

*А.И. Арсеньев^{1,2}, С.В. Канаев¹, С.Н. Новиков¹, А.А. Барчук¹, О.И. Пономарева¹,
Ф.Е. Антипов¹, Ю.О. Мережко¹, А.Ю. Зозуля¹, Ю.С. Мельник¹, А.О. Нефедов³,
С.А. Тарков¹, Н.Ю. Аристидов^{1,2}*

Стереотаксическая лучевая терапия в лечении первичных и метастатических опухолевых поражений позвоночника

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

В обзорной статье проведен анализ данных литературы и изложены современные представления о возможности, безопасности и эффективности проведения стереотаксической лучевой терапии больным с первичными (4–6%) и метастатическими (94–96%) опухолевыми поражениями позвоночника с учётом характера и степени распространения процесса, общесоматического и функционального статуса. Локальный контроль в течении 1 года при первичном (*de novo*) лечении пациентов составляет более 80%, при послеоперационном стереотаксическом облучении — 85–89%, при *salvage*-терапии — 66–92%, в качестве альтернативы хирургической декомпрессии — 80–84%, при радиорезистентных метастазах — 83–85%. Противоболевой эффект достигает 65–79% при *salvage*-терапии и 92–100% в остальных случаях. Может использоваться как облучение 16–24 Гр за 1 фракцию, так и фракционированные режимы 20–25–30 Гр за 2–3–5 фракций. Среди наиболее значимых осложнений метода — компрессионные переломы тел позвонков (11–39%) и миелопатия (1–5%). Показано, что решающую роль для успешного лечения играет тщательный отбор пациентов и использование современных, высокотехнологичных методик планирования. Особое значение имеет возможность проведения стереотаксической лучевой терапии у больных, которым ранее уже проводилось облучение. Метод значительно расширяет диапазон оказания специализированной помощи онкологическим больным, позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить её качество. Продолжается изучение преимуществ различных режимов фракционирования, значениях доз за фракцию. Методика требует высокой квалификации и достаточного опыта от медицинского персонала, а также полноценной оснащённости клиники диагностической и радиотерапевтической аппаратурой. Оптимизация методов

лечения опухолевых поражений позвоночника является одним из приоритетных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к разрешению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: первичные и метастатические опухолевые поражения позвоночника, стереотаксическая лучевая терапия, предписанные дозы, лучевые реакции и осложнения, локальный контроль, местное прогрессирование, дозовые ограничения

Введение

Опухолевые поражения позвоночника — широкое понятие, включающее в себя первичные и метастатические новообразования. На первичные опухоли (костной ткани позвоночного столба, интрадурально-экстрамедуллярные и интрамедуллярные) приходится только 4–6% всех новообразований, чаще они встречаются у детей. Поражение спинного мозга чаще отмечается при расположении первичной опухоли внутри позвоночного канала (65%), реже — в телах позвонков (10%), либо при новообразованиях собственно спинного мозга (10%). Метастатические поражения преобладают среди опухолевых процессов в позвоночнике и эпидуральном пространстве (94–96%), довольно часто сопровождаясь риском непосредственного, либо компрессионного повреждения спинного мозга. Среди всех отдаленных метастазов позвоночника является излюбленной мишенью — более 70% всех очагов. Большинство злокачественных новообразований (ЗН) могут метастазировать в позвоночник, но среди неоспоримых лидеров — рак молочной железы, легких и предстательной железы. На разных этапах эволюции опухолей метастазы в позвоночнике обнаруживаются у 40% больных, а по данным аутопсии микроскопические поражения достигают 90% у всех больных ЗН.

Течение заболевания при опухолевых поражениях позвоночника может быть от бессимптомного до тяжелых нарушений функции тазовых органов, парезов и параличей. Самое частое проявление — болевой синдром разной интенсивности [1–3]. Нередко возникают серьезные осложнения: патологические переломы, гиперкальциемия, опухолевая эпидуральная компрессия спинного мозга, синдром Брауна-Секварда (Brown-Séquard): ипсилатеральная двигательная недостаточность и нарушения мелкой моторики, контралатеральное нарушение болевой и температурной чувствительности.

В течение долгого времени для лечения метастазов в позвоночнике использовалась стандартная (conventional external beam radiation therapy — ДЛТ) дистанционная лучевая терапия (ЛТ), обычно в диапазоне 20–30 Гр за 5–10 фракций, в основном с противоболевой целью [3, 4]. В настоящее время у симптоматических пациентов, которым не требуется хирургическое вмешательство, одним из стандартов остается ДЛТ, однако локальный контроль (ЛК) и рецидивы болевого синдрома возникают у 60–80%, а эффект нередко развивается лишь через 2–3 нед после лечения, особенно при радиорезистентных опухолях.

В последнее время фокус радиационной онкологии сместился в сторону попыток доставки к мишени оптимально высоких, часто радикальных, биологически эффективных доз (БЭД), с конформным распределением, высоким градиентом падения дозы и визуальным контролем процесса облучения (IGRT — image guided radiation therapy). Этот метод известен как стереотаксическая радиотерапия (СТЛТ, stereotactic body radiation therapy). Обозначение «body — тело» в этом термине акцентирует экстракраниальный характер облучения, поскольку изначально метод был создан для лечения опухолевых поражений головного мозга [4]. Использование СТЛТ при опухолях позвоночника было начато существенно позже, чем при очаговых поражениях печени и легких, в связи с необходимостью обеспечения высокого градиента падения дозы в диапазоне 10–20% на миллиметр и точности доставки в 1–2 мм. Первыми СТЛТ для лечения метастазов в позвоночнике описали А.Д. Hamilton и соавт. (1995 г.) [5]. В настоящее время метод уже включен в рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и в отечественные рекомендации.

Локальный контроль после СТЛТ метастазов в позвоночнике колеблется от 80 до 100%, а при ДЛТ 80–86% для немассивных метастазов, резко снижаясь до 46% для поражений большого объема (bulky lesions) [6, 7]. Несомненным преимуществом СТЛТ является высокая скорость

достижения локального контроля (ЛК) и статистически значимое увеличение выживаемости больных [4].

Основным методом лечения большинства первичных опухолей позвоночника является хирургический с максимально возможным удалением опухолевой ткани и последующей стандартной радиотерапией (ДЛТ). Для интрамедуллярных опухолей гиподифракционированная ЛТ используется редко, так как мишень находится внутри спинного мозга, что затрудняет доставку оптимальной дозы в опухоль, и сопровождается высоким риском постлучевой миелопатии. Следует признать, что соотношение риска и пользы (risk–benefit ratio) при использовании СТЛТ в лечении первичных опухолей позвоночника — менингиом, шванном и злокачественных опухолей спинного мозга (глиобластома, эпендимомы и метастазы) в сравнении с проведением облучения со стандартным фракционированием в достаточной степени не изучено.

Одной из главных проблем при опухолевых поражениях позвоночника является возможное развитие его нестабильности, компрессионных переломов (Vertebral Compression Fracture — КПП) и повреждений спинного мозга — осложнений, которые необходимо своевременно выявлять, адекватно оценивать и устранять. Существует надежная и эффективная в использовании шкала опухолевой нестабильности позвоночника (Spinal Instability Neoplastic Score — SINS) при определении лечебной тактики мультидисциплинарной командой, в которую входят хирурги, рентгенологи и радиационные онкологи. Согласно предлагаемой классификации все больные стратифицируются в 3 группы: 1) стабильные (0–6 баллов); 2) потенциально нестабильные (7–12 баллов) и 3) нестабильные (>13 баллов). Все пациенты с суммой баллов ≥ 7 должны рассматриваться, как возможные кандидаты для хирургического лечения. Многие авторы считают оптимальным удаление опухоли в объеме, обеспечивающем границу между оставшейся опухолевой массой и нервными элементами не менее 2 мм и такое использование стабилизирующих конструкций, которое не будет существенно затруднять последующую визуализацию зоны интереса при планировании послеоперационной СТЛТ. В качестве возможной опции существуют примеры применения различных разделительных операций, хирургических барьеров, поперечных «сшивков» и «вкладок» между спинным мозгом и зоной облучения [4]. Для оценки эпидурального распространения опухолевого процесса существует простая и удобная классификация М.Н. Bilsky и соавт. (2010), позволяющая быстро оценить целесообразность проведения хи-

рургической декомпрессии перед планируемой СТЛТ [9].

Цель — провести анализ данных литературы в отношении безопасности и эффективности проведения СТЛТ больным с первичными и метастатическими опухолевыми поражениями позвоночника с учётом характера и степени распространения процесса, общесоматического и функционального статуса с целью оптимизации алгоритмов их лечения, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни.

Поиск литературы был проведен в феврале 2022 г. с использованием медицинских баз данных: Medline/PUBMED/EMBASE/Scopus/Web of Science/Global Health/Cyber Leninka/РИНЦ и Cochrane Library. Публикации включались согласно критериям приемлемости — когортные и рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры. Был использован подход GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для формулирования вопросов в формате PICO (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome — пациент, вмешательство, компаратор и результат) и обобщения фактических данных, с учетом рекомендаций PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses — предпочтительные элементы отчетов для систематических обзоров и мета-анализов).

Основными показаниями к проведению СТЛТ позвоночника являются:

1. СТЛТ *de novo* как альтернатива стандартной дистанционной лучевой терапии ранее не леченных метастазов в позвоночнике.
2. СТЛТ спасения (*salvage*) при ранее облученных метастазах в позвоночнике.
3. Послеоперационная СТЛТ после хирургической декомпрессии со стабилизацией, или без неё.
4. Декомпрессионная СТЛТ как альтернатива хирургической декомпрессии при эпидуральном распространении метастазов.
5. СТЛТ как альтернатива хирургическим методам в лечении первичных опухолей позвоночного столба [10].

Идеальными показаниями для СТЛТ позвоночника является лечение олигOMETASTATических поражений, при отсутствии, или незначительной выраженности эпидурального распространения и без предшествующего облучения в анамнезе, при минимальном расстоянии от опухоли до спинного мозга не менее 1–2 мм. Облегчение болевого синдрома, при его наличии имеет первостепенное значение [4].

Международное общество стереотаксической радиохирургии (ISRS) опубликовало рекомендации по отбору пациентов для проведения СТЛТ

при лечении метастазов в позвоночнике как *de novo*, так и для повторного облучения на основе междисциплинарной оценки. Критериями включения были определены: 1) олигOMETASTATическое поражение позвоночника; 2) радиорезистентные гистологические формы (почечноклеточный и колоректальный рак, меланома, саркома); 3) параспинальное (паравертебральное) поражение. В качестве критериев исключения обозначены: 1) симптоматическая выраженная компрессия спинного мозга или конского хвоста; 2) механическая нестабильность позвоночника; 3) ожидаемая продолжительность жизни менее 3 мес; 4) необходимость одновременного лечения поражений более 3 смежных позвоночных сегментов.

При определении целесообразности, объема, технологии и режимов проведения лучевой терапии опухолевых поражений позвоночника необходимо тщательное предварительное проведение целого ряда диагностических мероприятий. Использование современных методов визуализации имеет определяющее значение, а рекомендации по их применению *обобщены в отчете SPINO (2015)* [13, 14]. К ним относятся, прежде всего, компьютерная рентгеновская томография (КТ), магниторезонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), выполненные не более чем за 1 мес до начала СТЛТ.

Диагностическим стандартом является МРТ всего позвоночника для оценки эпидурального или паравертебрального распространения поражения, адекватного оконтуривания мишени и спинного мозга. Наиболее информативно использование аксиальных и сагиттальных T1–T2-взвешенных изображений, в ряде случаев с жироподавлением (*Fat Sat; fat-suppressed*) и последовательностей восстановления с инверсией (*FLAIR — fluid attenuation inversion recovery* и *STIR — short tau inversion recovery*). T1-взвешенные изображения (время продольной релаксации) используются для выявления поражения костной ткани. На этой последовательности жидкость выглядит темной, а жир — ярким. Патологические повреждения кости сопровождаются повышением содержания воды и, следовательно, будут выглядеть гипointенсивными (темными) на T1 и усиливаются после введения гадолиния. T2-взвешенные изображения (время поперечной релаксации) необходимы для идентификации спинного мозга и конского хвоста, а также определения компрессии нервных элементов. Как жидкости, так и жир обычно выглядят яркими. STIR-визуализация с усилением гадолиния. Высокой информативностью обладает последовательность STIR при использовании которой сигнал от жировой ткани равен нулю. Пространства, заполненные жидкостью (напри-

мер, спинномозговой канал) и патологические процессы выглядят гиперинтенсивными (яркими), а жир — гипоинтенсивным. Эта последовательность позволяет точно обозначить степень эпидурального и паравертебрального опухолевого распространения. МРТ-нейрография может использоваться для оценки вовлечения нервных корешков, но имеет ограниченную ценность при планировании СТЛТ [1].

При наличии противопоказаний к МРТ может использоваться КТ-миелография (рентгеноконтрастное исследование ликворопроводящих путей спинного мозга, стандартное или усиленное с метrizамидом) — инвазивный метод, сопровождающийся введением контраста в субарахноидальное пространство позвоночника для точной идентификации спинного мозга и нервных корешков. Блок потока контраста при этом исследовании четко позиционирует зону компрессии нервных элементов. В некоторых учреждениях КТ-миелограммы являются стандартом для планирования СТЛТ позвоночника.

Технология, моделирование и планирование лечения. Существенный вклад в разработку методов СТЛТ опухолевых очагов в позвоночнике внесли технологии, обеспечивающие достижение высокого градиента падения дозы (intensity-modulated — IMRT; volumetric modulated arc therapy — VMAT, image-guided techniques — IGRT), которые обеспечивают точное подведение дозы к мишеням сложной геометрии, а также разработка систем интрафракционного слежения за опухолью. Ранее используемые инвазивные стереотаксические рамки, которые фиксировались к остистым отросткам позвонков, в настоящее время утратили актуальность в связи с появлением неинвазивных иммобилизационных устройств, обеспечивающих надежную иммобилизацию пациента [5, 15–17]. Для оптимизации интрафракционного отслеживания мишени может использоваться чрескожное размещение маркеров в ножки дуги позвонка, но обычно достаточно позиционирования по контурам позвоночника.

При проведении КТ-симуляции толщина среза не должна превышать 3 мм, а оптимальным шагом следует считать 1–1,5 мм. Исследование выполняется не менее чем на 10 см выше и ниже мишени. Необходимо выполнить МРТ позвоночника с толщиной среза 1–2 мм для точного разграничения мишени и спинного мозга. Можно использовать диагностическую МРТ, однако предпочтительно выполнение специальной МРТ-топометрии зоны интереса, в которую включается собственно мишень и прилежащие позвонки, в положении лечебной укладки. Производится совмещение (регистрация) изображений, полученных при МРТ и КТ, которые

обычно выполняются в автоматическом режиме с последующей ручной коррекцией.

Целевые объемы: 1) опухолевый объем поражения (GTV, Gross Tumor Volume): опухоль, или резидуальный ее объем, определяемый на КТ/МРТ; 2) клинический объем поражения (CTV, Clinical Target Volume): GTV плюс объем тканей с возможным микроскопическим распространением и высоким риском рецидива; 3) планируемый объем поражения (PTV, Planning Target Volume): CTV+1,5–3 мм в зависимости от точности укладки и метода иммобилизации. В ряде случаев расширение объема вовсе не используется (CTV=PTV) [1, 10–12].

Миллиметровую точность при планировании и лечении обеспечивают линейные ускорители с высокотехнологичными системами наведения и устройствами позиционирования. Например, использование компьютерной томографии в конусном пучке (cone-beam computed tomography — СВСТ) роботизированного стола с 6 степенями свободы и специализированных систем иммобилизации позволяет обеспечить доставку 95% дозы с погрешностью не более 1,2 мм и ротационной погрешностью, не превышающей 1–2° [4]. Большинство клиник используют многопольные планы с 7–15 копланарными пучками при облучении с модулированной интенсивностью или 2–4 арками при проведении объемно-модулированной терапии. При проведении СТЛТ на линейных ускорителях используется энергия тормозного излучения от 4 до 8 МэВ (обычно 6 МэВ), формирование пучка обеспечивается многолепестковыми коллиматорами. Альтернативные платформы (например, CyberKnife), используются реже, в связи с длительностью сеанса облучения у пациентов, которые нередко испытывают выраженные боли, особенно в вынужденном положении на иммобилизующем устройстве [2, 4].

В 2012 г. Cox W.W. и соавт. опубликовано знаковое исследование, на основании которого сформировалась и далее совершенствовалась основная методология планирования СТЛТ [8, 19]. Десять врачей — членов ISRC (7 радиотерапевтов и 3 нейрохирурга) отработали десять различных сценариев стереотаксического лечения метастазов в позвоночнике, а затем был достигнут консенсус и даны практические рекомендации. По мнению участников этой группы, использование системы Weinstein-Boriani-Biagini с разделением каждого позвонка на 12 секторов было слишком громоздким для планирования. Исследователи предложили упрощенную шестисекторную схему. При разработке консенсуса был использован алгоритм одновременной оценки правдоподобия и уровня производительности (STAPLE — Simultaneous Truth and Performance

Level Estimation) [8, 19]. Позже Международный консорциум по радиохиргии позвоночника (ISRC) утвердил предложенную систему анатомической классификации, в которой каждый позвонок разделен на шесть секторов: 1) тело позвонка; 2) левая ножка; 3) левый поперечный отросток и пластинка дужки; 4) остистый отросток; 5) правый поперечный отросток и пластинка дужки; и 6) правая ножка (рисунок) [8].

Определение целевых объемов должно проводиться в соответствии с рекомендациями

ISRC. В объем GTV должны входить все явные опухолевые ткани, определяющиеся методами лучевой диагностики, включая возможное эпидуральное или паравертебральное распространение. CTV должен включать аномальные зоны на изображениях, подозрительные на микроскопическое распространение опухоли и, обязательно — соседнюю нормальную костную ткань, то есть неизмененный сектор позвонка. Так, например, при поражении тела позвонка и левой ножки, CTV должно включать все тело позвонка,

Таблица 1. Дозовые ограничения при проведении СТЛТ опухолей позвоночника (адаптировано из публикации Kaidar-Person O. и соавт., 2018 г. и дополнено) [2]

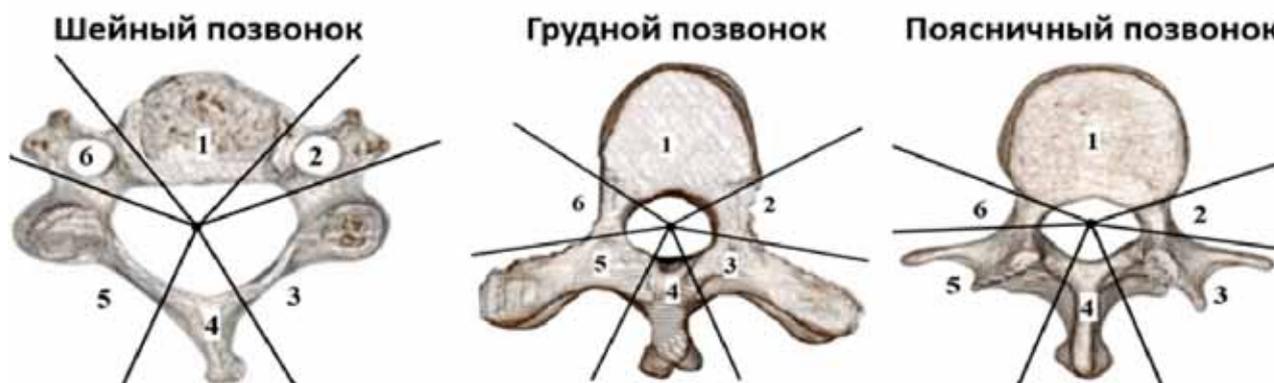
Органы риска (OARs)/число фракций	Dmax	Объем	Примечание	
Плечевое сплетение	1 фракция	17,5 Гр	Максимум в точке <3 см ³	RTOG 0631
		14 Гр		
	3 фракции	24 Гр		RTOG 1021
		20,4 Гр		
	5 фракций	32 Гр	RTOG 0813	
30 Гр				
Осложнение	Плечевая плексопатия			
Конский хвост	1 фракция	16 Гр	Максимум в точке <3 см ³	RTOG 0631
		14 Гр		
	3 фракции	24 Гр		RTOG 1021
		20,4 Гр		
	5 фракций	32 Гр	RTOG 0813	
30 Гр				
Осложнение	Нейропатия			
Спинальный мозг (de novo)	1 фракция	12,2 Гр	Pmax	Основано на исследовании Sahgal A. и соавт., 2013 [48]
	2 фракции	17 Гр		
	3 фракции	20,3 Гр		
	5 фракций	25,3 Гр		
	Осложнение	Постлучевая миелопатия		
Пищевод	1 фракция	16 Гр	Максимум в точке <5 см ³	RTOG 0631
		11,9 Гр		
	2 фракции	20 Гр		RTOG 1021
		3 фракции	25,2 Гр	
	5 фракций	17,7 Гр	RTOG 0813	
105% на PTV при предписанной дозе 27,5 Гр				
Кишечник	2 фракции	V15≤9 мл; V20≤3 мл; Pmax — 20–23 Гр		
Почки	2 фракции	Pmax — 26 Гр; средняя доза на каждую ≤6 Гр		
Печень	2 фракции	Pmax — 26 Гр; средняя доза ≤8–9 Гр		
Легкие	2 фракции	V5<35%; V10<10%; V20<3% на каждое; средняя доза на каждое ≤5 Гр		
Слюнные железы	2 фракции	Средняя доза на каждую ≤7 Гр		
Гортань и глотка	2 фракции	Pmax — 26 Гр. Средняя доза ≤9 Гр		
Крестцовые корешки (S1-5)	2 фракции	Pmax≤26 Гр		
Трахея	2 фракции	Pmax≤20 Гр		
Спинальный канал	8–10 Гр при 1 фракции; 12–14 Гр при 3 фракциях			
Кожа	≤50% от предписанной дозы			

левую ножку, левый поперечный отросток и левую пластинку [8]. Расширение контуров СТВ на эпидуральное пространство без его вовлечения не рекомендуется. Полное окружение спинного мозга контурами СТВ, допустимо только если вовлечены тела позвонков, ножки/пластинка с двух сторон и остистый отросток, либо имеется обширное метастатическое поражение по окружности эпидурального пространства (распределение в виде «бублика») [20]. Равномерный 3D-отступ от СТВ при формировании РТВ, обычно составляет менее 3 мм с последующей индивидуальной коррекцией на критические органы, особенно дуральный мешок и спинной мозг. Некоторые авторы используют дополнительно отступ до 5 мм СТВ при паравертебральном (параспинальном) распространении опухоли. Облучение меньших объемов (например, только GTV) четко коррелирует с повышенным риском местного прогрессирования [21].

При планировании СТЛТ после предварительного хирургического вмешательства формирование GTV, СТВ и РТВ осуществляется

на основании данных предоперационных и послеоперационной МРТ и КТ: GTV включает остаточную опухоль с тщательным охватом эпидурального распространения; контуры СТВ основываются на предоперационных изображениях; РТВ определяется как СТВ+0–2,5 мм; металлические конструкции и рубцы исключаются из мишени, если не являются зоной повышенного риска рецидивирования [10, 22].

При оценке качества плана следует обращать внимание на градиент дозы от спинного мозга или дурального мешка до мишени, особенно при эпидуральном распространении опухоли. Важно обеспечить охват эпидурального пространства в зоне риска с расширением 5 мм выше и ниже опухоли с соблюдением анатомических границ. Должны быть проверены изодозные линии, обеспечивающие полный охват цели и ограничения на органы риска. На основании данных рандомизированного исследования SC.24 (NCT02512965), в котором при проведении СТЛТ использовались дозы от 20 Гр за 5 фракций до 24 Гр за 2 фракции, показано, что



Анатомическая классификация ISRC для определения целевых объемов при SBRT позвоночника (собственные изображения, согласно Cox B.W. et al., 2012) [8]

Таблица 2. Основные дозы и режимы фракционирования при проведении СТЛТ опухолевых поражений позвоночника (адаптировано из Kaidar-Person O. и соавт., 2018 г.) [2]

Доза за фракцию	Число фракций	Суммарная доза	Примечания
Первичные опухоли позвоночника			
Доброкачественные новообразования (ДН) — 12–18 Гр	1	ДН — 12–18 Гр	ДН — в основном менингиомы, шванномы и нейрофибромы ЗН — в основном хордомы
Злокачественные новообразования (ЗН) — 16–24 Гр		ЗН — 16–24 Гр	
ДН — 6–8 Гр	3	ДН — 18–24 Гр	
ЗН — 8–12 Гр		ЗН — 24–36 Гр	
ДН — 5–6 Гр	5	ДН — 25–30 Гр	
ЗН — 6–8 Гр		ЗН — 30–40 Гр	
Метастатическое поражение позвоночника			
16–24 Гр	1	16–24 Гр	Основано на данных крупных учреждений
10–12 Гр	2	20–24 Гр	
9 Гр	3	27 Гр	
6 Гр	5	30 Гр	

Примечание. ДН — доброкачественные новообразования; ЗН — злокачественные новообразования.

по меньшей мере 80% СТВ должно получать 100% от предписанной дозы, а в РТВ допускается гетерогенность распределения дозы [16]. В случаях повторного облучения охват СТВ и РТВ, в конечном итоге, определяется ограничениями дозы на окружающие нормальные ткани, в первую очередь, спинной мозг [4, 23].

Ограничения суммарной поглощенной дозы для нормальных тканей и органов риска при стандартном фракционировании были наиболее полно сформулированы Emami В. и соавт. (1991) и подтверждены в соглашении специального проекта QUANTEC (quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic) [24, 25]. Полученные в крупных исследованиях последних лет результаты позволили сформулировать основные ограничения на органы риска при проведении СТЛТ (табл. 1).

Детальный анализ гистограмм доза-объем (DVH) после проведения однофракционной СТЛТ, проведенный Cox В.В. и соавт. (2012), показал, что минимизировать риск токсичности для пищевода можно обеспечив дозу на орган менее 14 Гр на 2,5 см³ и максимальную дозу в точке (Pmax) ≤22 Гр [8, 19]. Предотвратить кожную токсичность позволяет многопольное планирование с учетом возможных эффектов от систем иммобилизации и ограничение дозы на кожу менее 50% от предписанной, что особенно актуально у больных с низким индексом массы тела. Ограничения на желудок и кишечник составляют V₁₅ Гр менее чем на 9 см³, V₂₀ Гр менее чем на 3 см³ и Pmax≤23 Гр [10]. При повторном облучении дозовые ограничения на органы риска более жесткие, СТЛТ должна проводиться не ранее чем через 5–6 мес после предшествующей ДЛТ, а доза на спинной мозг, или дуральный мешок не должна превышать БЭД Gy₂₂ — 20–25 Гр [2, 26].

Предписываемые (рекомендуемые) дозы. Сравнение эффективности однофракционной (средняя доза — 16,3 Гр) и фракционированной СТЛТ (средняя доза 20,6 Гр за 3 фр., 23,8 Гр за 4 фр. и 24,5 Гр за 5 фр.), проведенное в многоцентровых исследованиях, включающих все категории больных (СТЛТ de novo, послеоперационное облучение и повторное облучение) не обнаружило существенных различий, как в улучшении неврологического статуса, так и в токсичности, при более быстром контроле боли при однофракционной СТЛТ [18, 29]. Vargo J.A. и соавт. (2018) предлагают применять те или иные режимы облучения в зависимости от цели проводимого лечения — если основной задачей является облегчение болевого синдрома, то предпочтение отдается облучению за 1 фракцию (16–18 Гр). Если же основной задачей является долгосрочный ЛК и увеличение продолжитель-

ности жизни предпочтение отдается фракционированным режимам СТЛТ (8–9 Гр×3 фр., или 6–7 Гр×5 фр.) [3]. Наиболее распространенные схемы проведения СТЛТ опухолевых поражений позвоночника представлены в табл. 2.

При использовании фракционированной СТЛТ сеансы облучения проводятся ежедневно, через день, или два раза в неделю. Осуществляется проверка адекватности укладки больного с помощью киловольтных (кВ) рентгеновских изображений или СВСТ, с коррекцией положения мишени по контуру позвоночника или по маркерам. Иногда производится интервальная проверка положения мишени (кВ, или СВСТ) при длительных сеансах облучения, или у пациентов, неспособных достаточное время оставаться неподвижными. При расположении мишени вблизи от желудка целесообразно профилактически назначить противорвотные препараты (например, ондансетрон 4 мг внутрь за 30 мин до лечения). Пациентам с выраженным болевым синдромом проводится премедикация нестероидными противовоспалительными, либо наркотическими препаратами. Для предотвращения усиления болевого синдрома используют глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон и др.). Дексаметазон применяют в дозе 4–12 мг в период лечения и 4–7 дней после его окончания, под прикрытием ингибиторами протонной помпы (омепразол, квамател и др.) [1].

Токсичность, лучевые реакции и осложнения. При проведении СТЛТ опухолевых поражений позвоночника возможны специфические осложнения, не свойственные обычным методам лучевой терапии: компрессионные переломы позвоночника, повреждения пищевода, желудка, кишечника и кожи. Целесообразно избегать синхронного применения СТЛТ с мощными радиосенсибилизирующими агентами (ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов — VEGF, адриамицином, гемцитабином), обеспечивая как минимум недельный интервал между СТЛТ и противоопухолевой лекарственной терапией [13, 21].

Острая токсичность (период ≤6 нед) развивается нечасто и может проявляться как: а) утомляемость, слабость; б) кашель/одышка; в) усиление болевого синдрома; г) эзофагит; д) кожная токсичность, е) тошнота/рвота/понос.

Поздняя токсичность (период >6 нед) может возникать как: а) компрессионные переломы тел позвонков (11–39% с пиком возникновения на 2–3 мес после лечения); б) постлучевая миелопатия (1–5%); в) кашель/одышка; г) лучевой пульмонит (обычно после 6 нед); д) плеврит; е) изменение цвета, фиброз, изъязвления кожи; стриктуры пищевода и пищеводные свищи;

ж) синдром — ощущение прохождения электрического тока по спине в конечности, часто является предвестником неврологического дефицита при лучевой миелопатии [1, 3].

Sahgal A. и соавт. (2013) первыми описали взаимосвязь между БЭД и вероятностью возникновения КПП после проведения СТЛТ. Многоцентровые объединенные данные показали, что частота компрессионных переломов достигает 39% при подведении 24 Гр за фракцию, 19% — при 20–23 Гр и 10% — при дозе ≤ 19 Гр за фракцию. Авторы в объединенном ретроспективном анализе результатов лечения, включившем 252 пациента, которым проведена СТЛТ 410 сегментов позвоночника достигли медианы наблюдения и общей выживаемости в 11,5 и 16 мес соответственно. Зафиксировано появление 27 новых КПП и прогрессирование 30 ранее выявленных (в целом — 14%). Среднее время до появления КПП составило 2,46 мес, при этом 65% компрессионных переломов возникло в первые 4 мес. При одномерном и многомерном анализе значимыми предиктивными факторами возникновения КПП оказались доза за фракцию (наиболее важный), лечение на фоне исходного КПП, литический характер очага и деформация позвоночника. Отношение рисков (HR) для КПП по отношению к дозе менее 19 Гр за фракцию при использовании доз более 24 Гр и 20–23 Гр за фракцию составило 5,25 и 4,91 соответственно [44]. В исследование Rose P.S. и соавт. (2009) было включено 62 пациента с 71 метастазом (65% литических) в позвоночнике, которые получали СТЛТ (1 фракция, средняя доза 24 Гр). КПП зафиксированы в 27 (39%) случаях, в среднем, через 25 мес. Отношение рисков возникновения КПП, оцениваемое с помощью регрессионного анализа составило: для остеолитических очагов — 3,8; при вовлечении более 40% тела позвонка — 3,9; при расположении метастазов в позвонках от 10 грудного позвонка (Th10) до крестца — 4,6 [45].

По данным Sahgal A. и соавт. (2013) после СТЛТ de novo риск миелопатии менее 5% был при ограничении максимальной дозы в точке (Pmax) для дурального мешка до 12,4 Гр за одну фракцию, 17,0 Гр — две, 20,3 Гр — три, 23 Гр — четыре и 25,3 Гр — пять фракций [44,46]. Katsoulakis E. и соавт. (2017) создали атлас гистограмм доза-объем на основе данных радиохирургического лечения 228 пациентов, из которых у 2 развилась постлучевая миелопатия — это позволило сделать вывод, что безопасной Pmax для спинного мозга, с риском миелопатии менее 1%, является доза 13,85 Гр [47].

Рекомендации по наблюдению опубликованы группой SPINO в 2015 г. [16, 17]. Общеклиническое обследование и МРТ позвоночни-

ка выполняют каждые 2–3 мес или раньше по показаниям в течение первых 12–18 мес. Затем каждые 3–6 мес в течение следующих 3–5 лет и последующей ежегодным динамическим наблюдением [1, 5]. Общепринятые критерии оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — RECIST) после СТЛТ не являются точными, поскольку не учитывают воспалительную псевдопрогрессию, или возможный некроз. Фактически, конечными точками оценки эффективности СТЛТ при метастазах в позвоночнике, как правило, является оценка качества жизни. Многие исследователи в качестве альтернативы предлагают использовать различные имеющиеся инструменты, такие как краткий опросник боли, визуально-аналоговую шкалу, международную шкалу оценки обезболивания [4, 10, 18].

Клиническое обоснование. Наилучших результатов СТЛТ опухолевых поражений позвоночника удается добиться при первичном лечении (de novo) пациентов, которые ранее не подвергались облучению, или хирургическому вмешательству (ЛК более 80% через 1 год). В крупном многоцентровом анализе, представленном Guckenberger и соавт. в 2014 г. (8 учреждений; n=387; средняя доза 24 Гр за 3 фракции) медиана выживаемости достигала 19,5 мес, а ЛК через 1 и 2 года составил 89,9% и 83,9% соответственно [31]. По данным Heron D.E. и соавт. (2018) проведение СТЛТ у пациентов с большим интервалом между постановкой первичного диагноза и возникновением метастазов, с благоприятным гистологическим вариантом опухоли, относительно молодого возраста и при эффективности системного лечения позволяет повысить медиану выживаемости до 20–30 мес, обеспечивает быстрое и длительное облегчение боли (однолетний контроль 85–95%), продолжительный ЛК (80–90%) при большей экономической эффективности в сравнении с ДЛТ [10]. Ryu S. и соавт. (2008) приводят данные о лечении 61 метастаза в позвоночнике у 49 больных (СТЛТ от 10 до 16 Гр за 1 фракцию). Ограничением на спинной мозг был показатель ≤ 10 Гр для $\leq 10\%$ объема на 6 мм выше и ниже облучаемого сегмента. Среднее время наступления противоболевого эффекта составило 14 дней (самое раннее — 24 ч). Полное исчезновение боли зафиксировано у 46%, а частичное уменьшение — у 19%. Общий уровень контроля боли в течении 1 года составил 84%; а средняя его продолжительность составила 13,3 мес. Уменьшение болевого синдрома фиксировалось при дозе более 14 Гр. Проявлений поздней токсичности не отмечено [32]. Yamada Y. и соавт. (2008) описали результаты СТЛТ 103 метастазов у 93 больных, получав-

ших 18–24 Гр в 1 фракции предписанной на 100% линии изодозы; ограничение на спинной мозг составило $D_{max} \leq 14$ Гр. Критерием исключения были выраженная компрессия спинного мозга, механическая нестабильность и лучевая терапия в анамнезе. Медиана наблюдения и общая выживаемость составили 15 мес; актуальный ЛК — 90% со средним временем до местного прогрессирования — 9 мес. Значимым предиктором ЛК оказалась доза облучения, а гистологический тип опухоли не повлиял на эффективность лечения. Проявления острой токсичности не превышали 2 степени, а поздней токсичности не отмечено вовсе. У всех пациентов при ЛК достигнут стойкий контроль симптомов [33]. Amdur R.J. и соавт. (2009) привели данные II фазы проспективного исследования эффективности СТЛТ, включившем 21 пациента с 25 очагами, которым подводилась доза 15 Гр за 1 фракцию. Ограничением на спинной мозг было $D_{max} \leq 12$ Гр у пациентов без предварительной лучевой терапии ($n=9$) и ≤ 5 Гр при «терапии спасения» ($n=12$). Медиана наблюдения достигала 11 мес, ЛК — 95%, а контроль боли — 43%. Однолетняя выживаемость составила 25%, выживаемость без прогрессирования — 5%. Острая токсичность не превышала 2 степени (дисфагия и тошнота), при отсутствии поздней токсичности [2]. В систематическом обзоре Nusain Z.A. и соавт., опубликованном в 2017 г., (14 исследований; 12 ретроспективных и 2 проспективных; СТЛТ de novo при 1024 очагах в позвоночнике) показано, что при медиане наблюдения 9–49 мес ЛК был достигнут у 85% больных, полный контроль боли — у 54%, компрессионные переломы возникли у 9,4%. Были зафиксированы и довольно хорошие отдаленные результаты: медиана выживаемости составила 15–19 мес, а 1-летняя общая выживаемость — 65–80% [30]. В обзоре Glicksman R.M. и соавт. (2019) обобщены данные 59 публикаций, включавших 5655 пациентов, которым была проведена СТЛТ по поводу метастазов в позвоночнике. Сравнительный анализ показал, что 1-летний ЛК зафиксирован у 80–90% больных при облучении de novo, более 80% при послеоперационной СТЛТ и более 65% при повторном облучении. Наиболее частым осложнением лучевого лечения были компрессионные переломы позвонков, развившиеся у 10–15% пациентов [3].

Для функционально состоятельных пациентов с неврологическими симптомами средней и высокой степени тяжести (парапарез 4/5 и менее) с двигательными нарушениями, синдромом конского хвоста или признаками механической нестабильности, как правило, первым этапом выполняется хирургическая декомпрессия и/

или стабилизация. Причем в последнее время предпочтение обычно отдается малоинвазивным методам, без акцента на максимальную хирургическую циторедукцию. Уменьшение объема и травматичности операции способствует быстрому восстановлению пациентов с минимальным интервалом до начала лучевой и системной терапии [10]. Местное прогрессирование после ДЛТ развивается, по разным данным, у 21–96% больных и нередко сопряжено с серьезными осложнениями — сдавление спинномозгового канала и спинного мозга, нестабильностью позвоночника и КПП. Целый ряд работ показал, что проведение послеоперационной СТЛТ позволяет добиться контроля болевого синдрома у 90–95% пациентов и локального контроля у 85–90%. По данным Redmond K.J. и соавт. (2016) при анализе 426 случаев послеоперационной СТЛТ ЛК составил 88,6%, а противоболевой эффект достигал 92–100%. Gerszten P.C. и соавт. (2005) сообщили о результатах лечения 26 пациентов с КПП, которым была выполнена цементная аугментация позвонка и последующая СТЛТ до средней дозы 18 Гр. Болевой синдром купирован у 92% больных без явлений лучевой токсичности или неврологических нарушений [27, 28, 35].

Улучшение ЛК и увеличение выживаемости на фоне системной терапии у ряда ранее облученных пациентов нередко сопровождается рецидивирующими болями на фоне местного прогрессирования метастазов в позвоночнике. Число пациентов, которым проводится повторное облучение по поводу нарастания болевого синдрома достигает 42%, однако возможности использования стандартной ДЛТ нередко ограничены толерантностью спинного мозга. Согласованной тактики ведения таких больных нет. По данным рандомизированного исследования Chow E. и соавт. (2014) в Канаде наиболее популярными режимами облучения являются 25 Гр за 10 фракций и 20 Гр за 8 фракций, однако частота полных ответов не превышает 11–14% [36]. Как свидетельствует систематический обзор Mugehaug S. и соавт. (2017) использование СТЛТ после ДЛТ в качестве терапии спасения позволяет добиться показателей ЛК в течение 1 года в 66–92%, с контролем болевого синдрома у 65–79% больных [37]. В исследовании Thibault I. и соавт. (2014) показано, что местное прогрессирование после СТЛТ развивается у 10–20% пациентов. Авторами проведена СТЛТ (30 Гр за 4 фракции) на 56 сегментов позвоночника после предыдущего курса СТЛТ, 43% этих сегментов получили в общей сложности 3 курса облучения. Средняя максимальная доза в точке на спинной мозг (PRV) и эквивалентная доза (EQD2) на дуральный мешок составили

Таблица 3. Исследования эффективности СТЛТ метастатических поражений позвоночника при первичном лечении (de novo), повторном и послеоперационном облучении

Исследование (год)	N	Количество сегментов	Средняя СОД/число фракций	Медиана наблюдения (мес)	ЛК	OS
Первичное (de novo) облучение						
Yamada Y. и соавт. (2008) [38]	93	103	24 Гр (18–24 Gy)/1	15 (2–45)	90% (15 мес)	15 мес
Sahgal A. и соавт. (2009) [26]	14	23	24 Гр (7–40 Gy)/3	9 (1–26)	85% (1 год)/ 69% (2 года)	45% (2 года)
Wang X.S. и соавт. (2012) [49]	149	166	27–30 Гр/3	15,9 (1,0–91,6)	80,5% (1 год)/ 72,4% (2 года)	68,5% (1 год)/ 46,4% (2 года)
Guckenberger M. и соавт. (2014) [35]	301	387	24 Гр (10–60 Гр) /3 (1–20)	11,8 (0–105)	89,9% (1 год)/ 83,9% (2 года)	64,9% (1 год)/ 43,7% (2 года)
Повторное облучение (Reirradiation)						
Sahgal A. и соавт. (2009) [26]	25	37	24 Гр (7–40 Гр)/3 (1–5)	7 (1–48)	92% (1 год)	45% (2 года)
Damast S. и соавт. (2011) [50]	95	97	30 Гр (16–30 Гр)/5 (4–6)	12,1 (0,2–63,6)	66% (1 год)	52–59% (1 год). 13,6 мес (медиана)
Thibault I. и соавт. (2015) [16,17]	40	56	30 Гр (20–35 Гр)/4 (2–5)	6,8 (0,9–39)	80,6% (1 год)/ 71,5% (2 года)	48% (1 год)
Garg A.K. и соавт. (2011) [51]	59	63	27 Гр (24–30 Гр)/3 (3–5)	13 (0,9–67,5)	76% (1 год)	76% (1 год)
Послеоперационное облучение						
Al-Omair A. и соавт. (2013) [52]	80	80	24 Гр (18–40 Гр) /2 (1–5)	8,3 (0,14–39,1)	84% (1 год)	64% (1 год)
Laufer I. и соавт. (2013) [53]	186	186	24 Гр /1, или 24–30 Гр/3, или 18–36 Гр/5–6	7,6 (1–66,4)	83,6% (1 год)	29%
Тao R. и соавт. (2016) [26]	66	69	27 Гр (16–30 Гр)/3 (1–5)	30 (1–145)	85% (1 год)	74% (1 год)/ 60% (2 года)

73,9 Гр и 80,4 Гр ($\alpha/\beta=2$) соответственно [13]. При оценке результатов лечения установлено, что 1-летняя выживаемость достигала 48%, а показатель ЛК — 81%. Случаев постлучевой миелопатии при среднем времени наблюдения 6,8 мес не наблюдалось [4]. Chang E.L. и соавт. (2007) в проспективном исследовании изучали эффективность СТЛТ при метастатическом поражении позвоночника у 63 пациентов с 74 очагами, получавших лечение по протоколам 30 Гр за 5 фракциях или 27 Гр за 3 фракции (D_{max} на спинной мозг ≤ 10 Гр), в том числе у ранее облученных (35,6%; предыдущая доза ≤ 45 Гр). Медиана наблюдения составила 21,3 мес; осложнений в виде нейропатии или миелопатии не отмечено. Актуриальная 1-летняя безрецидивная выживаемость достигала 84%. Использование наркотических анальгетиков у этих больных сократилось с 60% до 36% в течение 6 мес [38]. Sahgal A. и соавт. (2009) провели ретроспективное одноцентровое исследование, в которое было включено 39 больных, имевших 60 метастазов, на которые проведена СТЛТ. Средняя доза составила 24 Гр в 3 фракциях, предписанных по 60–67% изодозе. На 62% поражений ранее проведена ДЛТ. Медиана выживаемости достигала 21 мес; 1- и 2-летняя безрецидивная выживаемость составили 85% и 69% соответственно. При повторном облучении 1-летняя безрецидивная выживаемость была 96%. Существенных различий общей и безре-

цидивной выживаемости между «терапией спасения» и лечением de novo не обнаружено. Постлучевой миелопатии или радикулопатии у 39 больных с периодом наблюдения более 6 мес не отмечено.

В сводной табл. 3 представлены данные некоторых исследований эффективности СТЛТ метастатических поражений позвоночника при первичном лечении (de novo), повторном и послеоперационном облучении.

На эффективность проведения стандартной ДЛТ оказывает прямое влияние радиочувствительность опухоли. К радиорезистентным гистологическим вариантам метастазов относятся меланома, саркома, почечно-клеточный рак (ПКР), колоректальный рак (КРР). Средняя продолжительность ЛК при новообразованиях молочных желез, предстательной железы, лимфопролиферативных опухолей при ДЛТ достигает 11 мес против 3 мес для радиорезистентных ЗН, а 2-летний ЛК составляет 86% против 30%. При проведении СТЛТ эти различия обычно значительно меньше. В исследовании, проведенном Thibault I. и соавт. (2015), пациентам с поражением 71 сегмента позвоночника при ПКР подведена средняя доза 24 Гр за 2 фракции, при этом частота ЛК в течение 1 года составила 83% [13, 14]. Leeman J.E. и соавт. (2016) для когорты метастазов саркомы в 120 сегментах позвоночника продемонстрировали 12-месячный ЛК 86%, при средней дозе 24 Гр за 1 фракцию [39].

В ряде случаев СТЛТ может использоваться в качестве альтернативы хирургической декомпрессии с быстрым и длительным ЛК опухоли. Так, в исследовании Ryu S. и соавт. (2010) у 62 пациентов со злокачественной эпидуральной компрессией, которым была проведена СТЛТ, через 2 мес отмечена 80% ответная реакция с декомпрессией текального мешка с 55% до 76%. [55]. При сравнительном анализе результатов хирургического лечения (Patchell R.A. и соавт., 2005) и только СТЛТ (Ryu S. и соавт., 2010) продемонстрированы сходные результаты эффективности лечения — 84% против 81% [40, 41].

Доброкачественные интрадуральные экстрамедуллярные опухоли позвоночника, такие как менингиома, нейрофиброма и шваннома, чаще всего подлежат хирургическому лечению. Однако, в ряде случаев локализация опухоли и наличие тяжелой сопутствующей патологии могут препятствовать безопасному оперативному вмешательству. В последнее время опубликованы результаты ряда исследований, в отношении возможной альтернативы СТЛТ хирургическим резекциям, как с точки зрения облегчения симптомов, так и контроля опухоли [10, 42]. Однако, в отличие от злокачественных поражений позвоночника, для пациентов с доброкачественными опухолями характерна высокая продолжительность жизни, соответственно увеличивается и риск радиационно-индуцированной миелопатии. Большинство исследователей считает эту проблему предметом дальнейших исследований. По данным Капо Н. и соавт. (2011) в исследование североамериканского консорциума «Гамма-нож» (North American Gamma Knife Consortium) были включены 67 пациентов с хордомами, получавших SRS в 6 центрах. Средний целевой объем составил 7,1 см³, а средняя доза 15 Гр. Пятилетняя актуальная выживаемость достигала 80%: 93% у пациентов без предшествующей ДЛТ (n=50) и 43% ранее облученных (n=21). Значимыми прогностическими факторами были возраст, интервал между постановкой диагноза и радиохирургией, отсутствие в анамнезе ЛТ, повреждение менее 2 черепно-мозговых нервов и объем опухоли. Пятилетний общий ЛК составил 66%: 69% у не облученных, и 62% после ранее проведенной ЛТ. У 30% больных, имевших неврологический дефицит, отмечено его уменьшение при среднем времени ответа 4,6 мес [43].

Заключение

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о возможности, достаточной безопасности и эффективности про-

ведения стереотаксической лучевой терапии больным с первичными и метастатическими опухолевыми поражениями позвоночника с учётом характера и степени распространения процесса, общесоматического и функционального статуса. Решающую роль для успешного лечения играет тщательный отбор пациентов и использование современных, высокотехнологичных методик планирования. Особое значение имеет возможность использования СТЛТ у больных, которым ранее уже проводилась лучевая терапия. Метод значительно расширяет диапазон оказания специализированной помощи онкологическим больным, позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить её качество. Пока большинство авторов сходятся в невозможности сделать обоснованные выводы об однозначных преимуществах тех или иных режимов фракционирования, значениях доз за фракцию и отмечают необходимость проведения крупных рандомизированных контролируемых исследований с учётом предполагаемого высокого потенциала метода.

Следует признать, что методика требует высокой квалификации и достаточного опыта от медицинского персонала, а также полноценной оснащённости клиники диагностической и радиологической аппаратурой.

В целом оптимизация методов лечения опухолевых поражений позвоночника является одним из приоритетных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к разрешению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sethi R.A, Barani I.J, Larson D.A, Roach M. Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy / Raleigh DR, Barani IG, Larson DA. Chapter 5. Spine: Springer International Publishing Switzerland, 2016:79–96.
2. Kaidar-Person O, Chen R. Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy. A Practical Guide / Lo SS, Tseng Y, Halasz LM, Kim EY. Spine Tumors and Non-Spine Bone Metastases // Springer International Publishing AG. 2018:340–358.
3. Glicksman RM, Tjong MC, Neves-Junior WFP et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Management of Spinal Metastases: A Review // JAMA Oncol. 2020;6(4):567–577.
4. Trifiletti DM, Chao ST, Sahgal A, Sheehan JP. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy // Springer Nature Switzerland AG. 2019:265–276.

5. Hamilton AJ, Lulu BA, Fosmire H et al. Preliminary clinical experience with linear accelerator-based spinal stereotactic radiosurgery // *Neurosurgery*. 1995;36(2):311–319.
6. Lo SS, Lutz ST, Chang EL et al. Expert Panel on Radiation Oncology-Bone Metastases. ACR appropriateness criteria® spinal bone metastases // *J. Palliat. Med*. 2013;16(1):9–19.
7. Mizumoto M, Harada H, Asakura H et al. Radiotherapy for patients with metastases to the spinal column: a review of 603 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;79(1):208–213.
8. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M et al. International spine radiosurgery consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;83(5):597–605.
9. Bilsky MH, Laufer I, Fourny DR et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale // *J. Neurosurg. Spine*. 2010;13(3):324–328.
10. Heron DE, Saiful Huq M, Herman JM. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy (СТЛТ) / Vargo J.A, Mihai A, Engh J.A et al. *Spine СТЛТ*. New York: Demos, 2018:279–292.
11. Lo SS, Sahgal A, Wang JZ et al. Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases // *Discov. Med*. 2010;9(47):289–296.
12. Lutz S, Berk L, Chang E et al. American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;79(4):965–976.
13. Thibault I, Campbell M, Tseng CL et al. Salvage stereotactic body radiotherapy (СТЛТ) following in-field failure of initial СТЛТ for spinal metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015;93:353–360.
14. Thibault I, Chang EL, Sheehan J et al. Response assessment after stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis: a report from the SPIne response assessment in Neuro-Oncology (SPINO) group // *Lancet Oncol*. 2015;16(16):595–603.
15. Hamilton AJ, Lulu BA. A prototype device for linear accelerator based extracranial radiosurgery // *Acta Neurochir. Suppl*. 1995;63:40–43.
16. Ryu S, Fang Yin F, Rock J et al. Imageguided and intensity-modulated radiosurgery for patients with spinal metastasis // *Cancer*. 2003;97(8):2013–2018.
17. Yenice KM, Lovelock DM, Hunt MA et al. CT image-guided intensity-modulated therapy for paraspinal tumors using stereotactic immobilization // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;55(3):583–593.
18. Heron DE, Rajagopalan MS, Stone B et al. Single-session and multisession cyberknife radiosurgery for spine metastases — University of Pittsburgh and Georgetown University experience // *J. Neurosurg. Spine*. 2012;17:11–18.
19. Cox BW, Jackson A, Hunt M et al. Esophageal toxicity from high-dose, single-fraction paraspinal stereotactic radiosurgery // *Radiat. Oncol. Biol.* 2012;83:661–667.
20. Chan MW, Thibault I, Atenafu EG et al. Patterns of epidural progression following postoperative spine stereotactic body radiotherapy: implications for clinical target volume delineation // *J. Neurosurg. Spine*. 2016;24:652–659.
21. Chow E, Meyer RM, Ding K et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2015;16:1463–1472.
22. Redmond KJ, Lo SS, Soltys SG et al. Consensus guidelines for postoperative stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: results of an international survey // *Neurosurg. Spine*. 2017;26(3):299–306.
23. Sahgal A, Ames C, Chou D et al. Stereotactic body radiotherapy is effective salvage therapy for patients with prior radiation of spinal metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;74(3):23–31.
24. Moraes FY, Chen X, Yan M et al. Evolving Role of Stereotactic Body Radiation Therapy in the Management of Spine Metastases Defining Dose and Dose Constraints // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2020;31:167–189.
25. Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76(3):10–19.
26. Sahgal A, Ma L, Weinberg V et al. Reirradiation human spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;82(1):107–116.
27. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C et al. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma // *J. Neurosurg. Spine*. 2005;3(4):288–295.
28. Gerszten PC, Burton SA, Quinn AE et al. Radiosurgery for the treatment of spinal melanoma metastases // *Stereotact. Funct. Neurosurg*. 2005;83(5–6):213–221.
29. Hashmi A, Guckenberger M, Kersh R et al. Re-irradiation stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: a multi-institutional outcome analysis // *J. Neurosurg. Spine*. 2016;25:646–653.
30. Husain ZA, Sahgal A, De Salles A et al. Stereotactic body radiotherapy for de novo spinal metastases: systematic review // *J. Neurosurg. Spine*. 2017;27(3):295–302.
31. Guckenberger M, Mantel F, Gerszten PC et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis // *Radiat. Oncol*. 2014;9:226.
32. Ryu S, Pugh SL, Gerszten PC et al. RTOG 0631 phase 2/3 study of image guided stereotactic radiosurgery for localized (1–3) spine metastases: phase 2 results // *Pract. Radiat. Oncol*. 2014;4:76–81.
33. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM et al. High-dose, single-fraction image-guided intensitymodulated radiotherapy for metastatic spinal lesions // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;71(2):484–490.
34. Bishop AJ, Tao R, Rebuena NC et al. Outcomes for spine stereotactic body radiation therapy and an analysis of predictors of local recurrence // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015;92(5):1016–1026.
35. Gerszten PC, Germanwala A, Burton SA et al. Combination kyphoplasty and spinal radiosurgery: a new treatment paradigm for pathological fractures // *J. Neurosurg. Spine*. 2005;3:296–301.
36. Chow E, van der Linden YM, Roos D et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial // *Lancet Oncol*. 2014;15:164–171.
37. 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):428–435.

38. Chang EL, Shiu AS, Mendel E et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure // J. Neurosurg. Spine. 2007;7(2):151–160.
39. Leeman JE, Bilsky M, Laufer I et al. Stereotactic body radiotherapy for metastatic spinal sarcoma: a detailed patterns-of-failure study // J. Neurosurg. Spine. 2016;25:52–58.
40. Ryu S, Rock J, Jain R et al. Radiosurgical decompression of metastatic epidural compression // Cancer. 2010;116:2250–2257.
41. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial // Lancet. 2005;366:643–648.
42. Shin DW, Sohn MJ, Kim HS et al. Clinical analysis of spinal stereotactic radiosurgery in the treatment of neurogenic tumors // J. Neurosurg. Spine. 2015;23:429–437.
43. Kano H, Iqbal FO, Sheehan J et al. Stereotactic radiosurgery for chordoma: a report from the North American Gamma Knife Consortium // Neurosurgery. 2011;68(2):379–389.
44. Sahgal A, Atenafu EG, Chao S et al. Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiotherapy: a multi-institutional analysis with a focus on radiation dose and the spinal instability neoplastic score // J. Clin. Oncol. 2013;31(27):3426–3431.
45. Rose PS, Laufer I, Boland PJ et al. Risk of fracture after single fraction image-guided intensitymodulated radiation therapy to spinal metastases // J. Clin. Oncol. 2009;27(30):5075–5079.
46. Sahgal A, Ma L, Gibbs I et al. Spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010;77(2):548–553.
47. Katsoulakis E, Jackson A, Cox B et al. A detailed dosimetric analysis of spinal cord tolerance in high-dose spine radiosurgery // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2017;99:598–607.
48. Sahgal A, Weinberg V, Ma L et al. Probabilities of radiation myelopathy specific to stereotactic body radiation therapy to guide safe practice // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013;85:341–347.

Поступила в редакцию 08.02.2022 г.

*A.I. Arseniev^{1,2}, S.V. Kanaev¹, S.N. Novikov¹,
A.A. Barchuk¹, O.I. Ponomareva¹, Ph.E. Antipov¹,
Yu.O. Merezko¹, A.Yu. Zozulya¹, Yu.S. Melnik¹,
A.O. Nefedov³, S.A. Tarkov¹, N.Yu. Aristidov^{1,2}*

Stereotactic radiation therapy in the treatment of primary and metastatic tumor lesions of the spine

¹ NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, St Petersburg

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St Petersburg

³ Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St Petersburg

This non-systematic review includes studies that present modern ideas about the feasibility, safety, and effectiveness of stereotactic radiation therapy in patients with primary and metastatic spinal tumor lesions, considering the nature and extent of the process and functional status. Local control after the initial treatment of patients is more than 80% in the 12-month follow. For postoperative stereotactic irradiation, the local control is 85–89%, after salvage therapy — 66–92%, and as an alternative to surgical decompression — 80–84%, with radioresistant metastases 83–85%. The analgesic effect reaches 65–79% with salvage therapy and 92–100% in other cases. Stereotactic radiation therapy can be used in 1 fraction of 16–24 Gy or 2–3–5 fractions of 20–25–30 Gy. Among the most significant complications of the method are compression fractures of vertebral bodies (11–39%) and myelopathy (1–5%). Careful selection of patients and modern planning techniques play a crucial role in successful treatment. The possibility of stereotactic radiation therapy in patients who have previously been irradiated is a clear advantage for this new option. The method significantly expands the range of specialized care for cancer patients, increases life expectancy, and improves its quality. The research involving various fractionation modes doses fraction is still ongoing. The technique requires high qualifications and sufficient experience from medical personnel and full-fledged diagnostic and radiotherapy equipment. Modern oncology approaches require optimized management of spine tumors, and many aspects of stereotactic radiation therapy remain unresolved and require further research.

Key words: primary and metastatic tumor lesions of the spine, stereotactic radiation therapy, prescriБЭД doses, radiation reactions and complications, local control, local progression, dose restrictions

Сведения об авторах

Арсеньев Андрей Иванович, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, ведущий научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, andrey.arseniev@mail.ru

Новиков Сергей Николаевич, д-р мед. наук, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, krokon@mail.ru

Канаев Сергей Васильевич, д-р мед. наук, главный научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, kanaev37@mail.ru

Барчук Антон Алексеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, barchuk.anton@gmail.com

Пономарева Ольга Игоревна, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ponomarevaniio@mail.ru

Антипов Филипп Евгеньевич, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, antipovmd@gmail.com

Мережко Юрий Олегович, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, andrey.arseniev@mail.ru

Зозуля Антон Юрьевич, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, antonzozulya@yandex.ru

Мельник Юлия Сергеевна, физик, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, juliemeln@gmail.com

Нефёдов Андрей Олегович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, herurg78@mail.ru

Тарков Сергей Александрович, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tarkov.s.a@mail.ru

Аристидов Николай Юрьевич, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, nik.aristidov@mail.ru

Arseniev Andrey, MD, PhD, D.Sc, Professor, Chief scientist of Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine. NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, andrey.arseniev@mail.ru

Novikov Sergey, MD, PhD, D.Sc, Head and Chief scientist of Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine. NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, krokon@mail.ru

Kanaev Sergey, MD, PhD, D.Sc, Professor, Chief Researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, kanaev37@mail.ru

Barchuk Anton, MD, PhD, Senior Researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, barchuk.anton@gmail.com

Ponomareva Olga, MD, PhD, doctor, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, ponomarevaniio@mail.ru

Antipov Philip, doctor, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, antipovmd@gmail.com

Merezhko Yuri, doctor, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, andrey.arseniev@mail.ru

Zozulya Anton, MD, PhD, doctor, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, antonzozulya@yandex.ru

Melnik Yulia, physicist, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, juliemeln@gmail.com

Nefedov Andrey, MD, PhD, Senior Researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, herurg78@mail.ru

Tarkov Sergey, MD, PhD, thoracic surgeon, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, tarkov.s.a@mail.ru

Aristidov Nikolay, MD, PhD, thoracic surgeon, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, nik.aristidov@mail.ru