

Лучевая терапия метастазов в позвоночник с использованием симультанного интегрированного буста

Ш.Ш. Ханходжаев¹, М.В. Черных¹, И.М. Лебеденко^{1,2}, Е.О. Санникова¹, Д.И. Федосеенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГАУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 115409 Москва, Каширское шоссе, 31

Контакты: Шавкат Шухратович Ханходжаев shavkat777@list.ru

Введение. При лучевой терапии костных метастазов все чаще применяется методика стереотаксической лучевой терапии, которая подразумевает применение высоких доз радиации с высокой точностью. При наличии противопоказаний к применению этого метода увеличение дозы облучения в очаге поражения может быть осуществлено методом симультанного интегрированного буста (СИБ).

Цель исследования заключается в изучении роли лучевой терапии с использованием метода СИБ в лечении пациентов с симптомными метастазами в позвоночник.

Материалы и методы. В ходе данного исследования изучены результаты проведения лучевой терапии пациентам с симптомными метастазами в позвонки, проходившим лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2022 по 2023 г. В ходе работы были выделены 2 группы пациентов. В основной группе ($n = 65$) проведена радиотерапия в режиме 25 Гр за 5 фракций с эскалацией дозы в очаге поражения до 30–35 Гр методом СИБ. Для контроля использовалась группа исторического контроля ($n = 70$), в которой проведена лучевая терапия в том же режиме (25 Гр за 5 фракций) без применения СИБ. В рамках исследования проанализированы следующие критерии: обезболивающий эффект лучевой терапии, отдаленные результаты лечения, данные контрольных рентгенологических исследований, местные рецидивы и летальность.

Результаты. Через год после лучевой терапии общая выживаемость пациентов в основной группе составила 33,8 %, в контрольной – 41,4 % ($p = 0,855$). Обезболивающий эффект достигнут у 86,3 % ($n = 19$) пациентов в основной группе и у 75,8 % ($n = 22$) в контрольной ($p = 0,483$). Частота развития рецидива болевого синдрома была достоверно выше в группе контроля ($p = 0,031$). После лучевой терапии у пациентов основной и контрольной групп, имевших неврологические нарушения, связанные с метастазами в позвоночник, улучшение неврологического статуса отмечено в 59 и 46 % случаев соответственно ($p = 0,803$). Токсичность III степени зарегистрирована только у 1 (1,42 %) пациента в контрольной группе в виде усиления боли до 7 баллов по визуальной аналоговой шкале боли. Осложнений IV–V степени не отмечено.

Выводы. При лучевой терапии метастазов в позвоночник увеличение дозы облучения в зоне макроскопического поражения с использованием метода СИБ способствует достижению более устойчивого обезболивающего эффекта. При этом такой подход не повышает риски развития лучевых осложнений и может стать возможной альтернативой стереотаксической лучевой терапии для определенной группы пациентов.

Ключевые слова: метастазы в позвоночник, гипофракционная лучевая терапия, симультанный интегрированный буст, эскалация дозы лучевой терапии, паллиативная лучевая терапия

Для цитирования: Ханходжаев Ш.Ш., Черных М.В., Лебеденко И.М. и др. Лучевая терапия метастазов в позвоночник с использованием симультанного интегрированного буста. Хирургия и онкология 2025;15(1):71–82.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-71-82>

Radiotherapy of spinal metastases using simultaneous integrated boost

Sh.Sh. Khankhodjaev¹, M.V. Chernykh¹, I.M. Lebedenko^{1,2}, E.O. Sannikova¹, D.I. Fedoseenko¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 31 Kashirskoe Shosse, Moscow 115409, Russia

Contacts: Shavkat Shukhratovich Khankhodjaev shavkat777@list.ru

Introduction. Stereotactic radiation therapy (SRT) is increasingly used for the treatment of bone metastases. In cases where stereotactic radiation therapy is contraindicated, an increase in the radiation dose at the site of the lesion can be achieved using the simultaneous integrated boost (SIB).

Aim. The aim of our study is to investigate the role of radiation therapy using the SIB in the treatment of patients with painful spinal metastases.

Materials and methods. The study examined the results of radiation therapy in patients with painful spinal metastases who were treated at the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin in the period from 2022 to 2023. Patients received radiation therapy with a regimen of 25 Gy in 5 fractions, with dose escalation at the site of the lesion to 30–35 Gy using the simultaneous integrated boost (SIB) ($n = 65$), or with a regimen of 25 Gy in 5 fractions without the use of SIB ($n = 70$). Primary endpoint was pain response at 12 months after radiotherapy. Secondary outcomes were long-term treatment results, data from control X-ray examinations, local relapses and mortality.

Results. 12 months after radiation therapy, the survival rate in the main group was 33.8 %, compared to 41.4 % in the control group ($p = 0.855$). Pain response was achieved in 86.3 % ($n = 19$) of the main group patients and 75.8 % ($n = 22$) of the control group patients ($p = 0.483$). The frequency of recurrence of pain syndrome was significantly higher in the control group ($p = 0.031$). Neurological status improvement following radiation therapy was observed in 59 % of the main group and 46 % of the control group patients who had neurological deficits related to vertebral metastases. Early complications of radiotherapy of grades I–II were observed in 26 (40 %) of the main group patients and 23 (32.8 %) of the control group. Grade III toxicity was recorded in only 1 (1.42 %) patient in the control group, in the form of increased pain to 7 points on the visual analog scale. No grade IV–V complications were noted.

Conclusions. In radiotherapy of spinal metastases, increasing the radiation dose in the macroscopic lesion area using SIB reduces the risk of pain relapse in the irradiated area. Furthermore, this approach does not increase the risk of radiation complications and may serve as a possible alternative to stereotactic radiation therapy for a specific group of patients.

Keywords: vertebral metastases, hypofractionated radiation therapy, simultaneous integrated boost, dose escalation in radiation therapy, palliative radiotherapy

For citation: Khankhodjaev Sh.Sh., Chernykh M.V., Lebedenko I.M. et al. Radiotherapy of spinal metastases using simultaneous integrated boost. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(1):71–82. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-71-82>

Введение

Метастазы в позвоночник являются наиболее часто встречающимися костными метастазами при различных онкологических заболеваниях [1, 2]. У значительного числа пациентов они проявляются симптомами, включающими боль в пораженном участке, разнообразные неврологические осложнения и признаки гиперкальциемии [2–5]. Лучевая терапия (ЛТ) является эффективным методом лечения метастазов в позвоночнике, способным снизить боль в 60–80 % случаев и улучшить неврологическое состояние в 10–90 % случаев [6–8]. Обезболивающий эффект ЛТ при костных метастазах был подтвержден рядом исследований [1, 7, 8] на протяжении многих лет, и поэтому данный метод считается предпочтительным для лечения локализованной боли в костях [1, 9]. После проведения ЛТ частичный ответ наблюдается примерно у 60 % пациентов, а полное купирование болевого синдрома отмечается в 10–25 % случаев [1]. Все используемые схемы ЛТ для лечения метастатических поражений позвоночника условно делятся на 2 группы: 1-я включает традиционные методы фракционирования, при которых суммарная доза (СД) излучения на пораженный участок не превышает толерантность спинного мозга (40–45 Гр). Обычно это составляет от 20 Гр в 5 фракциях до 40 Гр в 20 фракциях [10]. Хотя такие режимы лечения относительно безопасны, при

применении указанной СД для опухолей, которые исторически считались радиорезистентными, частота положительного ответа составляет всего 20–33 %, а продолжительность обезболивающего эффекта ограничена 1–3 мес [8, 11].

Поэтому в последние годы при лечении костных метастазов все чаще применяется ЛТ с более высокими биологически эффективными дозами. В настоящее время такая методика известна как стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ), которая относится к ЛТ с высокой разовой дозой (РД) и СД, подводимой за 5 или менее фракций [12]. Результаты серии исследований, оценивающих эффект СЛТ при лечении костных метастазов, продемонстрировали положительный рентгенологический и клинический ответ более чем в 85 % случаев, независимо от гистологии первичной опухоли [13, 14].

Однако из-за высокого риска лучевого повреждения спинного мозга и других окружающих здоровых тканей показания к СЛТ ограничены строгими критериями [15–18]. По этой причине в целях соблюдения дозовых ограничений на окружающие здоровые органы многие международные протоколы ЛТ исключают применение высокодозной СЛТ при облучении больших объемов позвоночника и невозможности точно определить объемы поражения, а также при непосредственной близости пораженного очага к органам риска

[16–19]. Поэтому актуальной проблемой практической ЛТ являются поиск и разработка новых схем и методов ЛТ, которые могут быть использованы при отсутствии возможности использования стандартных методов СЛТ.

Учитывая вышеизложенное, целесообразно изучить возможности эскалации дозы в метастатическом очаге с использованием методики симультанного интегрированного буста (СИБ). В научной литературе очень мало научных исследований, посвященных использованию данной методики при лечении метастазов в позвоночник. Тем не менее имеющиеся данные указывают на эффективность СИБ в снижении боли и безопасности в отношении органов риска [8, 19–22].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности ЛТ с использованием СИБ при лечении пациентов с болевым синдромом, вызванным метастазами в позвоночник.

Материалы и методы

В ходе данного исследования изучены результаты проведения ЛТ пациентам с симптомными метастазами в позвоночник, проходившим лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2022 по 2023 г. В ходе работы были выделены 2 группы пациентов. В основной группе ($n = 65$) пациентам проведена радиотерапия в режиме 25 Гр за 5 фракций с эскалацией дозы в очаге поражения до 30–35 Гр методом СИБ. Для контроля использовалась группа из 70 пациентов, лечившихся в тот же период, которым была проведена ЛТ в том же режиме (25 Гр за 5 фракций), но без применения СИБ. В рамках исследования были проанализированы следующие критерии: обезболивающий эффект ЛТ, отдаленные результаты лечения, данные контрольных рентгенологических исследований, местные рецидивы и летальность.

Критерии включения в группу: гистологически верифицированное онкологическое заболевание с метастазами в позвоночнике, наличие показаний к проведению ЛТ (болевым синдром, неврологический дефицит, угроза патологического перелома, необходимость стабилизации опухолевого роста в пораженном участке позвоночника).

Критерии исключения: недавно проведенная ЛТ в той же области (менее чем за 3 мес); статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) >3 ; быстро прогрессирующий неврологический дефицит, требующий неотложной хирургической декомпрессии; метастазы высокочувствительных к ЛТ опухолей (например, лимфомы, саркомы, мелкоклеточного рака легких); невозможность пациента находиться в неподвижном состоянии во время сеанса ЛТ из-за некупируемого болевого синдрома или непроизвольных подергиваний мышц при неврологических нарушениях.

Для адекватной оценки пораженного участка позвоночника всем пациентам выполнялась магнитно-

резонансная томография (МРТ) всего позвоночника. Если имелись противопоказания к проведению МРТ, то наличие мягкотканного компонента метастатической опухоли и уровень стеноза позвоночного канала оценивали по данным компьютерной томографии (КТ) и/или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ.

Для оценки общего соматического статуса использовали шкалы ECOG и Карновского (Karnofsky Performance Scale). Неврологический статус пациентов оценивали по шкале Frankel (Spinal Injury – Frankel Scale), которая позволяет оценить проводниковую функцию спинного мозга. Для оценки болевого синдрома использовали шкалы R.G. Watkins и визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ), где 1–3 балла оценивались как незначительная боль, 4–6 баллов – умеренная и 7–10 баллов – сильная боль.

На основании данных КТ позвоночника оценивали стабильность позвоночного столба по шкале SINS (Spine Instability Neoplastic Score). Степень сдавления спинного мозга оценивали по шкале Bilsky. Для оценки уменьшения размера опухоли использовали критерий RECIST 1.1. Острая и подострая токсичность ЛТ оценивалась в соответствии с критериями Международной шкалы токсичности CTCAE (Common Terminology and Criteria for Adverse Events) v5.0. После завершения курса паллиативной ЛТ проводилось динамическое наблюдение за пациентами путем контрольных осмотров каждые 3 мес в течение как минимум 1 года.

Методика лучевой терапии

Объем облучения включал следующие области: GTV (gross tumour volume) – макроскопический объем метастаза, включая мягкотканый компонент; CTV (clinical target volume) – GTV + все аномальные зоны (зона отека, склероза) и предполагаемые зоны субклинического распространения опухоли; PTV₂₅ (planning target volume) – CTV + 5 мм отступа на все стороны с учетом погрешности укладки пациента.

В контрольной группе все эти объемы получали одинаковую гомогенную дозу – в РД 5 Гр до СД 25 Гр.

В основной группе в дополнение к облучению всего объема в режиме 25 Гр за 5 фракций был создан дополнительный субобъем: PTV_{30/35} с отступом 3 мм вокруг GTV, и в этом объеме СД была увеличена до 30–35 Гр за те же 5 фракций методом СИБ (рис. 1).

Обезболивающий эффект ЛТ оценивался в соответствии с критериями IBMCWP (International Bone Metastases Consensus Working Party).

1. Полный ответ: уменьшение боли до 0 баллов по ВАШ без увеличения приема анальгетиков (в эквиваленте суточной дозы морфина).
2. Частичный ответ: уменьшение боли на 2 и более баллов по ВАШ без увеличения приема анальгетиков либо уменьшение приема анальгетиков

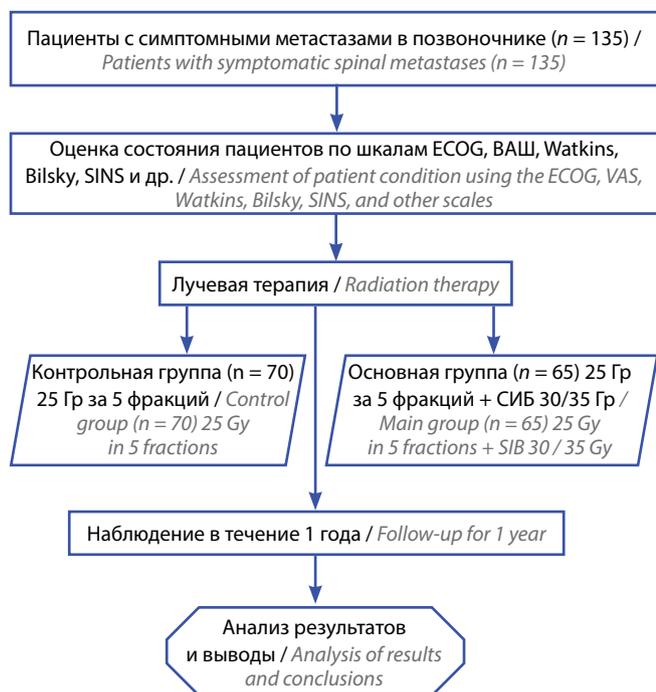


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Design of the study

на 25 % и более от исходного уровня без усиления болевого синдрома.

3. Прогрессирование болевого синдрома: увеличение болевого синдрома на 2 и более баллов в зоне лечения по сравнению с исходным уровнем боли по ВАШ (при стабильном приеме анальгетиков) либо увеличение приема анальгетиков на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем без снижения начальной интенсивности боли.
4. Неопределенный ответ: любой ответ, который не попадает под критерии полного, частичного ответа или прогрессирования боли. Общая выживаемость (ОВ) определялась как время от даты окончания ЛТ до последнего контакта или смерти пациента. Локальный контроль (выживаемость без локального прогрессирования) определялся как время от окончания ЛТ до последнего наблюдения или до постановки диагноза локального прогрессирования.

Конечные точки и статистический анализ

Первичной конечной точкой исследования было уменьшение интенсивности боли на 2 и более баллов по ВАШ после ЛТ пораженного участка позвоночника. В качестве итогового результата была оценена интенсивность боли через 12 мес после завершения ЛТ.

В качестве вторичных конечных точек определены изучение лучевых реакций (через ≤ 6 нед после лечения), поздние осложнения (через ≥ 3 мес после лечения), изменения неврологического статуса, ОВ и локальный контроль в течение 1 года. Для статистических

расчетов использовали программы SPSS v.27 (SPSS Inc., США) и Microsoft Excel. С помощью критерия Колмогорова–Смирнова (при $n \geq 50$) и критерия Шапиро–Уилка (при $n < 50$) оценивали нормальное распределение количественных показателей. Анализ количественных показателей выполняли с использованием t -критерия Стьюдента. При ненормальном распределении количественных показателей анализ проводили с помощью U -критерия Манна–Уитни. При статистическом анализе качественных данных использовали критерий Пирсона χ^2 (при $n \geq 50$) или точный критерий Фишера (при $n \leq 50$). Кривые ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) создавали методом Каплана–Майера, а методом \log -rang-теста выполняли сравнительный анализ. Данные, полученные в результате статистической обработки, считались достоверно статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 135 пациентов с метастатическим поражением позвоночника, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (рис. 1).

По основным клиническим параметрам пациенты были сопоставимы, не отмечено статистически значимых различий между исследуемыми группами по возрасту, полу, ВАШ и по применению анальгетических средств (табл. 1).

Медиана возраста в основной группе составила 59 лет (в диапазоне от 23 до 79 лет), а в контрольной группе – 60,5 года (от 32 до 76 лет). В основной группе было 26 (40 %) мужчин и 39 (60 %) женщин. В контрольной группе – 34 (48,6 %) мужчины и 36 (51,4 %) женщины.

В нашей когорте пациентов рак молочной железы, рак легких и гепатоцеллюлярный рак являлись основными нозологическими формами, поражающими костную систему.

Оценка общего соматического состояния пациентов показала, что статус ECOG 0 в основной группе имели 4 (6,2 %) пациента, в контрольной группе – 2 (2,9 %). Статус ECOG 1 и 2 в основной группе имели 35 (53,8 %) и 22 (33,8 %) пациента соответственно, а в контрольной группе – 29 (41,4 %) и 31 (44,3 %) соответственно. Перед началом лечения в основной группе у 4 (6,2 %) пациентов был статус ECOG 3, в контрольной группе – у 8 (11,4 %). Пациентам с ECOG 4 проводить ЛТ не представлялось возможным (см. табл. 1).

Все пациенты отмечали болевой симптом разной интенсивности в области пораженного участка позвоночника. Оценка боли по ВАШ показала, что боли низкой интенсивности были у 8 (12,3 %) пациентов в основной группе и у 12 (17,1 %) в контрольной. Боль средней интенсивности отмечали 37 (56,9 %) пациентов в основной и 39 (55,7 %) в контрольной группах. На боли высокой интенсивности жаловались 20 (30,8 %) больных

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Характеристика Characteristic	Основная группа, n (%) Main group, n (%) n = 65	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%) n = 70	p
Пол: Sex:			
мужской male	26 (40,0)	34 (48,6)	0,317
женский female	39 (60,0)	36 (51,4)	
Статус ECOG: Status ECOG:			
0	4 (6,2)	2 (2,9)	0,271
1	35 (53,8)	29 (41,4)	
2	22 (33,8)	31 (44,3)	
3	4 (6,2)	8 (11,4)	
Интенсивность боли по ВАШ: Pain intensity on the VAS scale:			
малой интенсивности (ВАШ 1–3) low intensity (VAS 1–3)	8 (12,3)	12 (17,1)	0,707
средней интенсивности (ВАШ 4–6) medium intensity (VAS 4–6)	37 (56,9)	39 (55,7)	
высокой интенсивности (ВАШ 7–10) high intensity (VAS 7–10)	20 (30,8)	19 (27,1)	
Шкала Watkins: Watkins scale:			
1	1 (1,5)	3 (4,3)	0,555
2	16 (24,6)	22 (31,4)	
3	29 (44,6)	25 (35,7)	
4	19 (29,2)	20 (28,6)	
Обезболивание: Pain relief:			
нет no	0 (0,0)	3 (4,3)	0,240
ненаркотические анальгетики non-narcotic analgesics	48 (73,8)	49 (70,0)	
наркотические анальгетики narcotic analgesics	17 (26,2)	18 (25,7)	
Шкала Frankel: Frankel scale:			
B	1 (1,5)	1 (1,4)	0,982
C	5 (7,7)	6 (8,6)	
D	16 (24,6)	19 (27,1)	
E	43 (66,2)	44 (69,2)	
Нозологическая форма первичной опухоли: Nosological form of the primary tumor:			
рак молочной железы breast cancer	17 (26,2)	22 (31,4)	0,714
рак легкого lung cancer	8 (12,3)	11 (15,7)	
рак почки kidney cancer	8 (12,3)	6 (8,6)	
ГЦР и РЖП/метастазы без выявленного первичного очага HCC and CBD/cancer of unknown primary	6 (9,2)	6 (8,6)	
Рак прямой кишки/желудка Rectal/stomach cancer	5 (7,7)	5 (7,1)	
Другие Other	21 (32,3)	20 (28,8)	

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли, ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, РЖП – рак желчных протоков.

Note. VAS – visual analog scale, HCC – hepatocellular cancer, CBD – cancer of the bile ducts.

Таблица 2. Оценка состояния позвоночника по результатам рентгенологических исследований
Table 2. The results of radiological examinations of spine

Характеристика Characteristic	Основная группа, n (%) Main group, n (%) n = 65	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%) n = 70	p
Тип деструкции: Type of destruction:			
бластический blastic	1 (1,5)	6 (8,6)	0,158
литический lytic	39 (60)	42 (60)	
смешанный mixed	25 (38,5)	22 (31,4)	
Стабильность позвоночника по шкале SINS: Spine stability on the SINS scale:			
стабильный stable	33 (50,8)	34 (48,6)	0,909
потенциально нестабильный potentially unstable	13 (20,0)	15 (21,4)	
нестабильный unstable	12 (18,5)	11 (15,7)	
состояние после укрепления позвонка the condition after strengthening the vertebra	7 (10,8)	10 (14,3)	
Степень сдавления спинного мозга по Bilsky: The degree of compression of the spinal cord according to Bilsky:			
0	8 (12,3)	13 (18,6)	0,177
1a	18 (27,7)	12 (17,1)	
1b	15 (23,1)	20 (28,6)	
1c	13 (20,0)	6 (8,6)	
2	8 (12,3)	14 (20)	
3	3 (4,6)	5 (7,1)	

в основной группе и 19 (27,1 %) – в контрольной (см. табл. 1).

Согласно шкале Watkins уровень боли в 1 балл был зарегистрирован у 1 (1,5 %) пациента в основной группе и у 3 (4,2 %) пациентов в контрольной. Болевой синдром, соответствующий 2–3 баллам по этой же шкале, наблюдался у 45 (69,2 %) пациентов основной группы и у 47 (67 %) – контрольной. Плохо контролируемый болевой синдром (4 балла по Watkins) отмечался у 19 (29,2 %) пациентов основной группы и у 20 пациентов (28,6 %) – контрольной (см. табл. 1).

У 23 (35,4 %) пациентов основной группы наблюдались неврологические осложнения, вызванные сдавлением спинного мозга опухолью (парез, нарушения чувствительности и др.), среди них у 4 пациентов был нарушен контроль над органами малого таза. В контрольной группе неврологические осложнения выявлены у 26 (37,1 %) пациентов, из которых у 7 пациентов также были нарушения функции органов малого таза. Ниже приведены результаты оценки состояния позвоночника по результатам рентгенологических исследований (табл. 2).

Как видно из табл. 2, метастазы в позвоночник в большинстве случаев имели литический или смешанный характер: в 64 (98,5 %) случаях в основной

группе и в 64 (91,4 %) случаях в контрольной группе. Оценка стабильности позвоночника по шкале SINS показала, что в обеих группах у половины пациентов позвоночник был в механически стабильном состоянии, в то время как у остальных пациентов рентгенологические исследования показали возможную нестабильность или наличие нестабильности позвоночника.

Более 80 % пациентов обеих групп имели компрессию спинного мозга различной степени тяжести. Сдавнение эпидурального пространства низкой и средней степени (по классификации Bilsky 1a, 1b и 1c) наблюдалось у 46 (70,8 %) пациентов основной группы и у 38 (54,3 %) – контрольной. Сдавнение высокой степени (II–III степень по Bilsky) выявлено у 11 (16,9 %) пациентов основной группы и у 19 (27,1 %) – контрольной.

Непосредственные результаты лучевой терапии и лучевые реакции

До начала ЛТ в основной группе средняя интенсивность боли составила 5,57 балла (стандартное отклонение (СО) 1,83 балла) по ВАШ, в последний день курса лечения – 4,71 (СО 1,83) балла. В контрольной группе этот показатель составлял 5,3 (СО 1,64) балла до лечения и 4,5 (СО 2,0) балла после лечения.

Клинически значимое уменьшение боли наблюдалось в обеих группах у 21 пациента (32,3 % в основной и 30 % – в контрольной). У остальных пациентов к концу лечения интенсивность боли не изменилась (рис. 2).

Отдаленные результаты лучевой терапии метастазов в позвоночник

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 11 мес в обеих группах. В основной группе 7 (10,8 %) и в контрольной 8 (11,4 %) пациентов

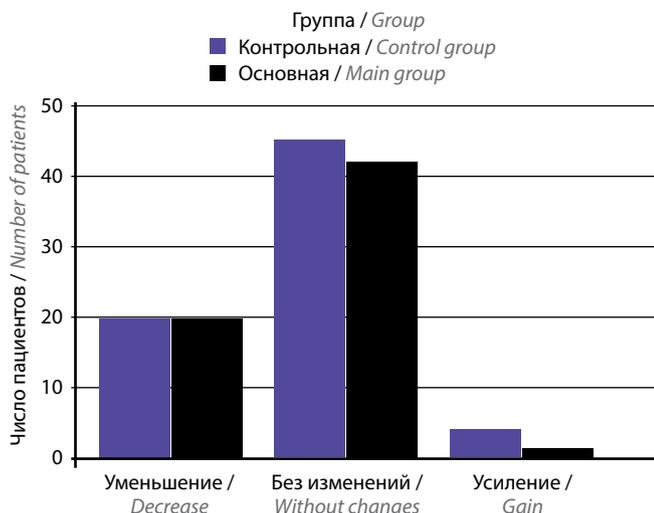


Рис. 2. Показатели непосредственного анальгетического эффекта лучевой терапии в основной и контрольной группах

Fig. 2. Pain response rates after treatment in the main and control groups

не достигли 3-месячной ОВ ($p = 0,935$). Уменьшение боли было отмечено у 50 (76,9 %) пациентов основной группы и у 49 (70 %) – контрольной ($p = 0,382$). Полный ответ на ЛТ отмечен у 26 (40 %) пациентов основной группы и у 17 (24,3 %) – контрольной ($p = 0,089$).

Через 6 мес после ЛТ ОВ составила 73,8 % ($n = 48$) в основной группе и 75,7 % ($n = 53$) – в контрольной ($p = 0,803$). Клинический ответ на лечение (уменьшение боли) составил 87,5 % ($n = 42$) в основной группе, при этом полный ответ был у 26 (54,2 %) пациентов. В контрольной группе 43 (81,1 %) пациента отметили снижение болевого синдрома, из которых у 20 (37,7 %) был полный ответ на лечение. Различия в общем и полном ответах не достигло статистической значимости ($p = 0,425$ и $p = 0,139$ соответственно).

После некоторого улучшения состояния у 1 пациента (2,1 %) в основной группе и у 6 (11,3 %) в контрольной наблюдался возврат болевого синдрома ($p = 0,124$). Одногодичная ОВ пациентов составила 33,8 % ($n = 22$) в основной группе и 41,4 % ($n = 29$) – в контрольной ($p = 0,855$).

При оценке клинического эффекта через год после радиотерапии было отмечено, что у 19 пациентов (86,3 %) в основной группе наблюдалось уменьшение болевого синдрома, при этом полное купирование боли наблюдалось у 14 (63,6 %) пациентов. В контрольной группе у 22 (75,8 %) пациентов также наблюдалось значительное уменьшение болевого синдрома. Полный ответ на лечение был у 18 (62,1 %) пациентов (табл. 3).

Таблица 3. Показатели обезболивающего эффекта лучевой терапии через 12 мес после радиотерапии

Table 3. Pain response 12 months after radiotherapy

Характеристика / Characteristic	Основная группа, n (%) / Main group, n (%)	Контрольная группа, n (%) / Control group, n (%)	p
Число выживших / The number of survivors	22 (33,8)	29 (41,4)	0,364
Средний балл по визуальной аналоговой шкале и стандартное отклонение / Visual analog scale average and standard deviation	1,32 (2,16)	1,62 (2,63)	0,852
Уменьшение боли / Pain reduction	19 (86,3)	22 (75,8)	0,483
Полный эффект / Full effect	14 (63,6)	18 (62,1)	1,0
Без изменений / Without changes	2 (9,1)	5 (17,2)	0,684
Усиление боли / Increased pain	1 (4,5)	2 (6,9)	1,0
Рецидив болевого синдрома / Recurrence of pain syndrome	1 (4,5)	6 (20,7)	0,124
Продолженный рост метастаза / Continued growth of metastasis	0 (0)	1 (3,4)	1,0

Средняя интенсивность болевого синдрома по ВАШ составила 1,32 в основной группе и 1,62 – в контрольной (рис. 3, 4).

Среднее время достижения максимального обезболивающего эффекта было схожим между двумя группами: 3,27 мес в основной группе и 3,44 мес – в контрольной. Через год после лечения рецидив боли наблюдался у 1 пациента в основной группе и у 6 пациентов – в контрольной.

На протяжении всего периода наблюдения рецидив болевого синдрома после лечения был выявлен у 2 (3,0 %) пациентов в основной группе и у 10 (14,2 %) – в контрольной (рис. 5). Разница в показателях выживаемости без рецидива болевого синдрома является статистически значимой ($p = 0,031$).

Также за период наблюдения продолженный рост метастаза в зоне облучения рентгенологическими методами диагностирован у 4 (5,7 %) пациентов в контрольной группе, тогда как в основной группе таких случаев не было. Тем не менее разница не достигла статистической значимости ($p = 0,059$).

Купирование неврологических нарушений

Если у 33,8 % пациентов основной группы и 37,1 % контрольной группы до ЛТ были неврологические расстройства, связанные с метастатическим поражением

позвоночника, то после лечения у 20 % пациентов основной группы и у 17,1 % контрольной группы наблюдались положительные неврологические изменения ($p = 0,803$). Неврологические осложнения (парезы, парестезии) полностью исчезли у 10,8 % пациентов основной и у 8,6 % контрольной группы.

Лучевые реакции и поздние осложнения

Реакции, возникающие во время курса ЛТ и на протяжении 3 мес после его окончания, принято считать ранними. Нами был проведен сравнительный анализ лучевых реакций между 2 группами, наиболее актуальные данные представлены в табл. 4.

Как представлено в сводной таблице, при сравнительном анализе лучевых реакций между группами исследования и контроля не было получено достоверной разницы. Обращает на себя внимание отсутствие реакций IV степени и выше как в основной, так и в контрольной группах. Токсичность III степени была зарегистрирована только у 1 пациента в основной группе в виде усиления боли до 7 баллов по ВАШ.

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

Наиболее частой реакцией, наблюдаемой после ЛТ и существенно влияющей на качество жизни пациентов,

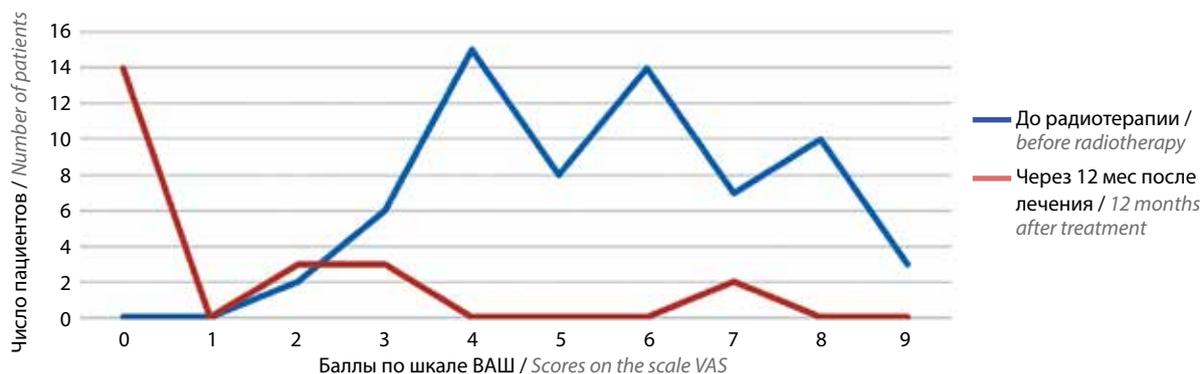


Рис. 3. Показатели уровня боли по визуальной аналоговой шкале до и через 12 мес после проведения радиотерапии (основная группа)

Fig. 3. Pain response on the visual analog scale by evaluable patient population before and 12 months after radiotherapy (main group)

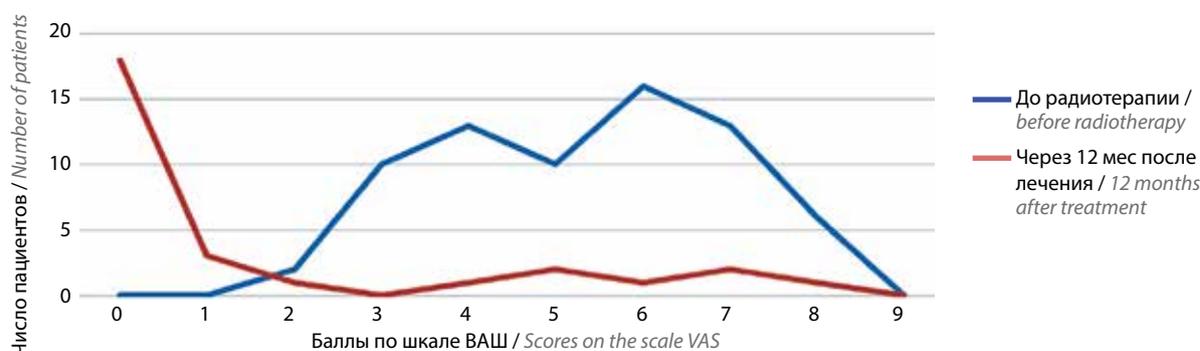


Рис. 4. Показатели уровня боли по визуальной аналоговой шкале до и через 12 мес после проведения радиотерапии (контрольная группа)

Fig. 4. Pain response on the visual analog scale by evaluable patient population before and 12 months after radiotherapy (control group)

Таблица 4. Сравнение лучевых реакций между основной и контрольной группами

Table 4. Comparison of radiation reactions between the main and control groups

Показатель Indicator	Основная группа, n (%) Main group, n (%)	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%)	p
Усиление болевого синдрома: Increased pain syndrome:			
3	0 (0)	1 (1,42)	0,347
2	1 (1,53)	2 (2,85)	
Тошнота: Nausea:			
1	3 (4,6)	5 (7,1)	0,534
Лучевой эзофагит (у пациентов, у которых пищевод находился в зоне облучения): Radiation esophagitis (in patients whose esophagus was in the radiation zone):			
1 (асимптоматическое течение) 1 (asymptomatic flow)	нет данных no data	нет данных no data	0,508
2	15 (42,85)	12 (38,7)	
Лучевой дерматит: Radiation dermatitis:			
1	5 (7,7)	3 (4,28)	0,283
2	2 (3,0)	1 (1,42)	

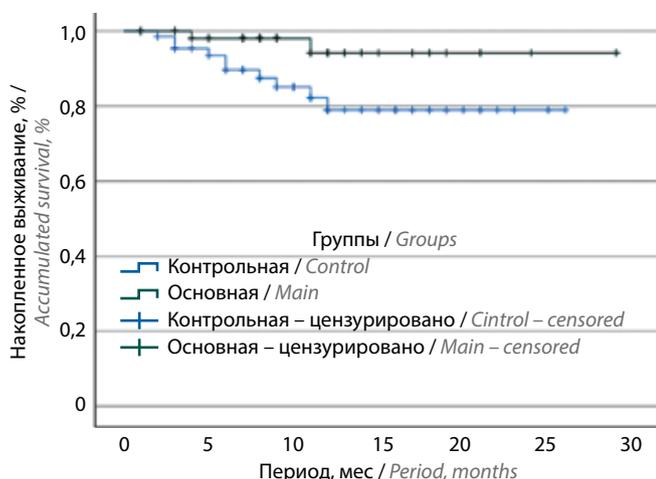


Рис. 5. Выживаемость пациентов без рецидива болевого синдрома
Fig. 5. Pain-free survival after treatment

был лучевой эзофагит. Анализ планов ЛТ показал, что у 35 (53,8 %) пациентов основной группы и у 31 (44,2 %) пациента контрольной группы часть пищевода находилась в зоне лучевого воздействия. Впоследствии в основной группе у 15 (42,85 %) и в контрольной группе у 12 (38,7 %) пациентов развился эзофагит II степени тяжести. Разница тем не менее не достигла статистической значимости ($p = 0,508$). Медиана продолжительности лучевого эзофагита составила 2,5 нед в основной группе и 2 нед в контрольной группе ($p = 0,214$). Поскольку согласно критериям СТСАЕ v5 эзофагит I степени протекает бессимптомно, без клинических проявлений и его диагностика возможна только с помощью эзофагоскопии, в нашу задачу не входила оценка частоты возникновения лу-

чевого эзофагита I степени. Ни у одного из пациентов не было эзофагита выше II степени.

Также у 5 (7,7 %) пациентов в основной группе и у 3 (4,28 %) в контрольной наблюдался лучевой дерматит I степени. Лучевой дерматит II степени отмечен у 2 (3 %) пациентов в основной группе (табл. 4) и у 1 (1,42 %) – в контрольной, при этом различие не являлось достоверным ($p = 0,283$). Продолжительность лучевых реакций составляла 3–4 нед.

Анализ показателей поздних осложнений не выявил статистически достоверных различий между группами: после ЛТ в течение всего периода наблюдения, по данным контрольных рентгенологических исследований, у 6 (9,2 %) пациентов в основной группе и у 5 (7,1 %) в контрольной отмечалось появление патологического перелома позвоночника в зоне облучения или ухудшение степени имеющегося до ЛТ перелома. Стоит отметить, что образование нового перелома позвоночника наблюдалось только в основной группе у 2 (3 %) пациентов ($p = 0,139$). Ни у одного пациента в обеих группах не наблюдалось случаев лучевой миелопатии спинного мозга.

Обсуждение

Наше исследование является одним из немногих, где изучаются результаты ЛТ с использованием СИБ при лечении метастазов в позвоночник. Хотя в других опубликованных статьях, посвященных применению СИБ, режимы фракционирования варьируются в зависимости от исследования, результаты нашего лечения соответствуют данным других авторов. Сравнительные данные с другими исследованиями, такими как работа D. Lubgan и соавт. [19], показывают, что ЛТ

с применением СИБ может обеспечивать высокие показатели локального контроля. Работа данных авторов, опубликованная в 2014 г., была посвящена изучению результатов ЛТ метастазов в позвоночник в режиме 32 Гр за 12 фракций с интегрированной СД до 42 Гр. Локальный контроль за 24 и 48 мес составил 93 %. У 1 (3 %) пациента через 4 мес после ЛТ развился патологический перелом в теле позвонка L4.

Результаты лечения костных метастазов, представленные V. Potkrajic и соавт. [20], а также в работе M. Guckenberger и соавт. [22], подчеркивают разнообразие подходов в режиме фракционирования и их влияние на клинические исходы, включая болевой эффект. Режим ЛТ 30 Гр за 10 фракций с интегрированным бустом на макроскопический очаг поражения в РД 4 Гр до СД 40 Гр показал обезболивающий эффект у 69,2 % пациентов. Одногодичный локальный контроль и одногодичная выживаемость без прогрессирования составили $90,0 \pm 6,7$ % и $33,3 \pm 11,6$ % соответственно. У 36 % пациентов отмечена острая токсичность I степени, которая включала тошноту, эритему, эзофагит, гастроинтестинальную и урологическую токсичность [20].

Исследование, проведенное M. Guckenberger и соавт., показало, что режим фракционирования не оказывал значительного влияния на частоту и продолжительность обезболивания. Результаты проспективного исследования II фазы, опубликованные в 2021 г., были посвящены ЛТ спинальных метастазов в 2 режимах фракционирования [22]. Пациенты с высокими показателями ожидаемой продолжительности жизни ($n = 32$) получали радиотерапию в режиме РД 3 Гр до СД 30 Гр + СИБ в РД 4,85 Гр до СД 48,5 Гр. Пациенты со средними показателями ожидаемой продолжительности жизни получали лечение в режиме 5 фракций по 4 Гр + СИБ по 7 Гр. Обезболивающий эффект наблюдался в 82 % случаев и оставался стабильным в течение 12 мес. Режим фракционирования не влиял на частоту и продолжительность обезболивания. Также была проведена оценка отдаленных осложнений: у 1 пациента наблюдалась индукция кожи I степени, у 8 (14 %) пациентов отмечено дальнейшее прогрессирование уже имевшегося патологического перелома позвоночника, у 12 (21 %) пациен-

тов развился новый патологический перелом после радиотерапии.

Отсутствие серьезных поздних токсичностей в аспектах радиационно-индуцированной миелопатии и плексопатии в рассматриваемых исследованиях также важно, так как может указать на относительную безопасность применения СИБ в пределах используемых режимов фракционирования. Результаты нашего исследования показали более низкую частоту рецидивов болевого синдрома в группе с использованием СИБ, что, безусловно, подчеркивает его потенциальную эффективность и открывает возможности для более широкого применения этой методики в клинической практике.

Ограничения проведенного исследования

Субъективность оценки боли. Использование ВАШ для измерения болевых ощущений является общепринятой практикой, однако данный метод зависит от индивидуального восприятия и интерпретации пациента. Это может привести к существенным вариациям в отчетах о болевом синдроме, что снижает объективность полученных результатов.

Гетерогенность исследуемой когорты. В исследование были включены пациенты с различными гистологическими формами метастазов. Несмотря на то что однофакторный анализ не выявил значительного влияния гистологической формы на результаты, следует учитывать, что разные типы опухолей могут по-разному реагировать на ЛТ, особенно в зависимости от степени их злокачественности.

Необходимость в дальнейших исследованиях. Для повышения надежности полученных данных и их интерпретации необходимы накопление большего объема материала и проведение более масштабных сравнительных исследований.

Заключение

При ЛТ метастазов в позвоночник увеличение дозы облучения в зоне макроскопического поражения с использованием метода СИБ способствует достижению более устойчивого обезболивающего эффекта. При этом такой подход не повышает риски развития лучевых осложнений и может стать возможной альтернативой СЛТ для определенной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsukamoto S., Kido A., Tanaka Y. et al. Current overview of treatment for metastatic bone disease. *Curr Oncol* 2021;28(5):3347–72. DOI: 10.3390/curroncol28050290
2. Ong W.L., Wong S., Soliman H. et al. Radiation myelopathy following stereotactic body radiation therapy for spine metastases. *J Neurooncol* 2022;159(1):23–31. DOI: 10.1007/s11060-022-04037-0
3. Dheerendra P., Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005;6(1):15–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01709-7
4. Feng W., Hao Z., Li Y. et al. Epidemiological characteristics of 1196 patients with spinal metastases: a retrospective study. *Orthop Surg* 2019;11(6):1048–53. DOI: 10.1111/os.12552
5. Shibata H., Kato S., Sekine I. et al. Diagnosis and treatment of bone metastasis: comprehensive guideline of the Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology. *ESMO Open* 2016;1(2):e000037. DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000037
6. Hoskin P.J., Grover A., Bhana R. Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation. *Radiother Oncol* 2003;68(2):175–80. DOI: 10.1016/s0167-8140(03)00191-9
7. Chow E., Zeng L., Salvo N. et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(2):112–24. DOI: 10.1016/j.clon.2011.11.004
8. Maranzano E., Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(4):959–67. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00572-g
9. Alcorn S., Cortés Á.A., Bradfield L. et al. External beam radiation therapy for palliation of symptomatic bone metastases: an ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2024;14(5):377–97. DOI: 10.1016/j.prro.2024.04.018
10. Rades D., Stalpers L.J., Veninga T. et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3366–75. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.754
11. Katagiri H., Takahashi M., Inagaki J. et al. Clinical results of nonsurgical treatment for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1127–32. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00288-0
12. Martin A., Gaya A. Stereotactic body radiotherapy: a review. *Clin Oncol* 2010;22(3):157–72. DOI: 10.1016/j.clon.2009.12.003
13. Anderson A.B., Wedin R., Fabbri N. et al. External validation of PATHFx version 3.0 in patients treated surgically and non-surgically for symptomatic skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2020;478(4):808–18. DOI: 10.1097/corr.0000000000001081
14. Laufer I., Rubin D.G., Lis E. et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist* 2013;18(6):744–51. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0293
15. Lutz S., Berk L., Chang E. et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):965–76. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.026
16. Lutz S., Balboni T., Jones J. et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(1):4–12. DOI: 10.1016/j.prro.2016.08.001
17. Husain Z.A., Sahgal A., De S.A. et al. Stereotactic body radiotherapy for de novo spinal metastases: systematic review. *J Neurosurg Sp* 2017;27(3):295–302. DOI: 10.3171/2017.1.SPINE16684
18. Myrehaug S., Sahgal A., Hayashi M. et al. Reirradiation spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: systematic review. *J Neurosurg Spine* 2017;27(4):428–35. DOI: 10.3171/2017.2.SPINE16976
19. Lubgan D., Ziegans A., Semrau S. et al. Effective local control of vertebral metastases by simultaneous integrated boost radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2015;191(3):264–71. DOI: 10.1007/s00066-014-0780-4
20. Potkrajcic V., Mueller A.C., Frey B. et al. Dose-escalated radiotherapy with simultaneous integrated boost for bone metastases in selected patients with assumed favourable prognosis. *Radiol Oncol* 2022;56(4):515–24. DOI: 10.2478/raon-2022-0053
21. Lee Y.K., Bedford J.L., McNair H.A. et al. Comparison of deliverable IMRT and VMAT for spine metastases using a simultaneous integrated boost. *Br J Radiol* 2013;86(1022):20120466. DOI: 10.1259/bjr.20120466
22. Guckenberger M., Mantel F., Sweeney R.A. et al. Long-term results of dose-intensified fractionated Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for painful spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(2):348–57. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.12.045

Благодарности

Авторы выражают благодарность д.м.н., проф. С.И. Ткачеву за существенный вклад в работу над концепцией и к.м.н. В.А. Иванову за научную консультацию и исправления в процессе написания рукописи.

Acknowledgments

The authors would like to thank S.I. Tkachev, PhD, for his significant contribution to the work on the concept, and V.A. Ivanov, PhD, for scientific advice and corrections during the writing process.

Вклад авторов

Ш.Ш. Ханходжаев: написание текста статьи, сбор и обработка статистических данных;
М.В. Черных: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
И.М. Лебеденко, Е.О. Санникова: подбор группы больных, редактирование статьи;
Д.И. Федосеенко: ведение больных, создание базы данных.

Authors' contributions

Sh.Sh. Khankhodjaev: writing the text of the article, collection and processing of statistical data;
M.V. Chernykh: development of the concept and design of the study, article editing, approval of the final version of the article;
I.M. Lebedenko, E.O. Sannikova: selection of a group of patients, article editing;
D.I. Fedoseenko: patient management, database creation.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ш.Ш. Ханходжаев / Sh.Sh. Khankhodjaev: <https://orcid.org/0009-0007-4553-7070>

М.В. Черных / M.V. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>

И.М. Лебедеико / I.M. Lebedenko: <https://orcid.org/0000-0003-0634-7841>

Д.И. Федосеенко / D.I. Fedoseenko: <https://orcid.org/0000-0001-5231-9927>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights

All patients signed informed consent to participate in the study.