doi: 10.17116/onkolog20165612-20

Особенности метастатического поражения костей при различных первичных опухолях и их значение для дистанционной лучевой терапии

Н.М. БЫЧКОВА, Е.В. ХМЕЛЕВСКИЙ

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (ген. директор — акад. РАН А.Д. Каприн) Минздрава России, Москва, Россия

Цель — изучение особенностей метастатического поражения костей при различных первичных опухолях и их значение для дистанционной лучевой терапии. **Материал и методы.** Рандомизированное исследование, состоявшее из 3 этапов, включало 680 курсов лучевой терапии у 479 больных с костными метастазами. Большинство случаев представлено раком молочной железы — 426 (62,6%), по 57 (8,4%) случаев составили опухоли предстательной железы и легкого, 47 (6,9%) — рак почки, 18 (2,6%) — рак толстой кишки, 11 (1,6%) — рак мочевого пузыря, 64 (9,5%) — прочие локализации. Показаниями к проведению лучевой терапии являлись болевой синдром, а также невозможность хирургической коррекции состоявшегося или угрожающего патологического перелома и нарастающей неврологической симптоматики. Лучевую терапию проводили по принципу широкопольного воздействия. В ходе 3 этапов исследования последовательно использовали традиционное мелкофракционное дистанционное фотонное облучение и 3 крупнофракционных режима с дозами 26 Гр, 19,5 Гр и 13 Гр за 4, 3 и 2 фракции по 6,5 Гр соответственно. **Результаты.** Медиана наблюдения составила 70 мес. Исходная интенсивность болевого синдрома оказалась достоверно выше при раке простаты и легкого относительно рака молочной железы (p<0,01). Выявлена статистически значимая бóльшая потребность в облучении зоны крестца при раке толстой кишки и почки. Средняя относительная протяженность поражения в зоне облучения была достоверно меньше при опухолях почки — 1,8 и достоверно выше — 2,28 при раке предстательной железы (p=0,017). Риск деформации кости в зоне облучения оказался достоверно ниже только для метастазов рака предстательной железы — 0,21 против 0,46 для рака молочной железы (p=0,0002). Общая эффективность лучевой терапии (полный + частичный обезболивающий эффект) составила 96,1%. Частота полного обезболивания составила 59,1%. Вероятность достижения полного обезболивающего эффекта коррелировала с величиной дозы. Локализация первичной опухоли значимо влияла на частоту полного обезболивания. Частота полного эффекта при метастазах рака молочной железы была достоверно выше, чем при метастазах рака легкого и почки (63,6% против 40,4% и 28,3%, p<0,02), при метастазах меланомы — 75%, что также достоверно выше, чем при раке почки (p=0,036). При многофакторном анализе MANOVA только локализация первичной опухоли и исходная интенсивность болевого синдрома оказались независимыми прогностическими факторами эффективности дистанционной лучевой терапии костных метастазов (p=0,042). **Заключение.** Локализация первичной опухоли является предиктором радиочувствительности метастазов в костях и достоверно влияет на частоту полного обезболивающего эффекта. Выявленные особенности костных метастазов при различных первичных опухолях позволяют формировать индивидуальные программы облучения, обеспечивающие наибольшую эффективность и удобство реализации.

Ключевые слова: костные метастазы, локализация первичной опухоли, лучевая терапия.

Features of metastatic bone involvement in different primary tumors and their implications for external beam radiotherapy

N.M. BYCHKOVA, E.V. KHMELEVSKY

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Objective: to study the features of metastatic bone involvement in different primary tumors and their implication for beam radiotherapy. **Subjects and methods.** This randomized study consisting of 3 phases included 680 radiation therapy sessions in 479 patients with bone metastases. There was breast cancer in most cases [n=426 (62.6%)], prostate and lung tumors in 57 (8.4%) cases; kidney cancer in 47 (6.9%), colon cancer in 18 (2.6%), bladder cancer in 11 (1.6%), and cancers at other sites in 64 (9.5%). The indications for radiotherapy were pain syndrome, as well as an inability to surgically correct a sustained or impending pathological fracture and progressive neurological symptoms. Wide-field radiation therapy was performed. During 3 phases of the study, the investigators sequentially used conventional small-fraction photon beam radiation and 3 large-fractions modes with doses of 26, 19.5, and 13 Gy per 4, 3, and 2 fractions of 6.5 Gy each, respectively. **Results.** The median follow-up was 70 months. The initial intensity of pain syndrome was significantly higher in prostate and lung cancers than that in breast cancer (p<0.01). There was a statistically significant greater need for training the sacral area in colon and kidney cancer. The average relative involvement extent in the irradiated area was significantly lower in kidney tumors (1.8 mm) and significantly higher (2.28 mm) in prostate cancer (p=0.017). The risk of bone deformity in the irradiated area was significantly lower only for metastatic prostate cancer (0.21 versus

© Н.М. Бычкова, Е.В. Хмелевский, 2016

Бычкова Наталья Михайловна — науч. сотр. отд. лучевой терапии; e-mail: bychkovanm@mail.ru

0.46 for breast cancer; p=0.0002). The overall efficiency (a full + partial analgesic effect) of radiation therapy amounted to 96.1%. The complete response rate was 59.1%. The probability of achieving the full analgesic effect correlated with the size of a dose. The site of a primary tumor substantially affected the rate of complete response. The latter was significantly higher in breast metastases than that in lung and kidney metastases (63.6% versus 40.4% and 28.3%; p<0.02), that in melanoma metastasis was 75%, which is also significantly higher than that in kidney cancer (p=0.036). A MANOVA multivariate analysis indicated that only the site of a primary tumor and the initial intensity of pain were independent prognostic factors for the efficiency of beam radiotherapy for bone metastases (p=0.042). **Conclusion.** The site of a primary tumor is a predictor for the radiosensitivity of bone metastases and significantly affects complete response rates. The found features of bone metastases in different primary tumors allow one to elaborate individual radiation programs that ensure the greatest efficiency and ease of implementation.

Keywords: bone metastases, primary tumor site, radiotherapy.

Метастазы в костях — одно из наиболее частых проявлений прогрессирования многих злокачественных опухолей. Частота костных метастазов, по данным аутопсий, составляет 40—45%. Большинство случаев болевого синдрома у онкологических больных связано с развитием метастазов в костях [1, 2]. Костные метастазы, осложненные патологическими переломами, компрессией спинного мозга или периферических нервов, доставляют большие страдания пациентам и по-прежнему остаются актуальной проблемой для онкологов различных специальностей, занимающихся их лечением. На фоне достигнутого в последние десятилетия прогресса в лекарственной терапии онкологических заболеваний значительно увеличилась продолжительность жизни пациентов с диссеминированными процессами. В связи с этим обеспечение удовлетворительного качества жизни этой категории больных является важной задачей лечения метастатического поражения костей.

Лучевая терапия наряду с различными вариантами лекарственного и хирургического лечения позволяет купировать болевой синдром и другие клинические проявления, связанные с осложнениями костных метастазов, и обеспечивать локальный контроль метастатических очагов. Традиционно используемые методики фракционированного облучения (30 Гр за 10 фракций, 24 Гр за 6 фракций, 20 Гр за 5 фракций), а также однократное облучение в дозе 8 Гр позволяют уменьшить болевой синдром у 60—90% больных с вероятностью полного обезболивания в 30—50% случаев [3—5]. В то же время однократное облучение ассоциируется с более высокой частотой рецидивов болевого синдрома — 20% по сравнению с 8% при фракционированном и меньшей вероятностью достижения полного обезболивающего эффекта. При этом значимые различия в частоте поздних лучевых повреждений при использовании однократного облучения и пролонгированных курсов отсутствуют [6, 7].

Как известно, рак молочной железы, простаты, щитовидной железы, легкого, почки, саркомы, меланома относятся к наиболее часто метастазирующим в кости опухолям. Частота костных поражений при раке молочной и предстательной желез достигает 70%, саркоме Юинга — 60%, меланоме — 50%. Однако костные метастазы могут наблюдаться при всех злокачественных новообразованиях, включая такие редко метастазирующие локализации, как опухоли женской половой системы, желудочно-кишечного тракта.

Имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют установить однозначную взаимозависимость локализации первичной опухоли, характера течения метастатического процесса и результативности лечения костных метастазов. Так, с одной стороны, показано, что локализация первичной опухоли не влияет на общую эффективность лучевой терапии, но в то же время продемонстрирована взаимосвязь первичной локализации с вероятностью достижения полного обезболивающего эффекта [8]. Открытым остается вопрос о том, является ли радиочувствительность первичной опухоли и ее метастазов идентичной. Не ясно и то, в какой мере особенности метастатического поражения костей, присущие различным новообразованиям, могут определять эффективность облучения.

Цель настоящего исследования — изучение особенностей метастатического поражения костей при различных первичных опухолях и их значение для дистанционной лучевой терапии.

Материал и методы

Рандомизированное исследование, состоявшее из трех этапов, включало 680 курсов лучевой терапии у 479 больных с костными метастазами.

Показаниями к проведению лучевой терапии являлись болевой синдром, требующий постоянного использования анальгетиков (в том числе после хирургической коррекции), сохраняющийся или усиливающийся на фоне системной противоопухолевой лекарственной терапии, а также невозможность хирургической коррекции состоявшегося или угрожающего патологического перелома и нарастающей неврологической симптоматики.

На первом этапе исследования использовали 5 вариантов дистанционного фотонного облучения — 1 традиционный мелкофракционный и 4 крупнофракционных, отличавшихся режимом облучения (1 фракция в 5 дней, через день или ежедневно). Рандомизацию проводили в соотношении 1:2:2:2:2 по очередности поступления, независимо от локализации первичной опухоли и зоны поражения. Спустя 6 мес после начала исследования от 5-фракционного варианта отказались из-за заметно более высокой токсичности. На втором этапе количество фракций сократили до 3 (6,5 Гр × 3 фракции =19,5 Гр), а на третьем этапе — до 2 (6,5 Гр × 2 фракции =13 Гр). Дизайн исследования представлен в **табл. 1**.

В настоящее время продолжается третий этап исследования, включающий 3- и 2-фракционное облучение с режимом рандомизации 1:2.

Лучевую терапию проводили по принципу широкопольного воздействия, когда в зону облучения включали одну пораженную анатомическую область (половину таза, один из отделов позвоночника и т.д.). Большинство

Таблица 1. **Дизайн рандомизированного исследования**

Этап 1	Режим рандомизации	Этап 2	Режим рандомизации	Этап 3	Режим рандомизации
46 Гр					
2 Гр × 23 (ежедневно)	1				
26 Гр		26 Гр			
6,5 Гр × 4 (1 в 5 дней)	2	6,5 Гр × 4 (1 в 5 дней)	1		
6,5 Гр × 4 (через день)	2	6,5 Гр × 4 (через день)	1		
6,5 Гр × 4 (ежедневно)	2	6,5 Гр × 4 (ежедневно)	1		
32,5 Гр		19,5 Гр		19,5 Гр	
6,5 Гр × 5 (1 в 5 дней)	2	6,5 Гр × 3 (1 в 5 дней)	2	6,5 Гр × 3 (1 в 5 дней)	1
↓ исключен		6,5 Гр × 3 (через день)	2	6,5 Гр × 3 (через день)	1
				13 Гр	
				6,5 Гр × 2 (1 в 5 дней)	2

Таблица 2. **Распределение больных в зависимости от режима фракционирования**

Доза	2 Гр × 23 фракции	6,5 Гр × 5 фракций	6,5 Гр × 4 фракции			6,5 Гр × 3 фракции			6,5 Гр × 2 фракции	
Режим	ежедневно	1/5	1/5	1/2	ежедневно	1/5	1/2	ежедневно	1/5	1/2
Число больных:										
абс.	53	8	101	105	143	109	66	40	35	12
%	7,8	1,2	14,9	15,4	21,0	16,0	9,7	5,9	5,1	1,8
Всего больных:										
абс.				351			215		51	
%				51,6			31,6		7,8	

пациентов — 479 (70,4%) — получили 1 курс облучения, 126 (18,5%) больным последовательно облучали 2 зоны, 75 (11%) — 3 и более зон (максимально 6).

Применяли различные варианты дистанционной фотонной лучевой терапии. Топометрию проводили с использованием компьютерной томографии с толщиной среза 3—5 мм, Rg-симулятора. Формирование облучаемого объема проводили следующим образом: GTV=CTV, PTV включал в себя одну анатомическую область (половину таза, один из отделов позвоночника). В случае невозможности включения в зону воздействия всей анатомической области целиком (например, грудного отдела позвоночника, бедра) границы PTV располагали в зоне однозначных костных ориентиров, но не менее, чем в 2 см от границы GTV (или в пределах одного неповрежденного позвонка). В зоне мягкотканного компонента PTV= GTV + 5 мм **(табл. 2)**.

В 8 (1,1%) случаях запланированная лучевая терапия не была завершена. Лечение было прервано у 2 пациентов из группы мелкофракционного режима и у 6 больных из группы 6,5 Гр × 4 фракции 1 раз в 5 дней (из них у 2 — после 1-й фракции, у 4 — после 2-й).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета статистического анализа Statistica 6,0. В качестве критериев достоверности различий использовались *t*-критерий Стьюдента и F-критерий Фишера. Значимость различных факторов, влияющих на эффективность лучевой терапии оценивали методами корреляционного и дисперсионного анализа (ANOVA, MANOVA).

В исследование включили 157 (23,1%) мужчин и 523 (76,9%) женщины. Средний возраст мужчин составил 61,6 года, женщин — 56,5 года ($p<0,001$).

По локализации первичной опухоли пациенты распределились следующим образом: рак молочной железы выявлен у 426 (62,6%) больных, по 57 (8,4%) случаев составили опухоли предстательной железы и легкого, 47 (6,9%) случаев — рак почки. Помимо этого, в нашем исследовании представлены и редко метастазирующие в кости опухоли: рак шейки и тела матки, мягкотканные саркомы, карциноид. В 11 (1,6%) случаях первичную опухоль обнаружить не удалось **(табл. 3)**.

Таблица 3. **Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли**

Локализация опухоли	Число больных	
	абс.	%
Молочная железа	426	62,6
Предстательная железа	57	8,4
Легкое	57	8,4
Почка	47	6,9
Толстая кишка	18	2,6
Мочевой пузырь	11	1,6
Меланома	8	1,2
Саркомы	6	0,9
Тело матки	5	0,75
Карциноид	5	0,75
Без первичного очага	11	1,6
Другие	29	4,3
Всего	680	

Таблица 4. **Локализация костных метастазов в зависимости от локализации первичной опухоли**

Локализация первичной опухоли	Локализация костных метастазов, %				
	позвоночник	кости таза	крестец	длинные трубчатые кости	другие
Молочная железа	46,9	34,5	1,4	12,7	4,5
Простата	45,6	38,6	3,5	8,8	3,5
Легкое	43,8	21,1	1,8	21,0	12,3
Почка	51,1	17,0	10,6*	17,0	4,3
Толстая кишка	44,4	33,3	16,7*	0	5,6
Мочевой пузырь	36,4	36,6	0	9,1	18,1
Всего	48,2	30,5	2,8	13,4	5,1

Примечание. * — $p<0,05$.

Таблица 5. **Интенсивность болевого синдрома до начала облучения**

Интенсивность	Число больных	
	абс.	%
Отсутствует	8	1,2
Слабая	78	12,5
Умеренно выраженная	445	65,4
Выраженная	149	21,9

Таблица 6. **Протяженность метастатического поражения**

Группа	Критерий оценки	Число случаев	
		абс.	%
1	Менее 3 см или 1 позвонок	96	14,1
2	3—10 см или 2—5 позвонков	450	66,2
3	Более 10 см или более 5 позвонков	133	19,7

Результаты

Наиболее частой локализацией костных метастазов оказался позвоночник — 328 (48,2%) случаев, с преобладанием изменений грудного и поясничного отделов. Метастазы в костях таза выявили в 207 (30,5%) случаях, в длинных трубчатых костях — в 91 (13,4%), другие локализации составили 35 (5,1%) случаев. Отдельно анализировали 19 (2,8%) случаев изолированного поражения крестца **(табл. 4)**.

При анализе распределения зон облучения в зависимости от локализации первичной опухоли выявлена достоверно бóльшая потребность в облучении зоны крестца при раке толстой кишки и почки. Отмечена бóльшая (но статистически недостоверная) частота поражения длинных трубчатых костей при раке легкого и почки. На грани достоверности оказалась меньшая вероятность метастазирования в длинные трубчатые кости рака предстательной железы.

Для оценки болевого синдрома использовали 4-балльную вербальную шкалу интенсивности боли. У подавляющего большинства пациентов — 594 (87,3%) — наблюдалась умеренно выраженная или выраженная боль **(табл. 5)**.

Протяженность метастатического поражения и критерии ее оценки представлены в **табл. 6**. Большинство случаев составили поражения 2-й группы — 450 (66,2%).

Деформация кости в зоне облучения наблюдалась в 289 (42,5%) случаях и значительно преобладала при спинальных метастазах — 70,4% всех поражений позвоночника. Переломы длинных трубчатых костей наблюдались лишь в 21,9% случаев. Для прочих локализаций частота деформаций составила 25,2%.

Исследуя взаимосвязь исходной интенсивности болевого синдрома и локализации первичной опухоли обнаружили достоверно бóльшую его выраженность ($p<0,01$) при раке простаты и легкого относительно рака молочной железы **(рис. 1)**. Последующий анализ подтвердил гендерную природу выявленных различий: средняя исходная интенсивность болевого синдрома у мужчин оказалась достоверно выше, чем в аналогичных ситуациях у женщин ($p<0,001$). Меньшую же выраженность боли при карциноиде пока следует считать случайностью, связанной с недостаточным числом наблюдений.

Зависимость интенсивности болевого синдрома от локализации метастазов в костях проявилась лишь достоверно более выраженной болью при поражениях крестца ($p<0,01$) **(рис. 2)**.

Выявлена корреляция между протяженностью метастатического поражения костей и локализацией первичной опухоли. Протяженность была достоверно меньше при опухолях почки — 1,8 и достоверно выше при раке предстательной железы — 2,28 ($p=0,017$) **(рис. 3)**.

Риск деформации кости в зоне облучения оказался достоверно ниже только для метастазов рака предстательной железы — 0,21 против 0,46 для рака молочной железы ($p=0,0002$), что, несомненно, связано с преимущественно остеобластическим типом поражения при опухолях простаты.

Медиана наблюдения составила 70 мес. Оценка эффективности лучевой терапии проводилась по критерию снижения уровня болевого синдрома.

Общая эффективность лучевой терапии (полный + частичный обезболивающий эффект) составила 96,1%. При этом не было выявлено зависимости от локализации первичной опухоли, локализации метастазов, исходной интенсивности болевого синдрома, дозы и режима облучения. Частота полного обезболивания составила 59,1%. Рецидивы болевого синдрома в зоне облучения отмечены в 8,7% случаев.

Вероятность достижения полного обезболивающего эффекта коррелировала с величиной дозы и оказалась наибольшей при мелкофракционном облучении. При использовании крупнофракционных режимов частота полного обезболивания достоверно возрастала по мере увеличения числа фракций с 2 до 4 ($p<0,05$) **(рис. 4)**. Корреляции между рецидивами болевого синдрома и вариантом лучевой терапии не обнаружено.

Исходная интенсивность болевого синдрома достоверно влияла на вероятность достижения полного эффек-

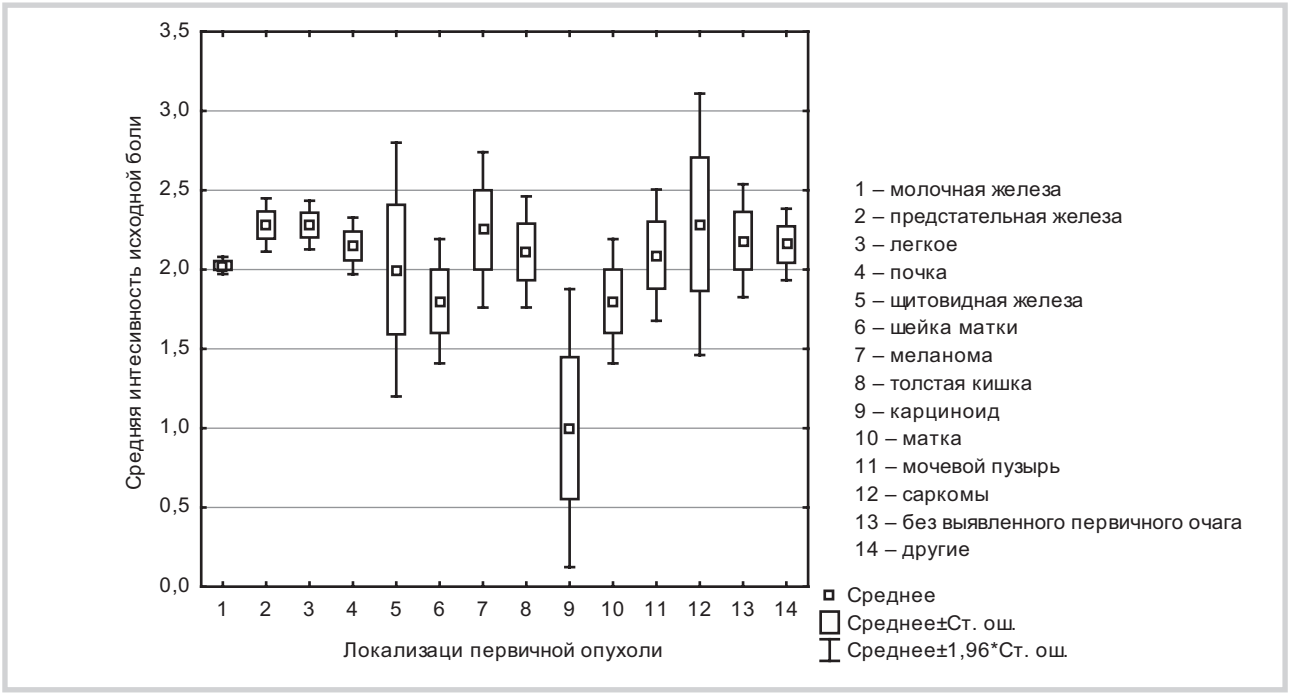

Рис. 1. **Средняя относительная интенсивность болевого синдрома у больных с костными метастазами различных опухолей перед началом лучевой терапии.**

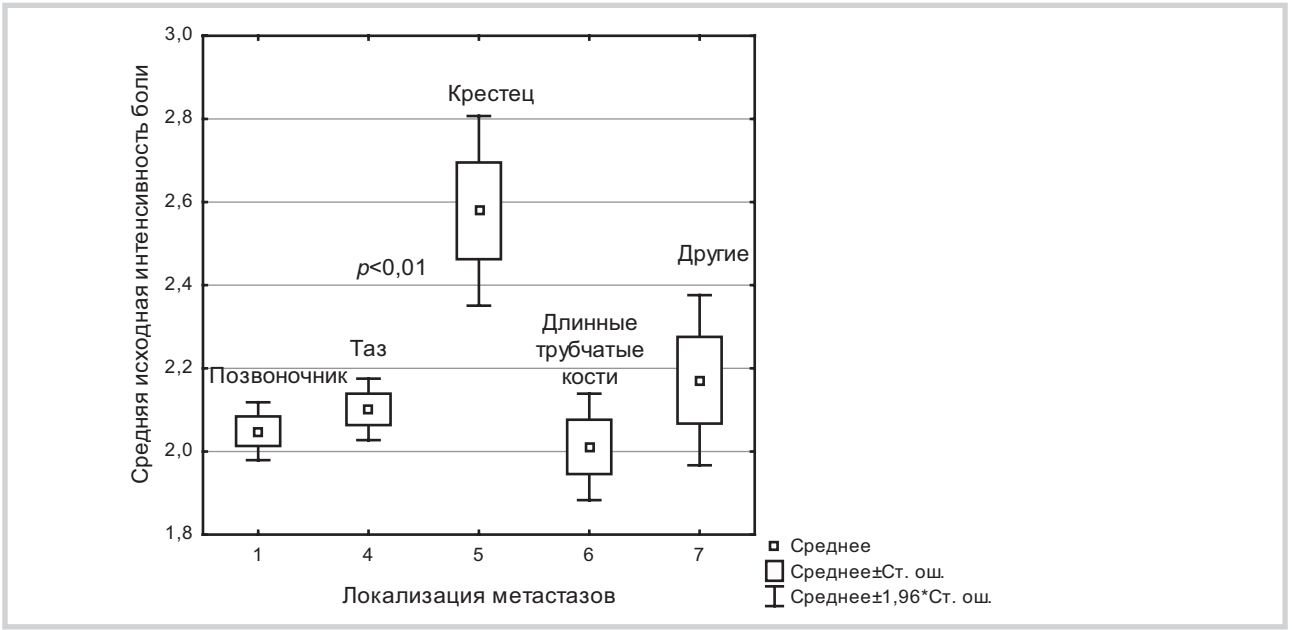

Рис. 2. **Зависимость исходной средней интенсивности болевого синдрома от локализации костных метастазов.**

та при всех режимах лучевой терапии. Среди больных с исходно низкой интенсивностью болевого синдрома частота полных ответов составила 83,3%, с умеренной интенсивностью — 58,2%, с выраженной — 40,9% (p<0,01). Увеличение риска рецидива боли при исходно высокой интенсивности болевого синдрома оказалось на грани достоверности **(табл. 7)**.

Вопреки ожиданиям, корреляции между эффективностью лучевой терапии и деформацией кости в зоне облучения не обнаружено. Однако близким к достоверному оказалось увеличение риска рецидива боли при наличии деформации: 15% против 1,5% у больных без деформации (p=0,06).

Интересно, что не только деформация, но и протяженность поражения достоверно не повлияла на эффективность лечения. Различия в общей эффективности и в частоте достижения полного эффекта оказались очень незначительными. А в отношении рецидива болевого синдрома и вовсе прослеживается тенденция к обратной зависимости **(табл. 8)**.

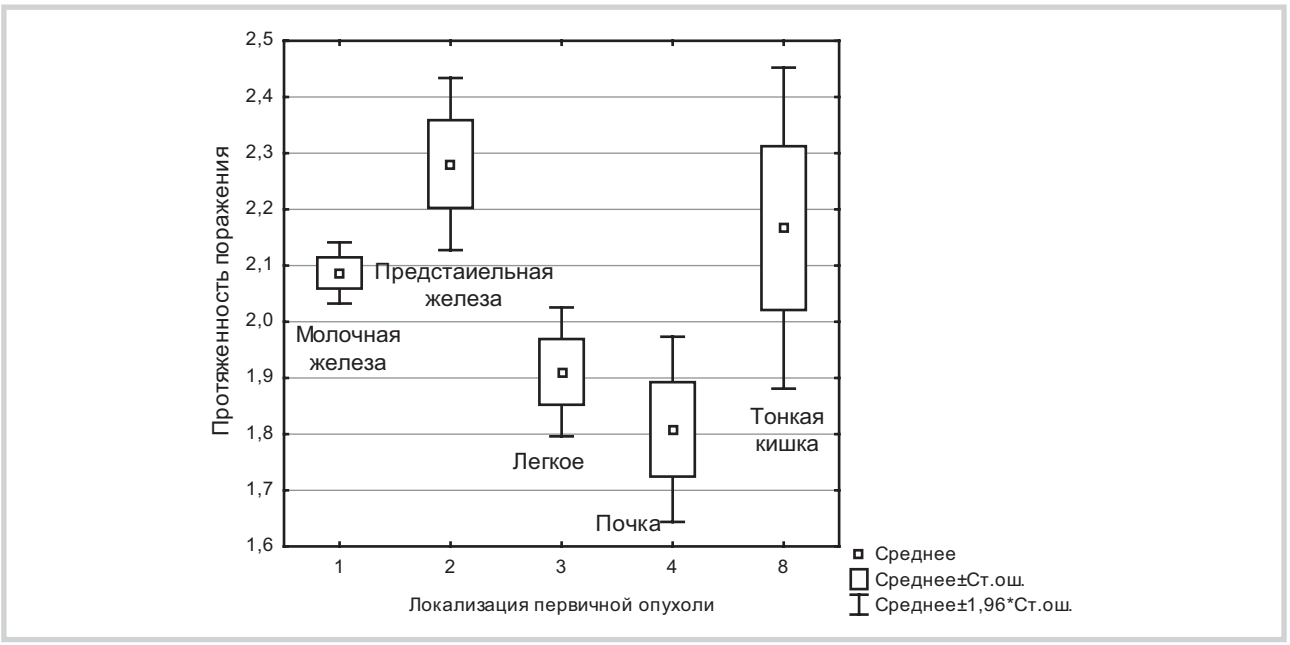

Рис. 3. **Зависимость относительной протяженности поражения костных структур в зоне облучения от локализации первичной опухоли.**

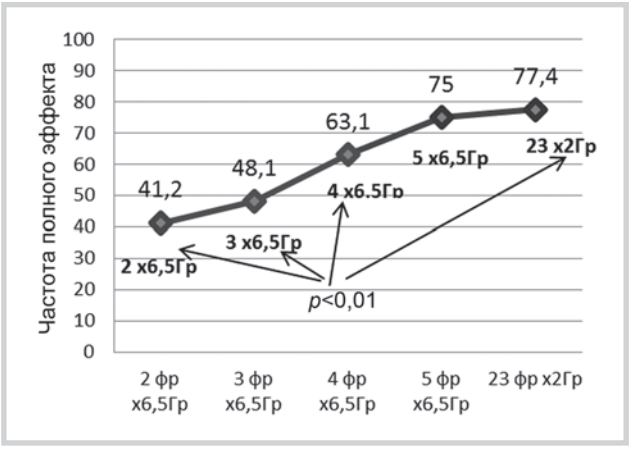

Рис. 4. **Вероятность достижения полного эффекта при облучении костных метастазов в зависимости от дозы (числа фракций).**

Фр — фракции.

Оценивая связь эффективности лечения с локализацией метастазов в костях у больных с различными первичными опухолями, мы также не выявили достоверных различий, за исключением метастазов в крестце, при которых наблюдалось статистически значимое снижение частоты полных эффектов. В связи с этим следует отметить, что для опухолей почки и легкого не было зафиксировано ни одного случая полного ответа на лучевую терапию метастазов в крестце **(табл. 9)**.

Локализация первичной опухоли значимо влияла на частоту полного обезболивания. Вероятность достижения полного эффекта при метастазах рака молочной железы была достоверно выше, чем при метастазах рака легкого и почки (63,6% против 40,4% и 28,3%, $p<0,02$). Несмотря на небольшое число наблюдений, нельзя не отметить, что частота полных эффектов при облучении метастазов меланомы (75%) оказалась также достоверно выше, чем при раке почки ($p=0,036$) **(табл. 10)**.

Для уточнения значимости отдельных факторов, способных повлиять на эффективность лечения, использовали различные варианты дисперсионного анализа. При факторном дисперсионном анализе (ANOVA) установлено, что вероятность достижения полного обезболивающего эффекта достоверно зависела от локализации первичной опухоли ($p<0,001$), числа фракций ($p<0,001$), интенсивности болевого синдрома до начала лечения ($p<0,001$) и локализации поражения в костях ($p<0,02$) (для метастазов в крестце). При многофакторном анализе MANOVA только локализация первичной опухоли и исходная интенсивность болевого синдрома оказались независимыми прогностическими факторами эффективности дистанционной лучевой терапии костных метастазов ($p=0,042$).

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии ряда особенностей, характеризующих метастатическое поражение скелета у больных с различными первичными опухолями, способных повлиять на эффективность лучевой терапии. Так, относительно низкая частота полных эффектов при метастазах рака почки может быть связана в нашем случае не только с известной радиорезистентностью почечно-клеточного рака, но и с большей частотой поражения крестца, которое само по себе оказалось наиболее резистентной локализацией костных метастазов, независимо от гистогенеза первичной опухоли. Причина этой резистентности пока не ясна. Напротив, с немалой долей уверенности можно предположить, что бóльшая исходная выраженность болевого синдрома —

Таблица 7. **Зависимость эффективности лучевой терапии от исходной интенсивности болевого синдрома**

Исходная интенсивность боли	С эффектом		Рецидив, %
	всего, %	полный, %	
Слабая	96,2	83,3*	5,2*
Умеренная	96,6	58,2*	7,2
Выраженная	94,6	40,9*	13,4*
Достоверность		$p<0,01$	$p=0,059$

Примечание. * — $p<0,05$.

Таблица 8. **Зависимость эффективности лучевой терапии от протяженности поражения**

Протяженность поражения	С эффектом		Рецидив
	всего	полный	
1	96,9	62,5	11,1
2	96,9	59,2	8,5
3	93,2	50,0	5,5

Таблица 9. **Зависимость эффективности лучевой терапии от локализации поражения**

Локализация поражения	Частота полных эффектов, %						
	молочная железа	предстательная железа	легкое	почка	толстая кишка	без выявленного первичного очага	все (кроме молочной железы)
Позвоночник	66	64	56	33,3	50	50	55,1*
Таз	61,2	59,1	58,3	25	33,3	100	55,0*
Крестец	50	50	0	0	33,3	0	15,4*
Длинные трубчатые кости	63	40	0	37,5	-	0	27
Другие	63,2	50	28,6	0	100	50	40

Примечание. * — позвоночник/крестец: $p=0,018$; таз/крестец: $p=0,033$.

Таблица 10. **Вероятность достижения полного обезболивающего эффекта при облучении костных метастазов разных первичных опухолей**

Локализация первичной опухоли	Число наблюдений	Частота полного эффекта	*p*
Молочная железа	426	63,6*#	*0,02; #<0,001
Простата	57	58,9	
Легкое	57	40,4*	*0,02
Почка	47	28,3#^	#<0,001; ^0,036
Толстая кишка	47	44,4	
Мочевой пузырь	11	63,6	
Без выявленного первичного очага	11	54,6	
Меланома кожи	8	75,0^	^0,036
Саркомы	7	57,1	
Карцноид	5	100	
Матка	5	60,0	
Шейка матки	5	60,0	
Щитовидная железа	4	50,0	
Другие локализации	19	42,1	

негативного фактора прогноза для полного обезболивания — при раке предстательной железы имеет гендерную природу и не связана с остеобластическим характером поражения. Наконец, меньший риск костных деформаций и большая протяженность поражения при том же раке предстательной железы не влияет на эффективность лечения, как впрочем, и при иных локализациях первичной опухоли.

Продемонстрированное в нашем исследовании влияние локализации первичной опухоли на частоту полного обезболивания и отсутствие подобной корреляции с общей эффективностью лучевой терапии костных метастазов согласуются с данными литературы. Так, в рандомизированном исследовании E. Steenland и соавт. [9], включавшем 1171 пациента, приводятся данные о радиочувствительности костных метастазов в зависимости от локализации первичной опухоли. Общая эффективность у больных раком молочной железы составила 76%, предстательной железы — 78%, легкого — 60%. Полный обезболивающий эффект достигнут у 44% больных раком мо-

лочной железы, у 41% при раке предстательной железы и существенно ниже (24%) при раке легкого. Частота повторного облучения не отличалась при всех трех локализациях, была достоверно выше при однократном облучении и составила у больных раком молочной железы 14% (6 и 22% при фракционированном и однократном облучении соответственно), при раке предстательной железы — 16% (11 и 22%) и 18% при раке легкого (5 и 32%). По данным этого исследования частота повторного облучения была наиболее высокой (23% в целом, а при однократном облучении достигала 35%) при локализации метастатических очагов в бедре, а наименьшей (11%) при локализации метастазов в грудном и поясничном отделах позвоночника.

Работа B. Jeremic и соавт. [10] демонстрирует аналогичные данные о частоте общего обезболивающего эффекта у больных раком молочной железы — 72%, предстательной железы — 74% и несколько ниже при первичной опухоли в легком — 61%. Схожая эффективность получена у пациентов с метастазами менее радиочувствительных опухолей: почки — 60% и прямой кишки — 54%. Различий в уровне ответа костных метастазов на лучевую терапию в зависимости от их локализации в костях получено не было.

Данные об отсутствии влияния гистогенеза первичной опухоли на общую эффективность лучевой терапии подтверждаются также в исследовании V. van der Linden и соавт. [11], в котором общий ответ на лечение в группах однократного и фракционированного облучения составил 90% при раке молочной железы, 85 и 90% при раке предстательной железы, 43 и 77% при раке легкого. При малом числе наблюдений более низкая эффективность при фракционированном облучении метастазов рака легкого (43%) не была статистически достоверной.

A. Hird и соавт. [12] провели сравнение радиочувствительности костных метастазов гастроинтестинальных опухолей и других первичных опухолей. Группу гастроинтестинальных опухолей составили 47 больных колоректальным раком, 11 больных раком поджелудочной железы, 6 — раком желудка, 3 — раком пищевода, 2 — раком печени. Во вторую группу вошли 479 пациентов с костными метастазами рака молочной и предстательной желез, рака легкого, почки, мочевого пузыря, больные с миеломой и не выявленным первичным очагом. Анализируя частоту полного, частичного и общего обезболивающего эффекта лучевой терапии через 4, 8 и 12 нед после окончания лечения, авторы не получили статистически достоверных различий между двумя исследованными группами. Для костных метастазов гастроинтестинальных опухолей максимальная общая эффективность облучения составила 71%, частота полных ответов — 50%.

Ряд авторов сообщают об общей эффективности лучевой терапии костных метастазов гепатоцеллюлярного рака, которая составляет от 73 до 90% [13, 14]. Частота полного обезболивающего эффекта у данной категории больных, по данным T. Kaizu и соавт. [15] и M. Matsuura и соавт. [16], составила 42 и 32% соответственно при фракционированных режимах облучении в дозах от 20 до 60 Гр.

По данным нашего исследования, к наиболее радиочувствительным следует отнести костные метастазы рака молочной железы, предстательной железы, меланомы. Метастазы рака легкого, почки, толстой кишки, гинекологических опухолей характеризуются более низкой частотой полного обезболивающего эффекта.

С учетом полученных результатов формирование программ облучения может выглядеть следующим образом. У ослабленных больных (индекс Карновского менее 50%) с первичной опухолью молочной железы и ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 мес возможно использование 2-фракционного режима облучения по 6,5 Гр. Однако, даже в подобных ситуациях, при исходно высокой интенсивности болевого синдрома, достоверно снижающего эффективность лучевой терапии, следует стремиться к подведению более высокой дозы (3 или 4 фракции по 6,5 Гр). У больных с предполагаемой продолжительностью жизни более 1 года предпочтительно использование 4-фракционного режима по 6,5 Гр.

При первичной опухоли предстательной железы, легкого, почки и толстой кишки также целесообразно подведение дозы 26 Гр за 4 фракции. Однако у пациентов с индексом Карновского менее 50% и небольшой ожидаемой продолжительностью жизни предпочтение следует отдать 3-фракционному режиму по 6,5 Гр.

Изолированные или комбинированные поражения крестца, независимо от локализации первичной опухоли, требуют использования наиболее жестких вариантов облучения: 26 Гр за 4 фракции или традиционного мелкофракционного в СОД 44—46 Гр.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: Е.В.Х.
Сбор и обработка материала: Е.В.Х., Н.М.Б.
Статистическая обработка: Е.В.Х., Н.М.Б.
Написание текста: Н.М.Б., Е.В.Х.
Редактирование: Е.В.Х., Н.М.Б.
Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coleman R. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20,Pt2):6243s-6249s. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0931
2. Schulman K, Kohles J. Economic burden of metastatic bone disease in the U.S. *Cancer*. 2007;109(11):2334-2342. doi:10.1002/cncr.22678
3. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(2):112-124. doi:10.1016/j.clon.2011.11.004
4. Takahashi T, Nishimura K, Yamano T, Gika M. Role of palliative radiotherapy for bone metastasis. *J Palliat Care Med*. 2014;4(1):171. doi:10.4172/2165-7386.1000171
5. Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, Lynd F, Latiesas XS, de Dios NR et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiother Oncol*. 2008;89(2):150-155. doi:10.3410/f.1129863.595180

6. van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, Martijn H, van Houwelingen H, Marijnen CA et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2):528-537.

doi:10.1016/j.ijrobp.2003.10.006

7. Amouzegar-Hashemi F, Behrouzi H, Kazemian A, Zarpak B, Haddad P. Single versus multiple fractions of palliative ra-diotherapy for bone metastases: a randomized clinical trial in Iranian patients. *Curr Oncol*. 2008;15(3):151.

doi:10.3747/co.v15i3.203

8. Meeuse JJ, van der Linden YM, van Tienhoven G, Gans RO, Leer JW, Reyners AK; Dutch Bone Metastasis Study Group. Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life: results from the Dutch Bone Metastasis Study. *Cancer*. 2010;116(11):2716-2725.

doi:10.1002/cncr.25062

9. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol*. 1999;52(2):101-109.

doi:10.1016/S0167-8140(99)00153-X

10. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic J, Milicic B, Milisavljevic S, Nikolic N et al. Randomized trial of three single — dose radiation therapy regiments in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(1):161-167.

doi:10.1016/S0360-3016(98)00174-6

11. van der Linden Y, Steenland E, van Houwelingen H, Post D, Oei B, Marijnen Cl, Leer J. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol*. 2006;78(3):245-253.

doi:10.1016/j.radonc.2006.02.007

12. Hird A, Chow E, Yip D, Ross M, Hadi S, Flynn C et al. After radiotherapy, do bone metastases from gastrointestinal cancers show response rates similar to those of bone metastases from other primary cancers. *Curr Oncol*. 2008;15(5):219-225.

doi:10.3747/co.v15i5.232

13. Seong J, Koom WS, Park HC. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2005;25(2):261-265.

doi:10.1111/j.1478-3231.2005.01094.x

14. Habermehl D, Haase K, Rieken S, Debus J, Combs SE. Defining the role of palliative radiotherapy in bone metastasis from primary liver cancer: an analysis of survival and treatment efficacy. *Tumori*. 2011;97(5):609-613.

doi:10.1700/989.10720

15. Kaizu T, Karasawa K, Tanaka Y, Matuda T, Kurosaki H, Tanaka S, Kumazaki T. Radiotherapy for osseous metastases from hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 57 patients. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(11):2167-2171.

doi:10.1111/j.1572-0241.1998.00614.x

16. Matsuura M, Nakajima N, Ito K. Radiation therapy for bone metastasis of hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 1998;3(1):31-35.

doi:10.1007/bf02490099

Поступила 27.06.2016