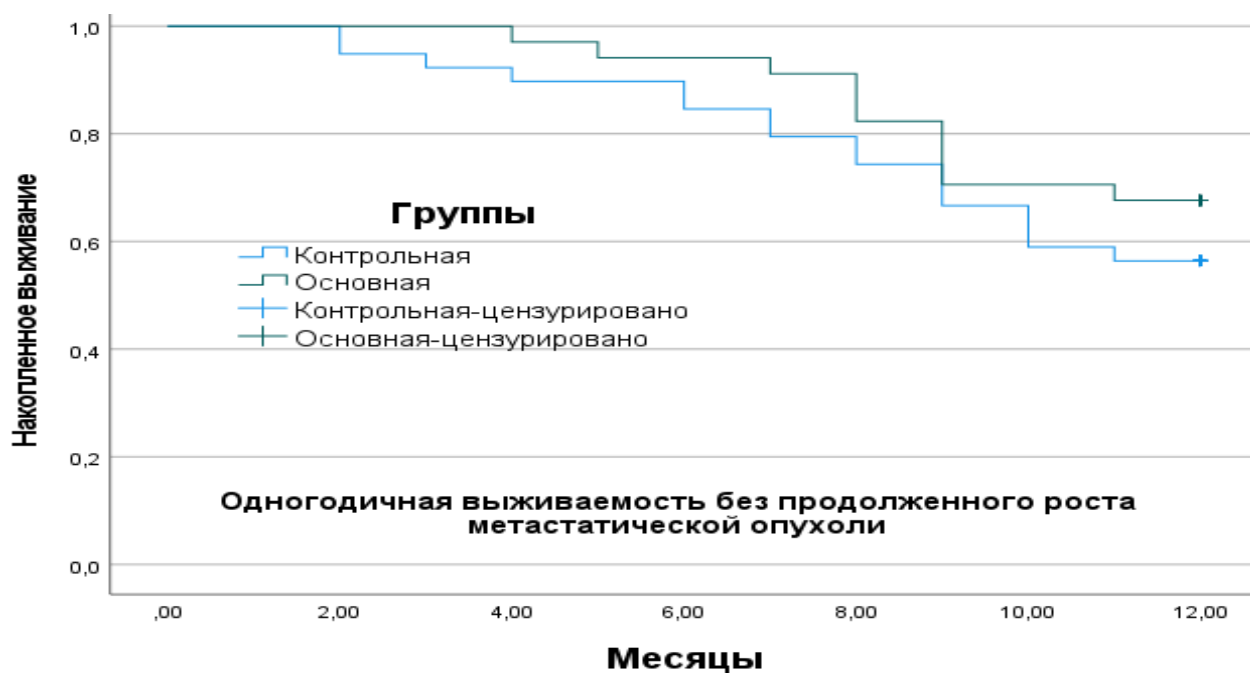


Рисунок 3.10 – Одногодичная выживаемость без продолженного роста метастатической опухоли

В целом, в течение периода наблюдения продолженный рост метастаза в зоне облучения диагностирован у 4 пациентов (9%) контрольной группы; в основной группе подобных случаев не выявлено. Однако разница между группами не достигла статистической значимости ($p=0,075$; Рисунок 3.11).

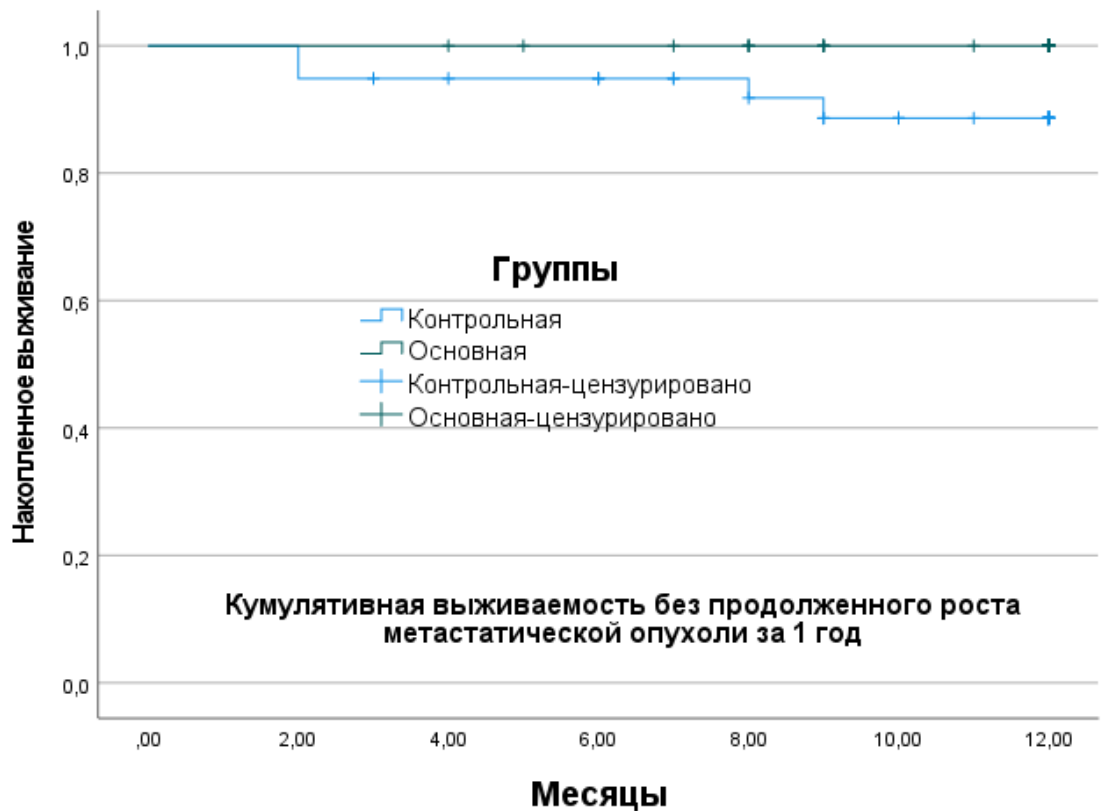


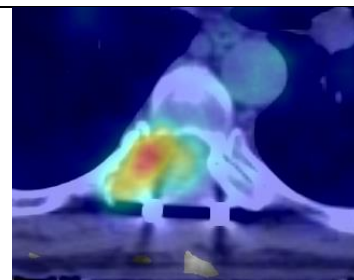
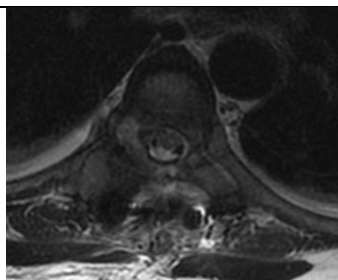
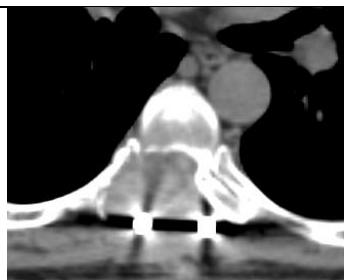
Рисунок 3.11 - График кумулятивной выживаемости без продолженного роста метастатической опухоли

Анализ рентгенологических данных показал, что ответ на лечение развивается в течение нескольких месяцев. В основной группе среднее время достижения максимального уменьшения размеров опухоли после лучевой терапии составило 6,8 месяца, в контрольной группе – 5,0 месяца.

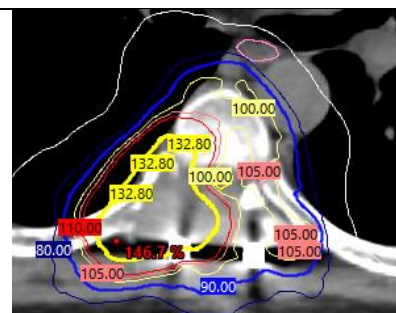
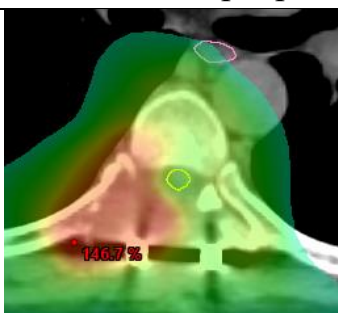
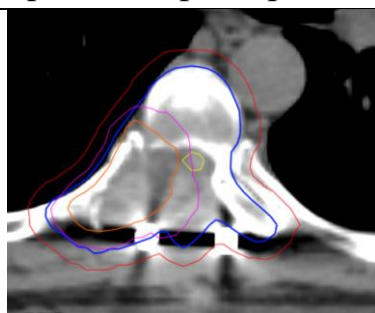
Пример достижения полного клинического ответа с последующей кистозной трансформацией представлен в клиническом примере ниже.

Клинический пример

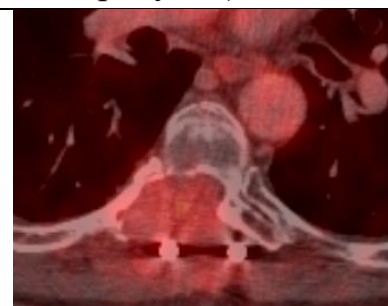
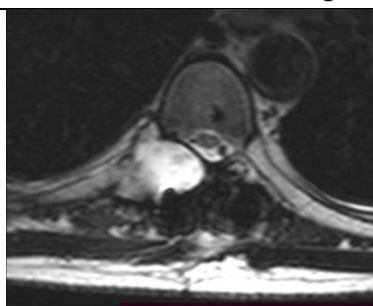
Пациент, 46 лет, с диагнозом рак левой почки (T1N0M1) и метастатическим поражением позвонка Th7 с распространением на 7-е ребро справа. Состояние после декомпрессии спинного мозга, циторедуктивной резекции опухоли Th7 с транспедикулярной фиксацией; лапароскопической резекции почки. Жалобы: боль в грудном отделе позвоночника (5–6 баллов по ВАШ).



По данным МРТ и ПЭТ/КТ: объемное образование в задних отделах Th7 размерами 5×4×2,5 см с повышенной метаболической активностью, распространением в позвоночный канал и межпозвонковые отверстия Th6–Th8 со сдавлением корешков и спинного мозга, а также вдоль 7-го ребра справа с инфильтрацией головки и шейки ребра.



Проведена ЛТ на область позвонка Th7 и 7-го ребра справа: РД 5 Гр, СД 25 Гр, с симультанным «бустом» на мягкотканый компонент (7 Гр, суммарно 35 Гр) за 5 фракций (объемы облучения и изодозные кривые — на рисунке).



Через 2 месяца — полный клинический ответ: боль 0 баллов по ВАШ, осложнений нет.

Через 15 месяцев (МРТ, ПЭТ/КТ): кистозная трансформация области Th7 (17×17×17 мм, низкая метаболическая активность, SUVmax 3,6); киста в паравerteбральных тканях (40×41×33 мм). Умеренный стеноз позвоночного канала, признаки миеломалации.

Дополнительно проведён анализ динамики в зависимости от последующей терапии. Среди пациентов, проходивших рентгенологический контроль, 5,14% (n=4) получали только симптоматическое лечение. У этих больных признаков продолженного роста опухоли не выявлено; вероятно, из-за ограниченной продолжительности их жизни потенциальный рецидив не успел проявиться. В то же время среди пациентов, продолжавших противоопухолевое лекарственное лечение, частота рентгенологически подтверждённого продолженного роста метастаза составила 5,5% (n=4). Различия между этими подгруппами не достигли статистической значимости ($p=0,631$).

Также проведена оценка эффективности лечения в зависимости от радиочувствительности метастатической опухоли. Среди относительно радиочувствительных новообразований продолженный рост метастаза зафиксирован в 3,57% случаев (1 из 28), тогда как среди относительно радиорезистентных опухолей – в 6,12% случаев (3 из 49). Различия между этими категориями также не достигли статистической значимости ($p=0,428$).

3.2.6 Однофакторный анализ прогностических факторов

Проведённый однофакторный анализ, оценивающий влияние различных клинико-радиологических и терапевтических параметров на годовую выживаемость без прогрессирования болевого синдрома, показал, что единственным статистически значимым фактором являлось применение SIB (Таблица 3.21). Использование схемы с бустом достоверно снижало риск рецидива болевого синдрома в течение года наблюдения ($OR=0,19$; 95% ДИ: 0,04–0,89; $p=0,035$). Что касается улучшения неврологического статуса, то, как отмечено выше, значимыми предикторами были исходная тяжесть неврологического дефицита и степень компрессии. Факт применения SIB не влиял на вероятность улучшения неврологии ($p=0,68$). Ни один из остальных анализируемых параметров, включая морфологию первичной опухоли, функциональный статус по шкале ECOG, степень механической нестабильности

позвоночника (SINS) и другие клинико-радиологические характеристики, не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с риском рецидива болевого синдрома или улучшением неврологического статуса ($p>0,05$ для всех факторов).

Таблица 3.21 - Факторы годичной безрецидивной выживаемости (однофакторный анализ)

Фактор	<i>p</i>-значение	ОР	95% ДИ
Режим ЛТ	0,035	0,196	0,043-0,894
Морфология первичной опухоли	0,541	1,042	0,913-1,190
ECOG (функциональный статус)	0,082	2,055	0,913-4,624
Степень компрессии спинного мозга (Bilsky)	0,170	0,741	0,483-1,137
Степень механической стабильности позвоночника (шкала SINS)	0,442	1,196	0,758-1,887
Размер мягкотканного компонента метастаза	0,123	0,719	0,472-1,094
Степень патологического перелома	0,551	1,125	0,765-1,654
Степень неврологического дефицита (Frankel)	0,690	1,209	0,475-3,080
Степень болевого синдрома по шкале (Watkins)	0,997	1,001	0,530-1,890
Интенсивность боли (по шкале ВАШ)	0,870	1,072	0,466-2,464
Количество облученных позвонков	0,880	1,025	0,747-1,405
Использование остеомодифицирующих препаратов	0,449	1,396	0,585–3,331
Радиочувствительность метастаза	0,250	0,641	0,293–1,405
Продолжение системной терапии после ЛТ	0,883	1,084	0,305–3,846

Отдельное внимание было уделено влиянию сопутствующей терапии остеомодифицирующими препаратами (ОМП) на обезболивающий эффект лучевой терапии. До начала лучевой терапии 33,3% ($n=43$) пациентов уже

получали ОМП (золедроновую кислоту или деносумаб). После облучения, с учётом назначения этих препаратов новым пациентам, суммарное использование ОМП достигло 72,8% (n=94). Сравнение эффективности лучевой терапии в зависимости от применения ОМП показало, что у пациентов без ОМП обезболивающий эффект достигнут в 77,1% случаев (n=27), а в группе с ОМП – в 83,0% (n=78); разница не достигла статистической значимости (p=0,449). Аналогичные результаты получены при анализе рецидива боли: без ОМП он наблюдался у 8,6% (3 из 35) пациентов, при использовании ОМП – у 9,6% (9 из 94) пациентов (p=0,862).

Дополнительно был проанализирован возможный вклад гистологического типа опухоли в эффективность лучевой терапии. Учитывая, что многие гистологические варианты встречались единично, все пациенты условно разделены на две группы: с относительно радиочувствительными и с относительно радиорезистентными опухолями. В исследуемой выборке 39,5% (n=51) пациентов имели относительно радиочувствительный тип метастазов, а 60,5% (n=78) – относительно радиорезистентный (согласно классификации, представленной в таблице 1.9). Эффективность облучения по критерию обезболивания составила 86,3% (n=44) против 78,2% (n=61) соответственно (p=0,25). При анализе рецидива боли также не выявлено значимых различий: он наблюдался у 7,7% (n=6) пациентов с радиорезистентными опухолями и у 11,8% (n=6) пациентов с радиочувствительными опухолями (p=0,436).

Оценивалось влияние продолжения системной противоопухолевой терапии после ЛТ. По завершении лучевого лечения 88% (n=114) пациентов продолжили получать лекарственную противоопухолевую терапию (паллиативную химио- и/или таргетную), тогда как остальным была назначена только симптоматическая терапия. Эффективность лучевой терапии по обезболивающему эффекту оказалась сопоставимой в обеих подгруппах: 81,6% (n=93) против 80,0% (n=12) соответственно (p=0,883). Рецидив болевого синдрома отмечен исключительно среди пациентов, продолжавших противоопухолевое лечение (12 случаев – 10,5%). В группе только симптоматической терапии рецидив боли не

зарегистрирован, что, вероятно, связано с крайне короткой продолжительностью жизни этих пациентов, не позволившей наблюдать развитие рецидива. Несмотря на различие в частоте рецидива, статистическая значимость не достигнута ($p=0,187$).

Таким образом, за исключением методики лучевой терапии, других статистически значимых клинико-радиологических или терапевтических факторов, влияющих на выраженность обезболивающего эффекта и риск рецидива болевого синдрома после лучевой терапии, выявлено не было.

Учитывая наличие лишь одного статистически значимого фактора в однофакторной модели, а также ограниченное число зарегистрированных событий рецидива болевого синдрома (12 событий суммарно), проведение многофакторного анализа было признано нецелесообразным.

3.2.7 Лучевые реакции и поздние осложнения

Реакции, возникающие во время курса лучевой терапии и в течение трёх месяцев после его окончания, принято считать ранними. Был проведён сравнительный анализ частоты и степени лучевых реакций в группах исследования и контроля; наиболее важные данные представлены в таблице 3.22.

Таблица 3.22 - Сравнение частоты и степени лучевых реакций (CTCAE v5.0)

Реакция	Степень	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=64)	p-значение
Усиление болевого синдрома	II степени	1,53% (1)	3,1% (2)	0,550
	III степени	0% (0)	1,5% (1)	0,312
Тошнота	I степени	4,6% (3)	7,8% (5)	0,534
Лучевой эзофагит	I степени*	—	—	—
	II степени	42,9% (15)	38,7% (12)	0,508

Продолжение таблицы 3.22

Лучевой дерматит	I степени	5 (7,7%)	3 (4,7%)	0,479
	II степени	2 (3,1%)	1 (1,5%)	0,568

* Эзофагит I степени (бессимптомный) не оценивался из-за отсутствия клинических проявлений.

Примечание: Проценты по эзофагиту II степени рассчитаны от числа пациентов, у которых пищевод находился в зоне облучения: 35 чел. (основная группа) и 31 чел. (контрольная группа).

По результатам сравнительного анализа лучевых реакций достоверных различий между группами не получено. Обращает на себя внимание отсутствие реакций IV степени и выше в обеих группах. Токсичность III степени зарегистрирована только у 1 пациента контрольной группы в виде усиления боли до 7 баллов по ВАШ.

Наиболее частой реакцией, влияющей на качество жизни пациентов, оказался лучевой эзофагит. Анализ планов облучения показал, что у 53,8% (35) пациентов основной группы и у 48,4% (31) пациентов контрольной группы часть пищевода попадала в зону лучевого воздействия (в зону PTV). Несмотря на то, что медианная доза на этот объём пищевода составляла всего 10,64 Гр (за 5 фракций), медианная максимальная доза в группе SIB достигала 26,32 Гр, тогда как в контрольной группе она составила 23,82 Гр ($p=0,025$). Впоследствии в основной группе у 42,9% (15) и в контрольной у 38,7% (12) пациентов развился эзофагит II степени тяжести. Разница, тем не менее, не достигла статистической значимости ($p=0,508$). Медиана продолжительности лучевого эзофагита составила 2,5 недели в основной группе и 2 недели в контрольной группе ($p=0,214$). Поскольку эзофагит I степени протекает бессимптомно (без клинических проявлений) и его диагностика возможна только с помощью эзофагоскопии, оценка частоты эзофагита I степени не проводилась. Ни у одного пациента не отмечено эзофагита выше II степени.

Также у 7,7% (5) пациентов основной группы и у 4,7% (3) пациентов контрольной группы наблюдался лучевой дерматит I степени. Лучевой дерматит

II степени развился у 2 (3,1%) пациентов в основной группе и у 1 (1,5%) пациента в контрольной; различие статистически незначимо ($p=0,283$). Продолжительность кожных реакций составляла 3–4 недели.

Пример лучевого дерматита II степени после проведения лучевой терапии представлен на рисунке 3.12.



Покраснение, отёк кожи спины, расхождение швов от установленной морфиновой помпы; пик реакции – на 10-е сутки. За 5 сеансов ЛТ максимальная доза на кожу составила 30,5 Гр, медианная доза – 13,26 Гр

Рисунок 3.12 – Лучевой дерматит II степени через 5 дней после облучения L4 позвонка

Анализ частоты поздних осложнений не выявил статистически значимых различий между группами. В течение всего периода наблюдения среди пациентов, проходивших рентгенологический контроль, у 18,2% (6) больных основной группы и у 11,4% (5) больных контрольной группы отмечено появление патологического перелома позвоночника в зоне облучения или ухудшение степени уже имевшегося до ЛТ перелома ($p=0,397$; Таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Поздние осложнения лучевой терапии

Группа	Прогрессирование перелома (ухудшение имеющегося)	Новый патологический перелом	Лучевая миелопатия
Основная (n=33)	4 (12,1%)	2 (6,0%)	0 (0%)
Контрольная (n=44)	5 (11,4%)	0 (0%)	0 (0%)

Стоит отметить, что формирование нового перелома позвоночника наблюдалось только в основной группе у 2 пациентов (6,0%; $p=0,098$).

Дополнительно проведён анализ в зависимости от применения остеомодифицирующих препаратов (ОМП). Среди пациентов, не получавших ОМП, патологические переломы позвоночника возникли у 4 из 16 (25%) больных, тогда как при использовании ОМП – у 7 из 61 (11,4%) пациентов. Различие также не достигло статистической значимости ($p=0,169$).

Ни у одного пациента в обеих группах не отмечено лучевой миелопатии спинного мозга.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в ходе исследования данные подтверждают эффективность паллиативной дистанционной лучевой терапии при метастатическом поражении позвоночника и выявляют преимущества режима с интегрированным бустом. В обеих сравниваемых группах достигнуто значимое уменьшение болевого синдрома у большинства пациентов. Уже к концу курса лучевой терапии примерно у трети больных отмечалось клинически значимое снижение интенсивности боли (≥ 2 баллов по ВАШ) – сопоставимо в основной и контрольной группах. Через 3 месяца после лечения наблюдалось существенное облегчение боли у 75–80% пациентов, что соответствует литературным данным об общем уровне ответа 60–85% на паллиативную лучевую терапию [116]. Частота полного обезболивания в нашем исследовании составила 38% в группе с бустом и 28% в контрольной (различие статистически незначимо, $p=0,20$), то есть имела тенденцию к повышению при использовании повышенной дозы. Важнейшим результатом является улучшение длительности анальгезирующего эффекта: применение SIB позволило существенно реже фиксировать возврат болевого синдрома в последующем наблюдении. За весь период наблюдения рецидив боли после первоначального улучшения произошёл лишь у 3% пациентов основной группы против 15% в контрольной, и различие в выживаемости без рецидива болевого синдрома достигло статистической значимости ($p=0,014$). Иначе говоря, повышенная очаговая доза облучения обеспечила более устойчивый обезболивающий эффект. При этом общая эффективность обоих режимов по большинству показателей оказалась сопоставимой. Через 12 месяцев после лечения доля пациентов, у которых сохранялось улучшение боли, была одинаково высокой в обеих группах (71–73% среди переживших к этому сроку), а частота полного обезболивания к году практически не различалась (примерно 53% в обеих группах). Это свидетельствует о том, что к концу первого года наблюдения большинство выживших пациентов, независимо от режима, испытывали значимое облегчение

или отсутствие болевого синдрома. Однако следует учитывать, что к годовому рубежу дожила лишь треть исходной когорты, и анализ на этом этапе носит ограниченный характер.

Не отмечено существенных различий и по другим клиническим исходам. Улучшение неврологической симптоматики компрессии спинного мозга наблюдалось примерно у половины пациентов с исходным дефицитом в каждой группе (через 3 месяца улучшение у 61% больных основной группы и 45% контрольной; $p>0,4$). Полный регресс неврологических нарушений был достигнут у трети пациентов с бустом и четверти – без буста ($p>0,7$). Таким образом, на фоне лучевой терапии в целом удалось стабилизировать или уменьшить неврологические проявления у значительной части больных, что согласуется с известными данными о способности радиотерапии купировать компрессионные осложнения у 60% пациентов [116]. Разницы между режимами облучения при этом не выявлено, что предполагает определяющую роль других факторов – степени исходного дефицита и характера компрессии. Действительно, в нашей когорте наилучший эффект отмечен у пациентов с минимальными неврологическими нарушениями (Frankel D): улучшение у 63%, тогда как при тяжёлой миелопатии (Frankel B/C) – лишь у 14%. Эти наблюдения соответствуют общепринятому подходу: при умеренной компрессии радиотерапия часто эффективна, тогда как при выраженной компрессии спинного мозга одного облучения недостаточно и требуется хирургическое вмешательство [80]. Таким образом, полученные результаты подтверждают важность мультидисциплинарного подхода: радиотерапия хорошо справляется с купированием боли и предотвращением неврологического ухудшения, особенно если начато своевременно, однако при наличии показаний должна дополняться хирургическим лечением.

С точки зрения локального противоопухолевого эффекта, оба режима облучения продемонстрировали высокую эффективность в пределах периода наблюдения. Рентгенологически прогрессирование метастаза в зоне облучения к 1 году встречалось крайне редко (единичные случаи в контрольной группе, 3,1%,

против 0% в основной; $p > 0,5$). По сути, в подавляющем большинстве случаев удалось добиться локального контроля на протяжении 12 месяцев. Вероятно, в более поздние сроки различия между схемами могли бы проявиться отчётливее – усиленное воздействие на опухоль должно уменьшать риск возобновления её роста. В литературе описано, что стереотаксические высокодозные режимы обеспечивают локальный контроль очагов в позвоночнике в 90% случаев через 1 год даже при менее радиочувствительных опухолях [104], тогда как после традиционных режимов при радиорезистентных метастазах возможны местные рецидивы в более ранние сроки [116]. В нашем исследовании часть пациентов с изначально неблагоприятной биологией опухоли могла не реализовать потенциальное преимущество повышенной дозы ввиду ограниченной продолжительности жизни. Тем не менее, тенденция к отсутствию случаев прогрессирования в группе с SIB внушает оптимизм относительно её способностей пролонгировать местный контроль – это требует подтверждения при более длительном наблюдении.

Повышение дозы облучения с применением интегрированного буста не привело к увеличению частоты лучевых реакций и осложнений по сравнению со стандартным режимом. В обеих группах острые постлучевые реакции были преимущественно лёгкой и средней степени тяжести (I–II степени по CTCAE). Тяжёлая реакция (III степени) была зарегистрирована лишь в одном случае — в контрольной группе, и проявлялась усилением болевого синдрома до 7 баллов. Наиболее частой лучевой реакцией у пациентов, получавших лучевую терапию на грудной отдел позвоночника, был постлучевой эзофагит. Данная реакция соответствовала I–II степени тяжести, наблюдалась в среднем у 40 % пациентов, при этом статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Транзиторное усиление болевого синдрома во время облучения (феномен «rain flare») отмечалось у 3–5 % пациентов, что согласуется с данными литературы (при адекватной сопутствующей терапии стероидами наблюдается менее чем в 10 % случаев). Таким образом, интенсивность и профиль наблюдаемых острых реакций не отличались от таковых при стандартной лучевой

терапии: токсичность была лёгкой и средней степени, носила обратимый характер и не представляла угрозы для жизни пациентов [49]. Принципиально важно, что ни у одного пациента не возникло признаков лучевой миелопатии спинного мозга. Соблюдение дозовых ограничений позволило предотвратить это грозное осложнение даже при повышении разовой дозы на очаг. Накопленный мировой опыт подтверждает, что риск радиационного повреждения спинного мозга при стереотаксических режимах очень низок – менее 1–2%, при условии корректного планирования и фракционирования [92]. Наши результаты полностью согласуются с этим: современная технология (3D-IMRT с верификацией) обеспечивает высокую точность доставки дозы и защищает критические структуры.

Анализ поздних лучевых осложнений также не выявил существенных отличий между группами. В течение года наблюдения патологические переломы облученных позвонков возникли у 18,2% пациентов основной группы и 11,4% – контрольной ($p=0,397$). В большинстве случаев это было прогрессирование уже имевшихся до лечения остеолитических разрушений тел позвонков. Частота новых переломов после облучения оказалась незначительно выше в группе SIB (2 случая, 6%) против отсутствия таковых в контроле, но эта разница статистически незначима. Тем не менее, данный факт заслуживает внимания, поскольку высокой разовой дозе при стереотаксической терапии приписывают потенциальное увеличение риска остеопороза и компрессионных переломов позвонков [104]. В опубликованных сериях наблюдений частота переломов после СЛТ действительно достигает 10–15% за 1–2 года [104]. В нашем исследовании срок наблюдения и выборка ограничены, поэтому делать окончательные выводы рано. Однако при планировании лечения таких пациентов необходимо учитывать исходное состояние кости: при обширном деструктивном поражении позвонка желательно профилактировать осложнения стабилизирующими процедурами (фиксация, вертебропластика) до начала облучения, независимо от выбранного режима. В целом же, проведенный сравнительный анализ подтверждает удовлетворительную переносимость как традиционного, так и метода с SIB: ни

одного случая отмены лечения из-за токсичности не потребовалось, ухудшения неврологического статуса на фоне ЛТ не отмечено, а профили побочных эффектов практически совпали. Это указывает на безопасность применения методики SIB при строгом соблюдении технологии лечения.

Результаты нашего исследования имеют как научную, так и прикладную ценность. Показано, что увеличение биологически эффективной дозы на очаг за счёт применения SIB способно улучшить качество обезболивания без роста токсичности. С научной точки зрения это подтверждает радиобиологическую гипотезу о том, что радиорезистентная популяция опухолевых клеток в метастазах может быть эффективнее элиминирована большими разовыми дозами. Традиционные режимы рассчитаны главным образом на быстрое облегчение боли за счёт гибели наиболее чувствительных клеток и подавления перифокального отёка. Однако при опухолях с низкой радиочувствительностью этого воздействия хватает ненадолго – как указывалось во Введении, эффект часто ограничивается 1–3 месяцами [116]. Полученные нами данные демонстрируют, что эскалация дозы (до 35 Гр за 5 фракций) значительно продляет период контроля болевого синдрома. Вероятно, высокодозное воздействие приводит к более полному уничтожению или прекращению роста метастатического очага, особенно в случаях резистентных к облучению гистологических типов (почечно-клеточный рак, меланома, саркома и т.д.). Таким образом, с теоретических позиций, применение режимов с повышенной разовой дозой оправдано радиобиологически и находит подтверждение в клинических исходах. Более того, нашими данными обоснована целесообразность дифференцированного подхода: агрессивность локального лечения метастазов должна соотноситься с биологическими особенностями опухоли и прогнозом жизни пациента.

Практическая значимость наших результатов заключается в оптимизации паллиативной помощи больным с костными метастазами. Во-первых, подтверждена равная эффективность и взаимозаменяемость распространённых схем фракционирования по ключевому параметру – облегчению боли. Это согласуется с выводами крупных мета-анализов, сравнивавших 1-фракционные и

многофракционные режимы [49, 116]. Например, метаанализ данных 3260 пациентов, получавших паллиативную лучевую терапию по поводу костных метастазов, показал отсутствие различий в частоте обезболивающего эффекта между однократным курсом лучевой терапии ($8 \text{ Гр} \times 1$) и многократными гипофракционными курсами ($20 \text{ Гр} \times 5$, $30 \text{ Гр} \times 10$ и др.). В обоих режимах обезболивающий эффект наблюдался в 60–75 % случаев [116]. Результаты нашего исследования также согласуются с приведёнными данными и демонстрируют, что как стандартный гипофракционный режим ($25 \text{ Гр} \times 5$), так и более сложная схема с бустом обладают сопоставимой эффективностью в первые недели и месяцы после лучевой терапии. Данный вывод имеет важное практическое значение, поскольку указывает на возможность применения простых коротких курсов (1–5 фракций) в тех случаях, когда основной целью является быстрое купирование болевого синдрома. В частности, у пациентов с тяжёлым состоянием и ограниченной продолжительностью жизни однократный курс в дозе 8 Гр или недельный курс 20–25 Гр являются клинически оправданными с точки зрения эффективности лечения [49]. С другой стороны, полученные нами данные чётко указывают, какую выгоду приносит эскалация дозы именно в контексте длительности эффекта. К концу первого года накопленное число рецидивов болевого синдрома в контрольной группе превысило таковое в основной группе в 5 раз. Практический вывод из этого состоит в том, что пациентам с относительно благоприятным прогнозом (продолжительность жизни >3 –6 месяцев) имеет смысл сразу проводить более радикальную лучевую терапию метастазов. Тем самым мы добьёмся того, что боль будет купирована на весь оставшийся период жизни или на многие месяцы, без необходимости в повторных курсах. И напротив, если прогноз ограничен несколькими месяцами, как уже отмечалось, можно избежать сложного лечения и дать облегчение кратким стандартным методом – пациент, вероятно, не успеет испытать рецидива боли. Таким образом, внедрение дифференцированной тактики (индивидуализированный выбор режима ЛТ) способно повысить качество жизни больных и рационализировать использование ресурсов.

В контексте существующих исследований наши результаты вписываются в общую канву развития паллиативной лучевой терапии и одновременно дополняют её новыми сведениями. Ранее выполненные крупные рандомизированные исследования (например, RTOG 9714) установили отсутствие различий в облегчении боли между короткими (1×8 Гр) и более длинными (10×3 Гр) курсами, при том что длительность обезболивающего эффекта оказалась выше после большего суммарного дозового нагрузки [49]. В частности, согласно результатам исследования RTOG 9714, потребность в повторной лучевой терапии в связи с рецидивом боли возникла у 18 % пациентов, получивших однофракционное облучение, тогда как среди пациентов, получавших 10-фракционную лучевую терапию, данный показатель составил 9 % [49]. Наши результаты также согласуются с этими данными: хотя в ранние сроки после облучения анальгетический эффект был сопоставим у пациентов обеих групп, с течением времени в контрольной группе рецидивы боли отмечались заметно чаще, чем в основной. Таким образом, результаты нашего исследования еще раз подтвердили, что применение более высокой дозы облучения обеспечивает более продолжительный контроль болевого синдрома. Вместе с тем в отечественной практике нами впервые проведено сравнительное исследование эффективности гипофракционированной лучевой терапии и лучевой терапии со стереотаксическим усилением дозы при лечении пациентов с метастатическим поражением позвоночника. В мировой литературе в последние годы активно накапливаются сведения о преимуществе высокодозной СЛТ при метастазах в позвоночник. В рандомизированном исследовании NCT02512965 (Канада–Австралия) продемонстрировано увеличение частоты полного обезболивания с 15% до 35% через 3 месяца при применении СЛТ (24 Гр за 2 фракции) по сравнению с традиционным облучением (СД 20 Гр за 5 фракций) [94]. В нашей работе отмечен схожий тренд, хотя выборка оказалась недостаточной для достижения статистической значимости на этом конце. Другой важный аспект – местный контроль и длительность эффекта. В двух рандомизированных исследованиях, проведённых в США и Германии, было показано, что

высокодозная СЛТ достоверно улучшает локальный контроль опухоли и продлевает безболевого интервал по сравнению с классическим фракционированием [92, 104]. Наши данные о сокращении числа рецидивов боли после SIB согласуются с этими результатами. В то же время, стоит упомянуть и противоположный опыт: в исследовании NRG/RTOG 0631 (США) сравнивали одномоментную СЛТ (16–18 Гр $\times$ 1) и однократное облучение 8 Гр при метастазах в позвоночник – и не обнаружили различий в облегчении боли [92]. Авторы отметили, что используемая одноразовая доза СЛТ могла быть недостаточной, кроме того, в протоколе RTOG 0631 критерии оценки боли отличались от общепринятых, что затруднило выявление преимуществ. Тем не менее, важным выводом этого исследования стала подтверждённая безопасность СЛТ: частота осложнений не превысила таковую при стандартном методе [92]. Наш анализ токсичности (в частности, отсутствие миелопатий) согласуется с этим наблюдением. Таким образом, сопоставление с литературными данными показывает, что наш более щадящий режим (буст на очаг в 5 фракций вместо экстремально однократной СЛТ) позволил добиться результатов, близких к лучшим мировым – при полной безопасности лечения. Более высокая суммарная доза дала выигрыши по ряду показателей (полное обезболивание, стойкость эффекта), не ухудшив переносимость. Это служит весомым аргументом в пользу внедрения методики SIB в клиническую практику там, где доступны соответствующие технологические возможности.

Необходимо критически оценить ограничения нашей работы, которые могут влиять на интерпретацию результатов. Прежде всего, исследование не являлось проспективным рандомизированным – сравниваемые группы сформированы на основе последовательной когорты пациентов, получавших различные режимы ЛТ в разное время. Хотя группы и были сбалансированы по основным прогностическим факторам (возраст, общее состояние, гистология, наличие эпидуральной компрессии и др.), полностью исключить риск систематической ошибки невозможно. Второе ограничение – относительно небольшой объём выборки для некоторых точек анализа. Рассчитанного числа

пациентов (65+64) хватило для выявления различий в первичной конечной точке (частоте обезболивания $>25\%$), но мощность исследования могла быть недостаточной для более тонких эффектов. Например, через 3 месяца после лучевой терапии различия между группами по частоте полного исчезновения боли и рецидива болевого синдрома, хотя и не достигли статистической достоверности, демонстрируют клинически значимую абсолютную разницу. Есть вероятность, что при большем числе наблюдений эти различия стали бы достоверными. Кроме того, в связи с высокой летальностью в популяции пациентов к концу года наблюдения оценка результатов лечения проводилась на относительно небольшом числе пациентов (30 и 32 человека в группах), что снижает достоверность 12-месячных результатов. Третье ограничение – длительность наблюдения. Медиана наблюдения составила около 11 месяцев, то есть основное внимание уделено первым 3–6 месяцам после терапии. Этого достаточно для оценки паллиативного эффекта, но недостаточно для полноценной оценки локального контроля и поздней токсичности. Многие пациенты не дожили до срока потенциального развития поздних осложнений (например, лучевого некроза, миелопатии), поэтому наши данные не могут исключить такие явления при более продолжительном наблюдении. Для окончательной оценки безопасности SIB требуется длительное слежение за уцелевшими пациентами или проведение специальных исследований на больших выборках. Четвёртое – мы не проводили детальный анализ качества жизни с помощью опросников, а фокусировались на количественных показателях боли и неврологического статуса. Хотя снижение боли напрямую связано с улучшением качества жизни, существуют и другие его аспекты (общая слабость, эмоциональное состояние, социальная активность), которые не измерялись. В дальнейшем было бы полезно включить валидированные шкалы качества жизни, чтобы всесторонне сравнить два подхода с позиции пациента. Пятое – изучалась только категория больных с метастазами в позвоночник. Нельзя автоматически экстраполировать выводы на метастазы в другие кости скелета. В частности, при поражениях длинных костей конечностей основной проблемой является риск патологического перелома и

нарушения функции конечности; роль СЛТ в таких ситуациях может быть иной. Наше исследование не ставило целью охватить эти сценарии, но в будущем подобный анализ был бы чрезвычайно интересен – например, проверка эффективности буст-методики при метастазах в тазовых костях, где тоже есть критические структуры (костный мозг, нервные сплетения). Наконец, ещё одно ограничение – технологические и организационные аспекты. Методика SIB требует современного оборудования (КТ-планирования, модулированной радиотерапии, надёжной иммобилизации и IGRT), а также высокой квалификации персонала. Не все учреждения, оказывающие помощь онкологическим больным, в настоящий момент располагают такими ресурсами. Следовательно, универсальность внедрения нашего предложения может быть ограничена. Тем не менее, медицинская технология постоянно развивается, и всё больше центров оснащаются для проведения СЛТ. Наши результаты могут служить стимулом к расширению такой материальной базы, поскольку показана реальная польза для пациентов.

Настоящее исследование затрагивает лишь одну грань комплексной проблемы лечения метастатического поражения костей. В дальнейшем необходимо ответить на ряд вопросов, чтобы оптимизировать стратегии терапии. Во-первых, требуется более точно определить критерии отбора пациентов для того или иного режима. Мы показали принципиальную возможность адаптации дозы под клиническую ситуацию, но остаётся дискуссионным, где граница между “недо-” и “перелечиванием”. Например, при олигометастатическом заболевании и ожидаемой продолжительности жизни более года, вероятно, оправдан максимально радикальный локальный подход (СЛТ высокими дозами на все выявленные очаги), так как это потенциально улучшит отдалённую выживаемость и безрецидивный период заболевания. Напротив, у пациента с висцеральной диссеминацией и прогрессированием по многим органам при ECOG 3 – чрезмерно агрессивная локальная терапия только ухудшит качество оставшейся жизни без ощутимой пользы. Хотя эти положения звучат очевидно, на практике границы бывают размытыми. Необходимо разрабатывать прогностические

модели и шкалы отбора, интегрирующие в себя показатели опухолевой нагрузки, молекулярные маркеры и состояние пациента. Некоторые шаги в этом направлении уже сделаны – так, существует шкала Katagiri для прогнозирования выживаемости при костных метастазах, шкала SINS для оценки стабильности позвоночника и др. Объединение подобных инструментов с данными о радиочувствительности опухоли может лечь в основу персонализированных рекомендаций: кому достаточно 1×8 Гр, а кому требуется 5×7 Гр.

Во-вторых, перспективным направлением исследований является комбинирование лучевой терапии с системными методами и остеопротективными средствами. Паллиативное облучение не происходит в вакууме – параллельно пациенты получают гормонотерапию, химиотерапию, иммунотерапию, бисфосфонаты или деносумаб. Взаимное влияние этих факторов на эффективность лечения боли заслуживает более глубокого изучения. Кроме того, новые таргетные и иммуно-препараты, увеличивая общую выживаемость, делают актуальнее задачу длительного местного контроля метастазов. Возможно, оптимальной будет стратегия, при которой высокодозная локальная радиотерапия проводится сразу, а затем пациент длительно получает системную терапию, поддерживающую ремиссию. Для подтверждения выгоды такой тактики потребуются специальные клинические исследования.

В-третьих, остаётся предметом дискуссии вопрос оптимального режима дозирования при СЛТ метастазов. В нашем исследовании использован гипофракционный курс 5×5 Гр с интегрированным бустом до 6–7 Гр на очаг. В мировой практике существуют различные подходы: от единоразового облучения (16–24 Гр одномоментно) до распределённых схем 3–5 фракций (например, 3×9 –10 Гр, 5×6 Гр и т.д.) [92, 94, 104]. Пока нет единого мнения, какой из режимов оптимален по соотношению эффективность/безопасность. Однократная СЛТ удобна для пациента и персонала, но накладывает особенно жёсткие ограничения по толерантности спинного мозга, что может потребовать компромисса в дозе. Многофракционный буст мягче для нормальных тканей, однако растягивается на одну-две недели, что не всегда нужно у тяжелобольных. Некоторые авторы

рекомендуют персонализированный подход при выборе режимов лучевой терапии. Например, при множественных метастазах предлагается проводить однократное облучение в умеренных дозах, тогда как при солитарных метастазах, расположенных вблизи критических органов, — применять фракционированные курсы. Для разработки чётких практических рекомендаций необходимы рандомизированные исследования, сравнивающие различные режимы СЛТ между собой. Ещё одним важным направлением является вопрос проведения повторной лучевой терапии после СЛТ. В нашем исследовании в течение одного года необходимость в реиррадиации ранее облучённых зон практически не возникала. Однако с течением времени такая потребность может появиться. В настоящее время допустимая доза при повторном облучении в подобных ситуациях окончательно не определена. В некоторых центрах уже сообщается об успешном проведении повторной СЛТ с учётом ранее полученной спинным мозгом дозы. Эта проблема будет в будущем актуальна, если стратегия высокодозового облучения получит широкое распространение. Следовательно, ещё одним направлением научных изысканий станет разработка протоколов повторной лучевой терапии и комбинированного лечения (например, СЛТ + радионуклиды) у пациентов, ранее получивших высокие дозы на скелет.

На основании проведённого исследования можно сформулировать ряд практических рекомендаций для лечения метастатического поражения костей, а также указать теоретические аспекты, которые следует учитывать при планировании терапии. Прежде всего, подтверждена оправданность использования высокодозных режимов лучевой терапии (СЛТ) у пациентов с симптомными костными метастазами при благоприятном прогнозе. Если больной относительно сохранен (ECOG 0–2) и ожидаемая продолжительность жизни превышает несколько месяцев, следует рассмотреть схему с повышенной суммарной дозой на очаг. В условиях ограниченного ресурса оборудования это может быть схема 25 Гр/5 фракций с SIB, как в нашем исследовании. При наличии необходимых технологий предпочтительно применять стереотаксическую радиотерапию, например 24 Гр/2 фракции или 30 Гр/5

фракций на очаг – такие дозы рекомендованы современными клиническими руководствами и продемонстрировали улучшение результатов лечения боли [92, 94, 104]. Подобный подход особенно показан при радиорезистентных опухолях (почечно-клеточный рак, меланома, саркома и др.), а также при олигометастатическом поражении (≤ 3 метастазов), когда существует цель максимально пролонгировать локальный контроль.

Вместе с тем не следует забывать и о традиционных схемах лучевой терапии, которые остаются стандартом лечения у пациентов с неблагоприятным прогнозом. При генерализованном метастатическом процессе, тяжелом соматическом состоянии и ожидаемой небольшой продолжительности жизни приоритетом лечения должны быть быстрота достижения паллиативного эффекта. Таким больным рекомендуется проводить укороченные курсы лучевой терапии без буста – 1×8 Гр или $5 \times 4-5$ Гр на очаг. Это позволит эффективно купировать болевой синдром на срок, достаточный в контексте их болезни, и не потребует длительного пребывания в стационаре. Решение о выборе режима лучевой терапии рекомендуется принимать коллегиально с участием радиотерапевта, клинического онколога и нейрохирурга. В случаях выраженной компрессии спинного мозга (Frankel A–C, Bilsky 2–3) или нестабильности позвоночника (SINS ≥ 13) предпочтительным является хирургический подход (декомпрессия, фиксация) с последующим проведением лучевой терапии [81]. В других случаях (Bilsky 1, SINS ≤ 12) радиотерапия может выполняться как самостоятельный метод, но при планировании нужно учитывать риск патологического перелома: при обширном остеолите целесообразна предварительная стабилизация поражённого отдела.

Технические аспекты лучевой терапии также имеют большое значение. При облучении метастазов позвоночника – вне зависимости от выбранного режима – следует применять современные методики 3D-планирования, обеспечивающие равномерное покрытие очага и щажение спинного мозга. Нами показано, что даже при эскалации дозы возможно избежать превышения толерантности критических органов. Этого можно достичь за счёт конформного распределения дозы (IMRT,

VMAT), использования SIB для фокусированного увеличения дозы лишь в пределах макроскопической опухоли, а также благодаря строгому соблюдению допусков на погрешность позиционирования (ежедневная КТ-навигация, иммобилизация пациента). При планировании СЛТ необходимо ориентироваться на опубликованные ограничения дозы на спинной мозг (например, объемное ограничение не более 14 Гр на 0,1 см³ при одноразовом облучении либо эквиваленты для фракционированных режимов) [92, 104]. Мы подчёркиваем, что даже при необходимости компромисса – например, снижения охвата PTV ради соблюдения этих ограничений – безопасность должна оставаться на первом месте. В нашем исследовании именно такая тактика позволила избежать миелопатии, пусть даже ценой уменьшения охвата буст-объёма у ряда пациентов.

Мониторинг пациентов после лечения должен проводиться в установленные сроки. Мы рекомендуем выполнять клинический осмотр через 1–1,5 месяца после ЛТ, с оценкой болевого синдрома и неврологического статуса. При сохранении или возобновлении боли следует своевременно корректировать аналгетическую терапию, рассмотреть возможность повторного облучения (при допустимой дозе на спинной мозг) либо переключения на системные методы (радиоизотопы, химиотерапия). Плановые контрольные визуализационные исследования (МРТ поражённого отдела позвоночника) целесообразно проводить через 3 и 6 месяцев – это позволяет выявить местное прогрессирование до появления клинических проявлений. Наш опыт показал, что при адекватном первичном облучении локальные рецидивы редки, но при их возникновении желательно раннее обнаружение, пока пациент в достаточном функциональном статусе для активного вмешательства. В случае обнаружения прогрессирования рекомендуется обсудить на консилиуме варианты лечения: нейрохирургическую резекцию метастаза, повторную СЛТ (если позволяет суммарная доза) или системную терапию. Таким образом, ведение пациента с метастазами в костях должно быть непрерывным процессом, включающим этап лучевой терапии и последующее динамическое наблюдение с готовностью к дополнительным мерам при необходимости.

Подводя итог, проведённое исследование продемонстрировало равную непосредственную эффективность двух режимов дистанционной лучевой терапии костных метастазов и преимущество дозового буста в повышении стойкости обезболивающего эффекта. Эти результаты расширяют представления о паллиативной радиотерапии: из инструмента краткосрочного снятия боли она превращается в средство длительного контроля симптомов и локального противоопухолевого воздействия при рациональном использовании современных технологий. Внедрение методики одновременного интегрированного буста способно улучшить качество жизни онкологических пациентов с метастазами в кости, снизить потребность в повторных облучениях и продлить периоды ремиссии болевого синдрома. Полученные данные могут быть положены в основу клинических рекомендаций по выбору режима фракционирования в зависимости от клинической ситуации. Необходимы дальнейшие исследования, в том числе рандомизированные, для окончательного подтверждения выявленных преимуществ и для оптимизации дозовых параметров. Тем не менее уже сейчас очевидно, что персонализированный подход к паллиативной лучевой терапии – с учётом прогноза и биологии опухоли – имеет значительный потенциал и должен развиваться в практическом здравоохранении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование продемонстрировало, что гипофракционный режим лучевой терапии с симультанным интегрированным бустом (SIB) для лечения симптомных метастазов позвоночника является технически осуществимым, безопасным и клинически эффективным. При этом в группе SIB на всех временных интервалах (до окончания лечения, через 3, 6 и 12 месяцев) наблюдались сопоставимые с традиционным 25 Гр/5 фракций без буста показатели общей выживаемости и купирования боли, однако добавление SIB обеспечивало значимое снижение частоты рецидива болевого синдрома. Ранние лучевые реакции и поздние осложнения встречались с одинаковой частотой и в легкой/средней степени тяжести, без случаев тяжёлой токсичности ($\geq$ III степени) в обеих группах. Результаты подтверждают, что режим SIB является безопасной и перспективной альтернативой стереотаксической лучевой терапии для пациентов с метастазами в позвоночник, особенно при необходимости достижения длительного локального контроля. Дальнейшие исследования, включая рандомизированные контролируемые испытания, необходимы для уточнения дозовых параметров и выявления подгрупп пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от данной методики.

ВЫВОДЫ

1) Гипофракционная лучевая терапия с симультанным интегрированным бустом (SIB) при лечении симптомных метастазов позвоночника является технически осуществимой, воспроизводимой и безопасной в условиях клинической практики на линейных ускорителях, оснащённых технологиями IMRT/VMAT и IGRT.

2) Оба исследованных режима — 25 Гр/5 фракций без буста и 25 Гр/5 фракций с SIB до 30–35 Гр — обеспечивают сопоставимый анальгетический эффект и улучшение неврологического статуса как в ранний, так и в отдалённый периоды наблюдения. Через год после ЛТ доля пациентов с контролируемым болевым синдромом составила 73,3 % в группе SIB и 71,9 % в группе без буста ($p = 0,89$). При этом режим с SIB статистически достоверно снижает частоту рецидива болевого синдрома в отдалённой перспективе по сравнению с более низкодозным режимом ($p = 0,014$). Через три месяца частичное или полное уменьшение неврологического дефицита отмечено у 61,1 % пациентов основной группы и у 45,0 % в контрольной ($p = 0,435$), полный регресс неврологических нарушений — у 33,3 % и 25,0 % соответственно ($p = 0,740$). Таким образом, отличия в неврологическом эффекте между режимами статистически не доказаны.

3) Применение режима SIB в исследуемых дозовых параметрах не сопровождается увеличением частоты и степени ранних лучевых реакций и поздних осложнений по сравнению со стандартным режимом лучевой терапии без SIB.

4) Рентгенологический ответ опухоли по критериям RECIST 1.1 был сопоставим в обеих группах: объективный ответ (полный + частичный) составил 78,7% в группе SIB и 75,0% в контрольной группе; статистически значимых различий не выявлено ($p=0,87$).

5) Помимо увеличения дозы с использованием SIB, ни один из проанализированных клинико-демографических параметров (морфология опухоли, статус ECOG, шкала SINS, степень компрессии спинного мозга и др.) не

продемонстрировал статистически значимой связи с годовой выживаемостью без прогрессирования болевого синдрома ($p > 0,05$). Предикторами эффективности купирования неврологических нарушений являются исходная тяжесть неврологического дефицита (по шкале Frankel) и степень компрессии спинного мозга (по шкале Bilsky), тогда как вариации биологически эффективной дозы в изученных пределах не оказывали значимого влияния на неврологический исход.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При радиотерапии симптомных метастазов позвоночника применение стереотаксических режимов с высокими суммарными дозами целесообразно у пациентов с удовлетворительным общим состоянием и прогнозируемой выживаемостью более 3–6 месяцев. Использование высоких доз позволяет достигать более стойкого обезболивающего эффекта, а также улучшать локальный контроль заболевания. При ограниченных технических возможностях для проведения стереотаксических режимов применение схемы 25 Гр за 5 фракций с эскалацией дозы на зону макроскопического поражения посредством симультанного интегрированного буста (SIB) обеспечивает сопоставимые результаты и может рассматриваться как альтернативный вариант.

2. У пациентов с тяжёлым общим состоянием (ECOG ≥ 3), множественными метастазами и неблагоприятным краткосрочным прогнозом предпочтение следует отдавать укороченным паллиативным схемам облучения без SIB. Такие режимы (1×8 Гр или 5×5 Гр) также эффективно уменьшают выраженность болевого синдрома. В ситуациях, когда основной целью является быстрое облегчение симптомов, а ожидаемая продолжительность жизни ограничена, эскалация дозы нецелесообразна.

3. Выбор режима лучевой терапии должен осуществляться коллегиально с участием радиотерапевта, нейрохирурга (вертебролога) и радиолога. При наличии компрессии спинного мозга (Bilsky 2–3) или нестабильности позвоночника первично показано хирургическое лечение (декомпрессия, стабилизация) с последующим проведением лучевой терапии. При сохранённой стабильности позвоночника и отсутствии критической компрессии возможно проведение лучевой терапии в качестве самостоятельного метода лечения.

4. Проведение лучевой терапии при метастазах позвоночника требует применения современных технологий планирования (IMRT/VMAT) и ежедневной IGRT-верификации. Применение SIB безопасно при строгом соблюдении дозовых ограничений на спинной мозг и адекватной иммобилизации пациента.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БЭД - биологически эффективная доза
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли
- ВПО - выявленный первичный очаг
- КТ – компьютерная томография
- ЛК – локальный контроль
- ЛТ – лучевая терапия
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОВ – общая выживаемость
- ОМП – остеомодифицирующие препараты
- ППЖ – прогнозируемая продолжительность жизни
- СО – стандартное отклонение
- СИБ – симультанно интегрированный буст (SIB)
- СЛТ – стереотаксическая лучевая терапия
- СРХ – стереотаксическая радиохирургия
- 3DCRT – 3-dimensional conformal radiation therapy (трехмерная конформная лучевая терапия)
- ASIA – American Spinal Injury Association (Американская ассоциация спинальной травмы)
- ASTRO – American Society for Radiation Oncology (Американское общество радиационной онкологии)
- CTV – Clinical Target Volume (клинический целевой объем)
- ESCC – Epidural Spinal Cord Compression (эпидуральная компрессия спинного мозга)
- ESTRO – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Европейское общество радиационных онкологов)
- GTV – Gross Tumor Volume (объем видимой опухоли)
- IBMCWP – International Bone Metastases Consensus Working Party (Международная рабочая группа по выработке консенсуса по метастазам в кости)

IGRT – Image-Guided Radiation Therapy (лучевая терапия под визуальным контролем)

IMRT – Intensity-modulated radiation therapy (лучевая терапия, модулированная по интенсивности)

ISRC – International Spine Radiosurgery Consortium (Международный консорциум по радиохирургии позвоночника)

ISRS – International Stereotactic Radiosurgery Society (Международное общество стереотаксической радиохирургии)

PTV – Planned Target Volume (планируемый целевой объём)

SABR – stereotactic ablative radiotherapy (стереотаксическая абляционная радиотерапия)

SBRT – Stereotactic body radiotherapy (стереотаксическая лучевая терапия)

SIB – simultaneous integrated boost (симультанно интегрированный буст)

SINS – spinal instability neoplastic score (шкала неопластической нестабильности позвоночника)

SOSG – Spine Oncology Study Group (группа по изучению опухолей позвоночника)

VMAT – volumetric modulated arc therapy (лучевая терапия, модулированная по объёму)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арсеньев, А.И. Стереотаксическая лучевая терапия в лечении первичных и метастатических опухолевых поражений позвоночника / А.И. Арсеньев, С.В. Канаев, С.Н. Новиков [и др.] // Вопросы онкологии. - 2022. - Т.68, №4. - С. 413–426.
2. Арсеньев, А.И. Радиобиология высокодозной лучевой терапии. Учебное пособие / А.И. Арсеньев, С.Н. Новиков, С.В. Канаев [и др.] - Санкт-Петербург, 2022. - С. 31–33.
3. Багрова, С.Г. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2 / С.Г. Багрова, Е.М. Басин, К.А. Борзов [и др.] // Злокачественные опухоли. - 2023. - Т.13, №3s2. - С. 44–59.
4. Бычкова, Н.М. Клинические особенности метастатических поражений скелета при раке легкого и эффективность паллиативной лучевой терапии / Н.М. Бычкова, Е.В. Хмелевский, Г.Р. Абузарова [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2022. - Т.11, №4. - С. 12–19.
5. Бычкова, Н.М. Метастазы колоректального рака в скелете: клинические особенности и эффективность лучевой терапии / Н.М. Бычкова, Е.В. Хмелевский, Г.Р. Абузарова [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2021. - Т.10, №5. - С. 13–19.
6. Деньгина, Н.В. Роль стереотаксической лучевой терапии в лечении больных с отдаленными метастазами / Н.В. Деньгина // Практическая онкология. - 2021. - Т.22, №4. - С. 282–290.
7. Кит, О.И. Метастатическое поражение позвоночника с минимальной эпидуральной компрессией: хирургическое лечение или стереотаксическая лучевая терапия? / О.И. Кит, Д.Е. Закондырин, А.А. Гринь [и др.] // Креативная хирургия и онкология. - 2024. - Т.14, №2. - С. 127–135.
8. Мушкин, М.А. Опухолевые поражения позвонков: концепция комплексной оценки применительно к условиям неотложной помощи / М.А.

Мушкин, А.К. Дулаев, З.Ю. Аликов [и др.] // Хирургия позвоночника. - 2018. - Т.15, №3. - С. 92–99.

9. Мушкин, М.А. Влияние догоспитальной паузы на исходы неотложных декомпрессивно-стабилизирующих операций у пациентов с опухолевым и инфекционным поражением позвоночника / М.А. Мушкин, А.К. Дулаев, З.Ю. Аликов, А.Ю. Мушкин // Травматология и ортопедия России. - 2021. - Т.27, №4. - С. 53–64.

10. Паньшин, Г.А. Олигометастатическая болезнь и дистанционная стереотаксическая абляционная радиотерапия тела (общие вопросы) / Г.А. Паньшин // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. - 2023. - 2023(3). - С. 32–43.

11. Санникова, Е.О. Количественная оценка качества планирования облучения больных с метастатическими поражениями позвоночника / Е.О. Санникова, И.М. Лебеденко, Ш.Ш. Ханходжаев [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. - 2024. - Т.15, №4. - С. 40–47.

12. Ханходжаев, Ш.Ш. Лучевая терапия метастазов в позвоночник с использованием симультанного интегрированного буста / Ш.Ш. Ханходжаев, М.В. Черных, И.М. Лебеденко [и др.] // Хирургия и онкология. - 2025. - Т.7, №1. - С. 71–82.

13. Хмелевский, Е.В. Боль как критерий радиочувствительности костных метастазов. Сравнительная эффективность лучевой терапии у больных с костными метастазами различной природы / Е.В. Хмелевский, Н.М. Бычкова // Вопросы онкологии. - 2021. - Т.67, №5. - С. 699–706.

14. Хмелевский, Е.В. Особенности болевого синдрома у больных с метастатическим поражением скелета / Е.В. Хмелевский, Н.М. Бычкова // Вопросы онкологии. - 2021. - Т.67, №4. - С. 569–578.

15. Alcorn, S. External Beam Radiation Therapy for Palliation of Symptomatic Bone Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline / S. Alcorn, A. Cort, L. Bradfield [et al.] // Practical Radiation Oncology. – 2024. – Vol. 14, № 5. – P. 377–397.

16. Al-Omair, A. Surgical resection of epidural disease improves local control following postoperative spine stereotactic body radiotherapy / A. Al-Omair, L. Masucci, L. Masson-Cote [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2013. – Vol. 15, № 10. – P. 1413–1419.
17. Anderson, A.B. External Validation of PATHFx Version 3.0 in Patients Treated Surgically and Non-surgically for Symptomatic Skeletal Metastases / A.B. Anderson, R. Wedin, N. Fabbri [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2020. – Vol. 478, № 4. – P. 808–818.
18. Arnold, K.M. The Impact of Radiation on the Tumor Microenvironment: Effect of Dose and Fractionation Schedules / K.M. Arnold, N.J. Flynn, A. Raben [et al.] // *Cancer Growth and Metastasis*. – 2018. – Vol. 11. – P. 1–17.
19. Bach, F. Metastatic Spinal Cord Compression. Occurrence, Symptoms, Clinical Presentations and Prognosis in 398 Patients with Spinal Cord Compression / F. Bach, B.H. Larsen, K. Rohde [et al.] // *Acta Neurochirurgica*. – 1990. – Vol. 107, № 1–2. – P. 37–43.
20. Bentzen, S.M. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues / S.M. Bentzen, L.S. Constine, J.O. Deasy [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2010. – Vol. 76, № 3 (Suppl). – P. S3–S9.
21. Bilsky, M.H. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale / M.H. Bilsky, I. Laufer, D.R. Fournery [et al.] // *Journal of Neurosurgery: Spine*. – 2010. – Vol. 13, № 3. – P. 324–328.
22. Bollen, L. Clinical management of spinal metastases: The Dutch national guideline / L. Bollen, S.P.D. Dijkstra, R.H.M.A. Bartels [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 104. – P. 81–90.
23. Brodowicz, T. Early identification and intervention matters: a comprehensive review of current evidence and recommendations for the monitoring of bone health in patients with cancer / T. Brodowicz, P. Hadji, D. Niepel, I. Diel // *Cancer Treatment Reviews*. – 2017. – Vol. 61. – P. 23–34.
24. Chan, M.W. Patterns of epidural progression following post-operative spine stereotactic body radiotherapy (SBRT): implications for clinical target volume

delineation / M.W. Chan, I. Thibault, E.G. Atenafu [et al.] // *Journal of Neurosurgery: Spine*. – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 652–659.

25. Chow, E. Accuracy of survival prediction by palliative radiation oncologists / E. Chow, L. Davis, T. Panzarella [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2005. – Vol. 61, № 3. – P. 870–873.

26. Chow, E. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review / E. Chow, K. Harris, G. Fan [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25, № 11. – P. 1423–1436.

27. Chow, E. Update of the International Consensus on Palliative Radiotherapy Endpoints for Future Clinical Trials in Bone Metastases / E. Chow, P. Hoskin, G. Mitera [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2012. – Vol. 82, № 5. – P. 1730–1737.

28. Chow, E. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial / E. Chow, Y.M. van der Linden, D. Roos [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 164–171.

29. Chow, E. Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases / E. Chow, L. Zeng, N. Salvo [et al.] // *Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 24, № 2. – P. 112–124.

30. Coleman, R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity / R.E. Coleman // *Clinical Cancer Research*. – 2006. – Vol. 12, № 20 (Pt 2). – P. 6243s–6249s.

31. Coleman, R. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines / R. Coleman, P. Hadji, J.J. Body [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2020. – Vol. 31, № 12. – P. 1650–1663.

32. Cox, B.W. International Spine Radiosurgery Consortium Consensus Guidelines for Target Volume Definition in Spinal Stereotactic Radiosurgery / B.W. Cox, D.E. Spratt, M. Lovelock [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2012. – Vol. 83, № 5. – P. e597–e605.

33. Dale, E. Specification of the Dose to Organs at Risk in External Beam Radiotherapy / E. Dale, D.R. Olsen // *Acta Oncologica*. – 1997. – Vol. 36, № 2. – P. 129–135.
34. Dewan, M.Z. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody / M.Z. Dewan, A.E. Galloway, N. Kawashima [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2009. – Vol. 15, № 17. – P. 5379–5388.
35. Dunne, E.M. International consensus recommendations for target volume delineation specific to sacral metastases and spinal stereotactic body radiation therapy (SBRT) / E.M. Dunne, A. Sahgal, S.S. Lo [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2020. – Vol. 145. – P. 21–29.
36. Eisenhauer, E.A. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 228–247.
37. Falkmer, U. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases / U. Falkmer, J. Järhult, P. Wersäll, E. Cavallin-Ståhl // *Acta Oncologica*. – 2003. – Vol. 42, № 5–6. – P. 620–633.
38. Firdous, S. How Should We Assess Pain: Do Patients Prefer a Quantitative or Qualitative Scale? / S. Firdous, A. Berger, W. Jehangir [et al.] // *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*. – 2021. – Vol. 38, № 4. – P. 383–390.
39. Fisher, C.G. A Novel Classification System for Spinal Instability in Neoplastic Disease / C.G. Fisher, C.P. DiPaola, T.C. Ryken [et al.] // *Spine*. – 2010. – Vol. 35, № 22. – P. E1221–E1229.
40. Frankel, H.L. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia / H.L. Frankel, D.O. Hancock, G. Hyslop [et al.] // *Paraplegia*. – 1969. – Vol. 7. – P. 179–192.
41. Gerszten, P.C. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution / P.C. Gerszten, S.A. Burton, C. Ozhasoglu, W.C. Welch // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2007. – Vol. 32, № 2. – P. 193–199.

42. Gerszten, P.C. Complete percutaneous treatment of vertebral body tumors causing spinal canal compromise using a transpedicular cavitation, cement augmentation, and radiosurgical technique / P.C. Gerszten, E.A. Monaco // *Neurosurgical Focus*. – 2009. – Vol. 27, № 6. – Art. № E9.
43. Guckenberger, M. ESTRO clinical practice guideline: Stereotactic body radiotherapy for spine metastases / M. Guckenberger, N. Andratschke, C. Belka [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2024. – Vol. 190. – Art. № 109966.
44. Guckenberger, M. Fractionated radiosurgery for painful spinal metastases: DOSIS – a phase II trial / M. Guckenberger, M. Hawkins, M. Flentje, R.A. Sweeney // *BMC Cancer*. – 2012. – Vol. 12. – Art. № 530.
45. Guckenberger, M. Long-Term Results of Dose-Intensified Fractionated Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Painful Spinal Metastases / M. Guckenberger, F. Mantel, R.A. Sweeney [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2021. – Vol. 110, № 2. – P. 348–357.
46. Guckenberger, M. Dose-intensified hypofractionated stereotactic body radiation therapy for painful spinal metastases: Results of a phase 2 study / M. Guckenberger, R.A. Sweeney, M. Hawkins [et al.] // *Cancer*. – 2018. – Vol. 124, № 9. – P. 2001–2009.
47. Hallinan, J.T.P.D. Deep learning assessment compared to radiologist reporting for metastatic spinal cord compression on CT / J.T.P.D. Hallinan, L. Zhu, W. Zhang [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Vol. 13. – Art. № 1151073.
48. Hamaoka, T. Tumour response interpretation with new tumour response criteria vs the World Health Organisation criteria in patients with bone-only metastatic breast cancer / T. Hamaoka, C.M. Costelloe, J.E. Madewell [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 102, № 4. – P. 651–657.
49. Hartsell, W.F. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases / W.F. Hartsell, C.B. Scott, D.W. Bruner [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2005. – Vol. 97, № 11. – P. 798–804.

50. Heindel, W. The diagnostic imaging of bone metastases / W. Heindel, R. Gübitz, V. Vieth [et al.] // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2014. – Vol. 111, № 44. – P. 741–747.
51. Helweg-Larsen, S. Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients / S. Helweg-Larsen, P.S. Sørensen // *European Journal of Cancer*. – 1994. – Vol. 30A, № 3. – P. 396–398.
52. Hoskin, P.J. Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation / P.J. Hoskin, A. Grover, R. Bhana // *Radiotherapy and Oncology*. – 2003. – Vol. 68, № 2. – P. 175–180.
53. Husain, Z.A. Stereotactic body radiotherapy for de novo spinal metastases: systematic review / Z.A. Husain, A. Sahgal, S.A. De [et al.] // *Journal of Neurosurgery: Spine*. – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. 295–302.
54. Kaidar-Person, O. Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy: A Practical Guide / O. Kaidar-Person, R. Chen // Springer International Publishing AG, Cham. - 2018.
55. Katagiri, H. Clinical results of nonsurgical treatment for spinal metastases / H. Katagiri, M. Takahashi, J. Inagaki [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 1998. – Vol. 42, № 5. – P. 1127–1132.
56. Kirshblum, S.C. International standards for neurological classification of spinal cord injury / S.C. Kirshblum, S.P. Burns, F. Biering-Sorensen [et al.] // *The Journal of Spinal Cord Medicine*. – 2011. – Vol. 34, № 6. – P. 535–546.
57. Laufer, I. Local disease control for spinal metastases following "separation surgery" and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic radiation therapy: Outcomes Analysis in 186 patients / I. Laufer, J.B. Iorgulescu, T. Chapman [et al.] // *Journal of Neurosurgery: Spine*. – 2013. – Vol. 18, № 3. – P. 207–214.
58. Laufer, I. The NOMS Framework: Approach to the Treatment of Spinal Metastatic Tumors / I. Laufer, D.G. Rubin, E. Lis [et al.] // *The Oncologist*. – 2013. – Vol. 18, № 6. – P. 744–751.

59. Lee, Y.K. Comparison of deliverable IMRT and VMAT for spine metastases using a simultaneous integrated boost / Y.K. Lee, J.L. Bedford, H.A. McNair, M.A. Hawkins // *The British Journal of Radiology*. – 2013. – Vol. 86, № 1022. – Art. № 20120466.
60. Li, K.K. On behalf of the Bone Metastases Team / K.K. Li, E. Sinclair, J. Pope [et al.] // *Journal of Pain Research*. – 2008. – Vol. 1. – P. 43–48.
61. Li, W.S. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / W.S. Li, J.M. van der Velden, V. Ganesh [et al.] // *Annals of Palliative Medicine*. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 104–117.
62. Lubgan, D. Effective local control of vertebral metastases by simultaneous integrated boost radiotherapy / D. Lubgan, A. Ziehaus, S. Semrau [et al.] // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2015. – Vol. 191, № 3. – P. 264–271.
63. Lucido, J.J. Single and Multifraction Spine Stereotactic Body Radiation Therapy and the Risk of Radiation Induced Myelopathy / J.J. Lucido, T.C. Mullikin, F. Abraha [et al.] // *Advances in Radiation Oncology*. – 2022. – Vol. 7. – Art. № 101047.
64. Lutz, S. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline / S. Lutz, T. Balboni, J. Jones [et al.] // *Practical Radiation Oncology*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 4–12.
65. Lutz, S. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline / S. Lutz, L. Berk, E. Chang [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2011. – Vol. 79, № 4. – P. 965–976.
66. Makita, K. Local control of bone metastases treated with external beam radiotherapy in recent years: a multicenter retrospective study / K. Makita, Y. Hamamoto, H. Kanzaki [et al.] // *Radiation Oncology*. – 2021. – Vol. 16, № 1. – Art. № 225.
67. Maranzano, E. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial / E. Maranzano, P. Latini // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 1995. – Vol. 32, № 4. – P. 959–967.

68. Massicotte, E. Minimal access spine surgery (MASS) for decompression and stabilization performed as an out-patient procedure for metastatic spinal tumours followed by spine stereotactic body radiotherapy (SBRT): First report of technique and preliminary outcomes / E. Massicotte, M. Foote, R. Reddy [et al.] // *Technology in Cancer Research & Treatment*. – 2012. – Vol. 11, № 1. – P. 15–25.
69. McDonald, R. Effect of Radiotherapy on Painful Bone Metastases: A Secondary Analysis of the NCIC Clinical Trials Group Symptom Control Trial SC.23 / R. McDonald, K. Ding, M. Brundage [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2017. – Vol. 3, № 7. – P. 953–959.
70. Meares, C. Prediction of Survival After Surgical Management of Femoral Metastatic Bone Disease / C. Meares, A. Badran, D. Dewar // *Journal of Bone Oncology*. – 2019. – Vol. 15. – Art. № 100225.
71. Mizumoto, M. Radiotherapy for patients with metastases to the spinal column: A review of 603 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital / M. Mizumoto, H. Harada, H. Asakura [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2011. – Vol. 79, № 1. – P. 208–213.
72. Mor, V. The Karnofsky Performance Status Scale: An examination of its reliability and validity in a research setting / V. Mor, L. Laliberte, J.N. Morris [et al.] // *Cancer*. – 1984. – Vol. 53, № 9. – P. 2002–2007.
73. Moulding, H.D. Local disease control after decompressive surgery and adjuvant high-dose single-fraction radiosurgery for spine metastases / H.D. Moulding, J.B. Elder, E. Lis [et al.] // *Journal of Neurosurgery: Spine*. – 2010. – Vol. 13, № 1. – P. 87–93.
74. Myrehaug, S. Reirradiation spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: systematic review / S. Myrehaug, A. Sahgal, M. Hayashi [et al.] // *Journal of Neurosurgery: Spine*. – 2017. – Vol. 27, № 4. – P. 428–435.
75. Nguyen, Q. Single-Fraction Stereotactic vs Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly Nonspine Bone Metastases: A Randomized Phase 2 Trial / Q. Nguyen, S. Chun, E. Chow [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2019. – Vol. 5, № 6. – P. 872–878.

76. Nguyen, T.T. Bone up on spinal osseous lesions: a case review series [Электронный ресурс] / T.T. Nguyen, J.C. Thelen, A.A. Bhatt [et al.] // *Insights into Imaging*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – Art. 80.
77. Oken, M.M. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M.M. Oken, R.H. Creech, D.C. Tormey [et al.] // *American Journal of Clinical Oncology*. – 1982. – Vol. 5, № 6. – P. 649–655.
78. Olson, R. SUPR-3D: A randomized phase III trial comparing simple unplanned palliative radiotherapy versus 3D conformal radiotherapy for patients with bone metastases: study protocol / R. Olson, R. Schlijper, N. Chng [et al.] // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19. – Art. № 1011.
79. Ong, W.L. Radiation myelopathy following stereotactic body radiation therapy for spine metastases / W.L. Ong, S. Wong, H. Soliman [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2022. – Vol. 159. – P. 23–31.
80. Park, J. A biochemical mechanism for resistance of intervertebral discs to metastatic cancer: Fas ligand produced by disc cells induces apoptotic cell death of cancer cells / J. Park, J. Lee, S. Cho [et al.] // *European Spine Journal*. – 2007. – Vol. 16, № 9. – P. 1319–1324.
81. Patchell, R.A. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial / R.A. Patchell, P.A. Tibbs, W.F. Regine [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, № 9486. – P. 643–648.
82. Perrin, R.G. Metastatic Spine Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Evaluation of Patients / R.G. Perrin, A.W. Laxton // *Neurosurgery Clinics of North America*. – 2004. – Vol. 15, № 3. – P. 365–373.
83. Perrin, R.G. Intradural extramedullary spinal metastasis: a report of 10 cases / R.G. Perrin, K.E. Livingston, B. Aarabi // *Journal of Neurosurgery*. – 1982. – Vol. 56, № 6. – P. 835–837.
84. Pielkenrood, B.J. Pain response after stereotactic body radiation therapy versus conventional radiotherapy in patients with bone metastases – a phase II, randomized controlled trial within a prospective cohort / B.J. Pielkenrood, J.M. van der

Velden, Y.M. van der Linden [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2021. – Vol. 110, № 2. – P. 358–367.

85. Potkrajcic, V. Dose-escalated Radiotherapy with Simultaneous Integrated Boost for Bone Metastases in Selected Patients with Assumed Favourable Prognosis / V. Potkrajcic, A.-C. Mueller, B. Frey [et al.] // Radiology and Oncology. – 2022. – Vol. 56, № 4. – P. 515–524.

86. Quraishi, N.A. The surgical management of metastatic spinal tumors based on an Epidural Spinal Cord Compression (ESCC) scale / N.A. Quraishi, G. Arealis, K.M.I. Salem [et al.] // The Spine Journal. – 2015. – Vol. 15, № 8. – P. 1738–1743.

87. Rades, D. A score predicting posttreatment ambulatory status in patients irradiated for metastatic spinal cord compression / D. Rades, V. Rudat, T. Veninga [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2008. – Vol. 72, № 3. – P. 905–908.

88. Rades, D. Evaluation of Five Radiation Schedules and Prognostic Factors for Metastatic Spinal Cord Compression / D. Rades, L.J.A. Stalpers, T. Veninga [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23, № 15. – P. 3366–3375.

89. Raphael, B. Biopsy of suspicious bone lesions in patients with a single known malignancy: prevalence of a second malignancy / B. Raphael, S. Hwang, R.A. Lefkowitz [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2013. – Vol. 201, № 6. – P. 1309–1314.

90. Redmond, K.J. Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Stereotactic Body Radiation Therapy for Metastatic Solid Tumor Malignancies to the Spine / K.J. Redmond, S. Robertson, S.S. Lo [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2017. – Vol. 97, № 1. – P. 64–74.

91. Rich, S.E. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases / S.E. Rich, R. Chow, S. Raman [et al.] // Radiotherapy and Oncology. – 2018. – Vol. 126, № 3. – P. 547–557.

92. Ryu, S. Stereotactic Radiosurgery vs Conventional Radiotherapy for Localized Vertebral Metastases of the Spine: Phase 3 Results of NRG Oncology/RTOG

0631 Randomized Clinical Trial / S. Ryu, S. Deshmukh, R.D. Timmerman [et al.] // JAMA Oncology. – 2023. – Vol. 9, № 6. – P. 800–807.

93. Ryu, S. Radiosurgical decompression of metastatic epidural compression / S. Ryu, J. Rock, R. Jain [et al.] // Cancer. – 2010. – Vol. 116, № 9. – P. 2250–2257.

94. Sahgal, A. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial / A. Sahgal, S.D. Myrehaug, S. Siva [et al.] // The Lancet Oncology. – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. 1023–1033.

95. Sethakorn, N. Advancing Treatment of Bone Metastases through Novel Translational Approaches Targeting the Bone Microenvironment / N. Sethakorn, E. Heninger, C. Sánchez-de-Diego [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14, № 3. – Art. № 757.

96. Song, C.W. Radiobiology of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy / C.W. Song, H.J. Park, R.J. Griffin [et al.] // Technical Basis of Radiation Therapy: Practical Clinical Applications / Ed. by S.H. Levitt, J.A. Purdy, C.A. Perez [et al.]. – 5th ed. – Heidelberg: Springer; 2012. – P. 51–61.

97. Sousa, S. Bone-Targeted Therapies in Cancer-Induced Bone Disease / S. Sousa, P. Clézardin // Calcified Tissue International. – 2018. – Vol. 102, № 2. – P. 227–250.

98. Sprave, T. Intensity-modulated radiotherapy with integrated-boost in patients with bone metastasis of the spine: study protocol for a randomized controlled trial / T. Sprave, S.E. Welte, T. Bruckner [et al.] // Trials. – 2018. – Vol. 19, № 1. – Art. № 59.

99. Sundaram, K. Radiation therapy of renal cell carcinoma skeletal metastases – Does histologic subtype predict progression?: Renal cell histology and radiotherapy response / K. Sundaram, J.M. Lawrenz, P.C. Oyem [et al.] // Clinical Surgical Oncology. – 2024. – Vol. 3, № 1. – Art. № 100040.

100. Tang, X. Optimal dose-fractionation schedule of palliative radiotherapy for patients with bone metastases: a protocol for systematic review and network meta-

analysis / X. Tang, Q. Hu, Y. Chen [et al.] // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10. – Art. № e033120.

101. Thibault, I. Response assessment after stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis: a report from the SPIne response assessment in Neuro-Oncology (SPINO) group / I. Thibault, E.L. Chang, J. Sheehan [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2015. – Vol. 16, № 16. – P. e595–e603.

102. Tokuhashi, Y. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis / Y. Tokuhashi, H. Matsuzaki, S. Toriyama [et al.] // *Spine*. – 1990. – Vol. 15, № 11. – P. 1110–1113.

103. Trifiletti, D.M. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy: A Comprehensive Guide / D.M. Trifiletti, S.T. Chao, A. Sahgal [et al.] // Springer International Publishing AG, Cham. - 2019.

104. Tseng, C.L. Imaging-based outcomes for 24 Gy in 2 daily fractions for patients with de novo spinal metastases treated with SBRT / C.L. Tseng, H. Soliman, S. Myrehaug [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2018. – Vol. 102, № 3. – P. 499–507.

105. Tsukamoto, S. Current Overview of Treatment for Metastatic Bone Disease / S. Tsukamoto, A. Kido, Y. Tanaka [et al.] // *Current Oncology*. – 2021. – Vol. 28, № 5. – P. 3347–3372.

106. Turpin, A. Bone metastasis: current state of play / A. Turpin, M. Duterque-Coquillaud, M.H. Vieillard // *Translational Oncology*. – 2020. – Vol. 13, № 2. – P. 308–320.

107. van der Linden, Y. Bone metastases / Y. van der Linden, P. Hoskin // *Re-irradiation: New Frontiers* / Ed. by C. Nieder, J.A. Langendijk. – Berlin: Springer; 2011. – P. 191–204.

108. van der Velden, J. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with uncomplicated bone metastases / J. van der Velden, J. Willmann, M. Spałek [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2022. – Vol. 173. – P. 197–206.

109. van der Velden, J.M. The use of a simultaneous integrated boost in spinal stereotactic body radiotherapy to reduce the risk of vertebral compression fractures: a treatment planning study / J.M. van der Velden, J.M. Hes, A. Sahgal [et al.] // *Acta Oncologica*. – 2018. – Vol. 57, № 9. – P. 1271–1274.

110. van der Velden, J.M. Evaluation of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases: a prospective cohort study / J.M. van der Velden, H.M. Verkooijen, E. Seravalli [et al.] // *Journal of Radiation Oncology*. – 2018. – Vol. 7. – P. 325–333.

111. van der Velden, J.M. Comparing conventional radiotherapy with stereotactic body radiotherapy in patients with spinal metastases: study protocol for a randomized controlled trial following the cohort multiple randomized controlled trial design / J.M. van der Velden, H.M. Verkooijen, E. Seravalli [et al.] // *BMC Cancer*. – 2016. – Vol. 16. – Art. № 909.

112. Vashisht, S. Radiation therapy, radiosurgery, chemotherapy and targeted therapies for metastatic spine tumors: WFNS Spine committee recommendations / S. Vashisht, J. Walsh, H.L. Pearson [et al.] // *Neurosurgical Review*. – 2024. – Vol. 48, № 1. – Art. № 12.

113. Waltenberger, M. Radiotherapy concepts for spinal metastases—results from an online survey among radiation oncologists of the German Society for Radiation Oncology / M. Waltenberger, M.M.E. Vogel, D. Bernhardt [et al.] // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2024. – Vol. 200. – P. 159–174.

114. Weber-Levine, C. The role of combination surgery and radiotherapy in patients with metastatic spinal cord compression: What are the remaining grey areas? A systematic review / C. Weber-Levine, K. Jiang, A.-H. Al-Mistarehi [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2025. – Vol. 248. – Art. № 108632.

115. Willeumier, J.J. An Easy-to-Use Prognostic Model for Survival Estimation for Patients with Symptomatic Long Bone Metastases / J.J. Willeumier, Y.M. van der Linden, C.W.P.G. van der Wal [et al.] // *Journal of Bone and Joint Surgery*. – 2018. – Vol. 100, № 3. – P. 196–204.

116. Wu, J.S. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases / J.S. Wu, R. Wong, M. Johnston [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2003. – Vol. 55, № 3. – P. 594–605.

117. Zhang, L. The Need for Bone Biopsies in the Diagnosis of New Bone Lesions in Patients with a Known Primary Malignancy / L. Zhang, Y. Wang, Y. Gu [et al.] // Journal of Bone Oncology. – 2019. – Vol. 14. – Art. № 100213.