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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент **Черных Марина Васильевна**

Официальные оппоненты:

Арсеньев Андрей Иванович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиационной онкологии и ядерной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Бычкова Наталья Михайловна, кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром отделения лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «17» декабря 2026 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

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

Автореферат разослан «……» …… 2026 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук С.С. Гордеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Метастатическое поражение позвоночника является наиболее частым вариантом костных метастазов злокачественных опухолей и встречается у 40–70% онкологических больных на терминальных стадиях заболевания [Coleman R. E., 2006]. Более чем в 75% случаев метастазы в позвонках являются симптомными [Wang F. et al., 2019], вызывая интенсивные боли, неврологические расстройства (парезы, параличи) и осложнения типа гиперкальциемии. Основным клиническим проявлением является болевой синдром, который наблюдается у 80–95% пациентов с симптомными метастазами в позвоночнике [Wang F. et al., 2019].

Лучевая терапия (ЛТ) является эффективным паллиативным методом лечения костных метастазов и обеспечивает снижение болевого синдрома у 60–80% больных [Lutz S. et al., 2017]. Кроме того, в зависимости от степени тяжести неврологических нарушений и своевременности вмешательства, она приводит к регрессу неврологических симптомов в 10–90% случаев [Ryu S. et al., 2010, Hoskin P.J. et al., 2003, Alcorn S. et al. 2024].

В зависимости от разовой и суммарной дозы, а также объёмов облучения, режимы лучевой терапии, применяемые для лечения метастатических поражений позвоночника, условно подразделяются на две группы [Trifiletti D.M. et al., 2019; Alcorn S. et al., 2024]. Первая группа включает традиционные режимы, при которых суммарная доза не превышает толерантность спинного мозга (40–45 изоГр). Эти режимы считаются относительно безопасными для окружающих тканей, однако при лечении опухолей, исторически относимых к радиорезистентным, частота положительного ответа составляет лишь 20–33%, а продолжительность обезболивающего эффекта ограничена 1–3 месяцами [Katagiri H. et al., 1998; Wu J.S. et al., 2003; Rades D. et al., 2005]. Вторая группа — стереотаксические режимы облучения, при которых применяются более высокие биологически эффективные дозы. Результаты серии исследований, посвящённых оценке эффективности стереотаксической лучевой терапии, продемонстрировали

положительный рентгенологический и клинический ответ более чем в 85% случаев, независимо от гистологической структуры первичной опухоли [Арсеньев А.И. и др, 2022, Guckenberger M. et al. 2024]. Однако применение высоких доз, способных приводить к необратимым повреждениям здоровых тканей, накладывает серьёзные ограничения на широкое использование данных режимов. В связи с этим актуальной задачей современной лучевой терапии остаётся поиск и разработка новых схем лечения, применимых в ситуациях, когда проведение стандартной стереотаксической лучевой терапии (СЛТ) невозможно.

Перспективным направлением является использование метода одновременного интегрированного «буста» (Simultaneous Integrated Boost, SIB) в рамках умеренно-гипофракционированной лучевой терапии. Суть подхода заключается в сочетании облучения всего поражённого сегмента позвоночника в традиционном режиме (умеренные дозы на широкий объём) с одновременной эскалацией дозы непосредственно в метастатический очаг. При этом за один курс лечения достигается повышенная доза в пределах опухоли без превышения допустимой нагрузки на спинной мозг и окружающие здоровые ткани. Методика SIB потенциально позволяет повысить устойчивость болевого контроля и локальный противоопухолевый эффект, оставаясь при этом более доступной альтернативой полноценной СЛТ.

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.

Методология и методы исследования

Работа основана на результатах когортного сравнительного клинического исследования. Проанализированы данные 129 пациентов с симптомными (болезненными) метастазами в позвоночнике, получавших паллиативную дистанционную лучевую терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2022–2023 гг. Всего сформировано две сопоставимые группы: основная группа – 65 пациентов, получивших ЛТ с SIB (25 Гр/5фр + «буст» до 30–35 Гр), и группа контроля – 64 пациента, получивших ЛТ без «буста» (25 Гр/5фр). Первичная конечная точка – снижение интенсивности боли не менее чем на 2 балла по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) через 3 месяца после ЛТ пораженного отдела позвоночника. Оценка боли проводилась повторно через 3, 6 и 12 месяцев от завершения лечения для отслеживания динамики. Вторичные конечные точки включали: частоту лучевых реакций и поздних осложнений; динамику неврологического статуса после лечения; показатели общей выживаемости (ОВ) и локального контроля (ЛК) заболевания в облученной зоне в течение 1 года наблюдения.

Интенсивность болевого синдрома измерялась по ВАШ (0–10 баллов) и дополнительно объективизировалась шкалой обезболивания R.G. Watkins (учёт требуемых анальгетиков). Неврологический дефицит классифицировался по шкале Frankel (A–E) до и после лечения; степень эпидуральной компрессии спинного мозга – по шкале Bilsky. Рентгенологический ответ опухоли в зоне облучения оценивался по критериям RECIST 1.1 (полный, частичный регресс, стабилизация или прогрессирование). Лучевые реакции и осложнения регистрировались согласно критериям CTCAE v5.0.

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 данных), а в основной группе достигается 85%. Фактически включено 129 пациентов. Статистический анализ выполнен в IBM SPSS v27 и MS Excel.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации проведено комплексное сравнительное исследование результатов гипофракционной лучевой терапии симптомных метастазов позвоночника при использовании SIB. На репрезентативной выборке (129 пациентов) сопоставлены два режима облучения: традиционный (5×5 Гр) и с «бустом» SIB до 30–35 Гр в очаге. Впервые проанализированы объективные рентгенологические показатели ответа опухоли после проведения гипофракционной лучевой терапии с дозовой эскалацией в макроскопическом очаге и выполнена оценка влияния «буста» на отдалённые результаты (рецидив боли, локальный контроль). Показано, что обе схемы фракционирования обеспечивают равнозначное уменьшение боли и улучшение неврологического статуса в ранние сроки. Однако применение SIB приводило к статистически значимому снижению частоты рецидива болевого синдрома в отдалённом периоде наблюдения. Получены новые данные о безопасности методики SIB: её

использование не сопровождалось увеличением частоты осложнений по сравнению со стандартной схемой.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведённого исследования позволяют оптимизировать паллиативную помощь пациентам с симптомными метастазами в позвоночник. 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. Полученные данные могут быть использованы при разработке методических рекомендаций, внедрены в практику онкологических учреждений, а также служить основой для дальнейших научных исследований в области паллиативной радиотерапии костных метастазов.

Личный вклад

Диссертационная работа выполнена на базе отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Автор самостоятельно осуществил информационный поиск и анализ литературы по теме, сформулировал дизайн и программу исследования, определил критерии включения/исключения. Соискатель непосредственно участвовал в лучевом лечении пациентов по разработанной методике SIB, собирал необходимую клиническую информацию и заполнял базы данных. Автор лично выполнил статистическую обработку материала, интерпретировал полученные результаты, сформулировал положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Все изложенные в диссертации данные и выводы получены при непосредственном участии автора и отражают его личный вклад в проведённое исследование.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

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.

Внедрение результатов исследования

Методика гипофракционной ЛТ с одновременным интегрированным «бустом» внедрена в клиническую практику отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Разработанные подходы к использованию симультанного интегрированного «буста» (SIB) в составе гипофракционной лучевой терапии используются при планировании

лучевой терапии больных с костными метастазами, что уже позволило улучшить качество обезболивания и локального контроля заболевания у ряда пациентов. Акт о внедрении от 14 мая 2025 г.

Апробация

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 опубликовано 2 научные работы в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов кандидатских диссертаций.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, включает введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список

сокращений и условных обозначений. Список литературы содержит 117 источников. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 42 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено когортное исследование, в рамках которого проанализированы результаты лечения 129 пациентов с метастазами в позвоночник. Все пациенты испытывали клинически значимый болевой синдром в поражённом отделе позвоночника; у 36% отмечались неврологические нарушения различной степени тяжести.

Группы наблюдения: 65 пациентов получили дистанционную ЛТ на область пораженного сегмента позвоночника в режиме 25 Гр за 5 фракций с SIB (симультанный интегрированный «буст» в объем макроскопического очага до суммарной дозы 30–35 Гр). 64 пациента составили группу без SIB, получив стандартный режим 25 Гр за 5 фракций на поражённый сегмент. Оба варианта лечения проводились на линейном ускорителе с использованием современных технологий 3D-планирования (IMRT/VMAT) и ежедневной IGRT-навигации для точного наведения луча.

Критериями для включения пациентов в исследование являлись гистологически подтверждённое онкологическое заболевание с наличием метастазов в позвоночнике, а также наличие показаний к лучевой терапии, таких как выраженный болевой синдром, наличие неврологического дефицита, угроза патологического перелома или необходимость стабилизации опухолевого роста в поражённом сегменте позвоночного столба.

Критериями исключения являлись проведённая ранее лучевая терапия на зону метастаза менее чем за 3 месяца до включения в исследование, общее соматическое состояние по шкале ECOG более 3 баллов, быстро прогрессирующий неврологический дефицит, требующий экстренного

хирургического вмешательства, наличие метастазов радиочувствительных опухолей (например, лимфом, семином, мелкоклеточного рака легкого), а также невозможность проведения адекватной иммобилизации пациента во время сеанса облучения.

Проведение лучевой терапии: Для каждого пациента выполнялось КТ-планирование; при наличии МРТ-данных совмещались изображения для более точного определения объема опухоли. Облучаемый сегмент позвоночника (Clinical Target Volume - CTV) включал пораженный позвонок(и) с мягкотканным компонентам метастаза и прилегающие структуры по показаниям. В режиме SIB планирование дозы осуществлялось с раздельным заданием доз: на весь объем – 25 Гр (5 фракций по 5 Гр), на GTV (gross tumor volume – видимый опухолевый очаг) – одновременно до 30–35 Гр (5 фракций по 6–7 Гр). В контрольной группе планировалась однородная доза 25 Гр на весь пораженный позвонок без формирования «буста». Критически важные органы: спинной мозг и конский хвост – защищались посредством ограничений дозы: максимальная суммарная доза на спинной мозг не превышала 28 Гр. Для минимизации движений пациента во время лечения использовалась иммобилизация с помощью подколенника, позиборда и термопластических масок (при облучении шейного отдела).

Наблюдение и контроль: После ЛТ проводилось наблюдение за пациентами: контрольные осмотры через 3, 6 и 12 месяцев с оценкой боли (по шкале ВАШ), неврологического статуса (по шкале Frankel), потребности в анальгетиках, а также с выполнением при необходимости МРТ или КТ облученной области. Средняя продолжительность наблюдения составила 14 месяцев; все пациенты наблюдались минимум 12 месяцев либо до смерти.

Результаты исследования

Характеристика исследуемых групп

Медиана возраста составила 59 лет (диапазон: 23–79) в основной группе и 61 год (32–76) в контрольной; при этом пациенты старше 50 лет преобладали в

обеих выборках (81,5% и 75,3% соответственно). Доля мужчин была сопоставима между группами (40,0% в основной и 48,4% в контрольной; p=0,335); соответственно, доля женщин составила 60,0% и 51,6%

По гистологической структуре первичных опухолей доминировали рак молочной железы (26,2% в исследуемой и 31,3% в контрольной группе), рак лёгкого (12,3% и 17,2%) и рак почки (по 12,3% и 9,4% соответственно). Доля пациентов с другими нозологиями и с метастазами без выявленного первичного очага также статистически не различалась между группами.

В обеих группах доля пациентов с показателями ECOG 1-2 составила более 80%. Уровень активности по шкале Карновского составил не менее 70% у большинства пациентов (92,3% и 81,2% соответственно, $p > 0,05$).

Оценка неврологического статуса по шкале Frankel показала, что у 33,9% пациентов основной группы и у 39,1% пациентов контрольной группы выявлялись неврологические нарушения различной степени выраженности, включая тяжёлые формы вплоть до паралича (категории B–D). Признаки дисфункции тазовых органов отмечены у 6,2% и 11,0% пациентов соответственно.

В обеих группах исходная интенсивность локальной боли по ВАШ соответствовала диапазонам умеренной (4–6 баллов) или выраженной (7–10 баллов) боли, без статистически значимых различий ($p > 0,05$). Наркотические анальгетики регулярно или периодически принимали 26,2% пациентов основной и 25,0% пациентов контрольной группы.

По данным лучевых методов диагностики (КТ/МРТ), в обеих группах преобладал литический тип костной деструкции (60,0% в основной и 57,8% в контрольной). У подавляющего большинства пациентов выявлялся экстраоссальный мягкотканный компонент (93,8% и 85,9% соответственно), который в большинстве случаев распространялся в спинномозговой канал.

Статистический анализ продемонстрировал отсутствие значимых различий между группами по ключевым клиническим и рентгенологическим параметрам (Таблица 1).

Таблица 1 - Сравнение клинических и рентгенологических характеристик исследуемых групп

Показатель	**Основная группа, n (%)**	**Контрольная группа, n (%)**	***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
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
Интенсивность боли по ВАШ			
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
Шкала Watkins			
Минимальная боль (Watkins 1)	1,5% (1)	3,1% (2)	0,550
Умеренная боль (Watkins 2)	24,6% (16)	28,1% (18)	0,651
Периодически требующая наркотиков (Watkins 3)	44,6% (29)	39,1% (25)	0,523

Продолжение таблицы 1

Постоянная с потребностью в наркотиках (Watkins 4)	29,2% (19)	29,7% (19)	0,955
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
C – Тяжёлый парез	5 (7,7 %)	5 (7,8 %)	0,98
B – Полный паралич	1 (1,5 %)	1 (1,6 %)	0,991
Гистологический тип первичной опухоли			
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	28 (43,0 %)	22 (34,3 %)	0,310

Таким образом, установленная сопоставимость групп по ключевым параметрам позволил провести дальнейший анализ эффективности лучевой терапии.

Анализ результатов лучевой терапии

Обезболивающий эффект. К окончанию курса лучевой терапии (ЛТ) клинически значимое уменьшение боли (≥2 баллов по ВАШ от исходного уровня) было зарегистрировано у 32,3% пациентов основной группы и 32,8% контрольной группы (p=0,95), у остальных значимых изменений не отмечено.

Через 3 месяца после ЛТ доля пациентов со снижением болевого синдрома на ≥2 балла по ВАШ составила 80,7% в группе с SIB и 75,9% в группе без «буста» (p=0,52, Таблица 2). Полная регрессия боли через 3 месяца наблюдалась у 33,8% и 28,1% больных соответственно (p>0,5). Средняя интенсивность боли по ВАШ

снизилась с 5,5 до 2,2 балла в основной группе и с 5,3 до 2,6 балла в контрольной, что подтверждает сопоставимый уровень анальгезии.

Через 6 месяцев после ЛТ доля пациентов с уменьшением болевого синдрома оставалась высокой: 85,4% в группе SIB против 75,5% в контрольной группе (p>0,5, Таблица 2).

К 12 месяцам наблюдения удалось поддерживать контролируемый болевой синдром у 73,3% пациентов группы SIB и 71,9% группы без SIB (p=0,89, Таблица 2).

Таблица 2 - Динамика купирования болевого синдрома после лучевой терапии

Срок наблюдения	**Результат**	**Основная группа**	**Контрольная группа**	**p-значение**
3 месяца	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 боли	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)**	
6 месяцев	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 боли	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)**	

Продолжение таблицы 2

12 месяцев	Полный ответ	53,3% (16)	53,6% (18)	0,81
	Частичный ответ	20,0% (6)	15,6% (5)	0,65
	Без изменений	23,3% (7)	9,3% (3)	0,13
	Рецидив боли	3,3% (1)	18,7% (6)	0,055
	Общий ответ	**73,3% (22)**	**71,9% (23)**	0,89
	Отсутствие эффекта	**26,6% (8)**	**28,1% (9)**	

Таким образом, общая эффективность ЛТ в купировании боли была сопоставимо высокой в обоих режимах. В то же время выявлено статистически значимое различие в долговременной стойкости анальгезии. Частота рецидива болевого синдрома (повторное усиление боли после первоначального улучшения) в течение года была достоверно ниже при применении режима SIB. В основной группе рецидив боли был зарегистрирован лишь у 3,0% пациентов, тогда как в контрольной — у 15,6% (p=0,014, Таблица 2, Рисунок 1), что свидетельствует о более длительном обезболивающем эффекте режима с «бустом».

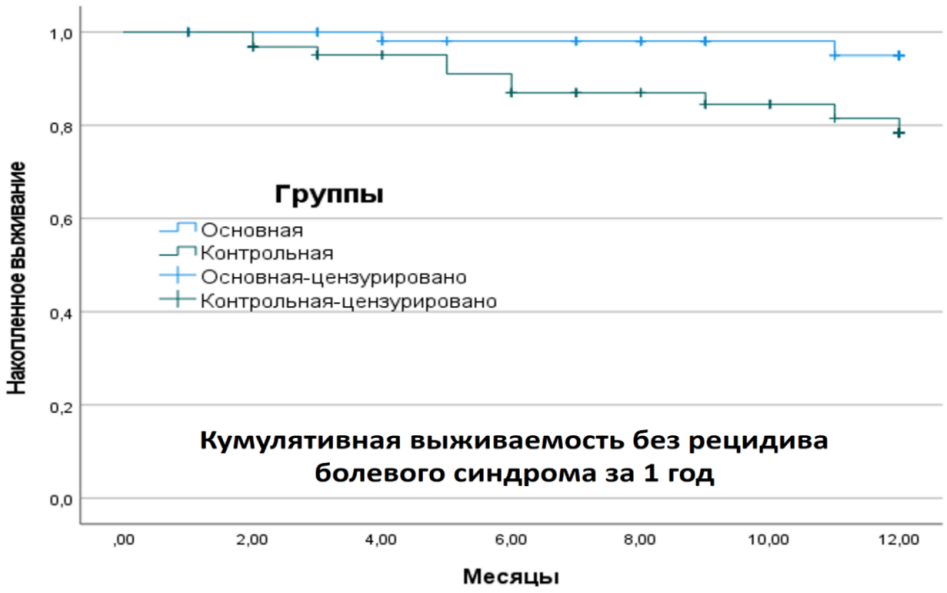


Рисунок 1 – Кумулятивная выживаемость без рецидива болевого синдрома за весь период наблюдения

Неврологические исходы. Спустя 3 месяца после ЛТ, у пациентов с исходным неврологическим дефицитом, частичное или полное восстановление неврологических функций отмечено у 61,1% больных основной группы и 45,0% – контрольной (p=0,435). Полный регресс неврологического дефицита (улучшение Frankel до E) достигнут у 33,3% (SIB) против 25,0% (без SIB), различия также статистически незначимы (p=0,74). Таким образом, добавление SIB не показало существенного влияния на степень регресса неврологической симптоматики – улучшение было сопоставимым при обоих режимах (Таблица 3).

Таблица 3 – 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

Вместе с тем, проведённый корреляционный и регрессионный анализ выявил, что ключевыми прогностическими факторами в плане купирования неврологических нарушений являются исходная тяжесть дефицита по Frankel и степень компрессии спинного мозга по Bilsky. Пациенты с лёгким начальным дефицитом и отсутствием/минимальной компрессии (Bilsky 0–1) значительно чаще достигали полного неврологического восстановления, тогда как при тяжёлых параличах (Frankel A–C) и выраженном сдавлении спинного мозга (Bilsky 2–3) вероятность улучшения была низкой независимо от схемы ЛТ ($p<0,05$).

Рентгенологический ответ и локальный контроль. Контрольные лучевые обследования (МРТ/КТ), проведённые после ЛТ, позволили оценить динамику метастатических очагов. По критериям RECIST 1.1 частичный или полный объективный ответ опухоли в зоне облучения был получен у 78,7% пациентов группы SIB и 75,0% — в группе без SIB (p=0,87). Прогрессирование заболевания в зоне облучения в течение всего периода наблюдения произошло у 9,1% (n=4) пациентов контрольной группы, тогда как в основной группе подобных случаев зарегистрировано не было. Однако данная разница между группами не достигла статистической значимости (p>0,5).

Общая выживаемость. За год наблюдения было зарегистрировано 62 летальных исхода (50% от всей когорты). Основной причиной смерти во всех случаях было прогрессирование основного заболевания. Показатели общей выживаемости в группе SIB составили 88% через 3 месяца, 74% — через 6 и 46% — через 12 месяцев после лечения. В контрольной группе соответствующие показатели равнялись 91%, 67% и 50%. Анализ кривых Каплана–Мейера не выявил статистически значимого расхождения (log-rank p>0,05, Рисунок 2).

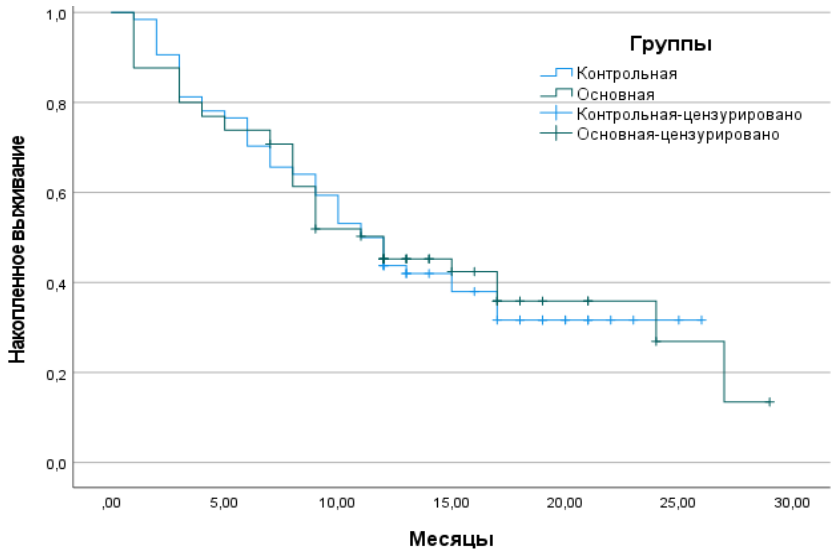


Рисунок 2 – Общая выживаемость пациентов в сравниваемых групп

Лучевые реакции и поздние осложнения. Частота острых лучевых реакций достоверно не различалась между группами (Таблица 4).

В подавляющем большинстве случаев они соответствовали I–II степени по CTCAE v5.0. В обеих группах отсутствовали реакции IV степени и выше. Токсичность III степени зарегистрирована только у одного пациента контрольной группы в виде усиления болевого синдрома (p>0,05). Наиболее частой клинически значимой реакцией оказался лучевой эзофагит. Пищевод находился в зоне облучения у 53,8% пациентов основной группы и 48,4% контрольной. Несмотря на более высокую медианную максимальную дозу на пищевод в основной группе (26,32 Гр против 23,82 Гр; p=0,025), частота эзофагита II степени составила 42,9% и 38,7% соответственно и не различалась статистически значимо (p=0,508). Эзофагита выше II степени не отмечено. Лучевой дерматит I–II степени наблюдался у 10,8% пациентов основной группы и у 6,2% контрольной, без достоверных различий (p>0,05).

Таблица 4 - Ранние лучевые реакции и поздние осложнения ЛТ

Осложнение	**Степень / характер**	**Основная группа**	**Контрольная группа**	**p-значение**
Ранние лучевые реакции (n=65 / 64)				
Усиление болевого синдрома	II степень	1,53% (1)	3,1% (2)	0,550
	III степень	0% (0)	1,5% (1)	0,312
Тошнота	I степень	4,6% (3)	7,8% (5)	0,534
Лучевой эзофагит*	II степень	42,9% (15)	38,7% (12)	0,508
Лучевой дерматит	I степень	7,7% (5)	4,7% (3)	0,479
	II степень	3,1% (2)	1,5% (1)	0,568
Поздние осложнения (n=33 / 44)				

Продолжение таблицы 4

Прогрессирование перелома (включая ухудшение имеющегося)	—	12,1% (4)	11,4% (5)	0,397
Новый патологический перелом	—	6,0% (2)	0% (0)	0,098
Лучевая миелопатия	—	0% (0)	0% (0)	—

* Эзофагит I степени не оценивался ввиду отсутствия клинических проявлений. Частота эзофагита II степени рассчитана от числа пациентов, у которых пищевод находился в зоне облучения (35 — основная группа, 31 — контрольная).

Анализ поздних осложнений также не выявил статистически значимых различий. Патологические переломы позвоночника или прогрессирование уже существующих переломов в зоне облучения отмечены у 18,2% пациентов основной группы и у 11,4% контрольной (p=0,397). Формирование новых переломов зарегистрировано только в основной группе (6,0%; p=0,098). У пациентов, не получавших остеомодифицирующую терапию, переломы возникали чаще (25% против 11,4%), однако различие не достигло статистической значимости (p=0,169). Лучевая миелопатия не выявлена ни в одном случае.

Однофакторный анализ прогностических факторов. В однофакторном анализе, оценивающем влияние клинико-радиологических и терапевтических параметров на годичную выживаемость без прогрессирования болевого синдрома, установлено, что единственным статистически значимым фактором являлось применение режима лучевой терапии с одновременным интегрированным «бустом» (SIB). Использование схемы с «бустом» достоверно снижало риск рецидива болевого синдрома в течение года наблюдения (ОР=0,19; 95% ДИ: 0,04–0,89; p=0,035).

В отношении улучшения неврологического статуса значимыми предикторами являлись исходная тяжесть неврологического дефицита и степень компрессии спинного мозга, тогда как применение SIB не оказывало статистически значимого влияния на вероятность неврологического улучшения.

Ни один из остальных анализируемых параметров, включая морфологию первичной опухоли, функциональный статус по шкале ECOG, степень механической нестабильности позвоночника (SINS), радиочувствительность метастазов, применение остеомодифицирующих препаратов и продолжение системной противоопухолевой терапии, не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с риском рецидива болевого синдрома или эффективностью обезболивания. Учитывая наличие лишь одного значимого фактора в однофакторной модели, а также ограниченное число зарегистрированных событий рецидива болевого синдрома, проведение многофакторного анализа признано нецелесообразным.

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.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные результаты применения дифференцированного облучения позвоночных метастазов с использованием SIB создают предпосылки для изучения эффективности высокодозной лучевой терапии с локальным «бустом» при метастатическом поражении других отделов скелета (кости таза, длинные трубчатые кости) и отдельных висцеральных метастазах. Расширение показаний к применению методики SIB позволит распространить преимущества пролонгированного обезболивания и улучшенного локального контроля на более широкий контингент онкологических пациентов.

Для окончательной верификации полученных результатов необходимы многоцентровые проспективные исследования, включая рандомизированные клинические испытания, направленные на прямое сравнение режимов облучения с SIB и без него. Подтверждение преимуществ дозовой эскалации в отношении продолжительности обезболивающего эффекта, локального контроля и качества жизни пациентов позволит сформировать более строгие стандарты лечения и расширить внедрение данной методики в клинические рекомендации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ханходжаев, Ш. Ш. Лучевая терапия метастазов в позвоночник с использованием симультанного интегрированного буста / Ш. Ш. Ханходжаев, М. В. Черных, И. М. Лебеденко, Е. О. Санникова, Д. И. Федосеенко // Хирургия и онкология. — 2025. — Т.7. — №1. — С. 71–82.

2. Санникова, Е. О. Количественная оценка качества планирования облучения больных с метастатическими поражениями позвоночника / Е. О. Санникова, И. М. Лебеденко, Ш. Ш. Ханходжаев, Е. Н. Шастина, М. В. Черных // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. — 2024. — Т.15. — №4. — С.40–47.