

Е.В. Хмелевский, Н.М. Бычкова

Боль, как критерий радиочувствительности костных метастазов. Сравнительная эффективность лучевой терапии у больных с костными метастазами различной природы

МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Введение. Выбор оптимальных доз и режимов облучения метастатических поражений скелета в различных клинических ситуациях является важнейшей задачей практической радиотерапии. Построение шкалы сравнительной радиочувствительности костных метастазов различной природы способно существенно упростить ее решение. В первой части исследования было показано, что полнота и стойкость обезболивания могут рассматриваться в качестве основного критерия радиочувствительности костных метастазов. Во второй части представлены результаты лучевой терапии больных с метастазами в скелет различных новообразований, оцененные по полноте купирования болевого синдрома.

Материалы и методы. В рамках рандомизированного исследования проведено 810 курсов 3D-конформного или моделированного по интенсивности (IMRT/VMAT) широкопольного облучения при костных метастазах различной природы и локализации с не купируемым болевым синдромом. Дозы 13,5–26 Гр подводили за 2–4 фракции по 6,5 Гр или в режиме мелкого фракционирования до 46 Гр.

Результаты. Общая эффективность облучения (полный+частичный эффект) составила 96,2%, при этом полное обезболивание достигнуто у 455 (56,2%) пациентов, а частичное — у 324 (40,0%). Рецидив болевого синдрома при последующем наблюдении диагностирован в 8,6% случаев, в среднем — через 9,5 мес. Независимыми факторами прогноза полного эффекта оказались: исходная выраженность болевого синдрома [отношение рисков (ОР): 0,48, доверительный интервал (ДИ): 0,40–0,58; $p=0,0001$], доза/число фракций (ОР: 1,26, ДИ: 1,07–1,50; $p=0,0059$) и локализация первичной опухоли (ОР: 0,95, ДИ: 0,92–0,99; $p=0,0053$). Шкалу сравнительной радиочувствительности костных метастазов различной природы построили с учетом частоты полного эффекта и вероятности дожития без рецидива боли на протяжении 6, 12 и 24 мес после лучевой терапии. В результате,

к группе радиочувствительных были отнесены метастазы рака молочной и предстательной железы, меланомы, мочевого пузыря и примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО) (с вероятностью полного эффекта — 60% и более), а к относительно радиорезистентным — метастазы из не выявленного первичного очага, рака толстой кишки, желудка и почки (с вероятностью полного обезболивания не выше 40%).

Заключение. Более чем 95% общая эффективность лучевой терапии костных метастазов, при суммарной частоте рецидивов боли за весь период наблюдения менее 10% случаев, позволяет считать широкопольное дистанционное облучение в дозах 19,5–26 Гр, подведенных за 3–4 фракции по 6,5 Гр в течение 3–15 дней, предпочтительным методом лечения при многоочаговом характере поражения. Попытки эскалации дозы у больных с метастазами рака почки, толстой кишки, легкого, а также из не выявленного первичного очага, в случае ожидаемой продолжительности жизни более года, представляются оправданными.

Цель исследования. Оценка сравнительной радиочувствительности костных метастазов различной природы и гистогенеза.

Ключевые слова: метастазы в скелет, боль, радиочувствительность

Введение

Лучевая терапия на протяжении многих лет остается важнейшим методом лечения больных с метастатическими поражениями скелета, обеспечивая снижение болевого синдрома в 60–90% случаев. Однако лишь при прецизионном высокодозном облучении небольших единичных очагов можно рассчитывать на 70–90% вероятность полного обезболивания [1, 2]. В остальных же случаях полного стойкого эффекта удается добиться не более чем у 30–50% пациентов [3–5]. Таким образом, выбор оптимальных доз и режимов облучения костных метастазов в различных клинических ситуациях является важнейшей

задачей в области практической радиотерапии. При этом, для радиобиологии, да и онкологии в целом, несомненный теоретический интерес представляют данные о сравнительной радиочувствительности опухолей различного происхождения, растущих в условиях «одинакового» микроокружения. Можно ли, при этом, считать микроокружение метастазов различной природы, растущих в одной ткани, действительно одинаковым или эти метастазы формируют специфическую среду, отличающуюся клеточным составом, ангиогенезом, набором и концентрацией биологически активных молекул (факторов роста, цитокинов/хемокинов и др.), что и определяет их радиочувствительность? Наконец, не нивелируются ли исходные отличия радиочувствительности (и не только) растущих в костной ткани опухолей различного гистогенеза после «хомингового» и последующего «метаболического» отбора? Все выше перечисленное свидетельствует о том, что построение клинической шкалы сравнительной радиочувствительности костных метастазов различной природы могло бы иметь существенное практическое и теоретическое значение. Попытка построения подобной шкалы и явилась целью данного исследования. В первой его части рассматривалась возможность использования динамики болевого синдрома в качестве критерия радиочувствительности костных ме-

тастазов и исследована взаимосвязь исходной интенсивности боли с другими факторами и клиническими проявлениями опухолевого процесса. Наряду с независимостью от локализации первичной опухоли, установлена прямая связь инициальной выраженности болевого синдрома с протяженностью опухолевого поражения и полом пациента. В результате, именно полнота и стойкость обезболивания были приняты в качестве основного критерия радиочувствительности костных метастазов различной природы.

Методики лучевой терапии

Работа построена на анализе результатов рандомизированного исследования эффективности различных режимов крупнофракционного широкопольного 3D-конформного или IMRT/VMAT облучения костных метастазов у больных с не купирующимся на фоне системной противоопухолевой лекарственной терапии болевым синдромом. Исследование состояло из 3-х этапов. На первом, наряду с традиционным мелкофракционным режимом дистанционного фотонного облучения (46 Гр за 23 фракции), использовали дозу 26 Гр, подведенную за 4 фракции по 6,5 Гр с различной общей продолжительностью курса облучения (1 фракция в 5 дней, через день или ежедневно). На 2-м этапе количество фракций сократили до 3-х (6,5 Гр×3 фракций=19,5 Гр), а на 3-м этапе — до 2-х (6,5 Гр×2 фракции=13 Гр). Дизайн рандомизированного исследования и распределение больных по группам представлены в табл. 1 и 2. Более подробно критерии включения в исследование и методики облучения представлены ранее [6].

Таблица 1. Дизайн рандомизированного исследования

Этап I		Этап II		Этап III	
	Режим рандомизации	Количество фракций	Режим рандомизации	Количество фракций	Режим рандомизации
2 Гр×23 (ежедневно)	1	6,5 Гр×4 (ежедневно)	1	6,5 Гр×3 (1/5д)	1
6,5 Гр×4 (1/5д)	2	6,5 Гр×3 (1/5д)	2	6,5 Гр×2 (1/5д)	2
6,5 Гр×4 (1/2д)	2	6,5 Гр×3 (1/2д)	2	6,5 Гр×2 (1/2д)	2
6,5 Гр×4 (ежедневно)	2	6,5 Гр×3 (ежедневно)	2	6,5 Гр×2 (ежедневно)	2
6,5 Гр×5 (1/5д)	2				
↓					
Исключен					

Таблица 2. Режимы фракционирования дозы облучения

Дозы	2 Гр×23 фр.		6,5 Гр×5 фр.			6,5 Гр×4 фр.			6,5 Гр×3 фр.			6,5 Гр×2 фр.		
	Ежедневно	1/5	1/5	1/2	Ежедневно	1/5	1/2	Ежедневно	1/5	1/2	Ежедневно	1/5	1/2	Ежедневно
n	55	10	104	109	182	118	90	81	38	11	12			
%	6,7	1,2	12,8	13,4	22,5	14,7	11,1	10,0	4,7	1,4	1,5			
n	55		10			393			289			61		
%	6,7		1,2			48,7			35,8			7,6		

В связи с ухудшением состояния лучевая терапия была преждевременно прекращена у 4 больных (0,5%): по двое из групп мелкофракционного и 4-фракционного (1 фракция в 5 дней) облучения. Набор пациентов в группу с дозой 32,5 Гр за 5 фракций был досрочно прекращен ввиду заметного повышения частоты ранних постлучевых изменений 2 степени (RTOG/EORTC). Третий этап исследования, после предварительного анализа, также завершен досрочно ввиду достоверного снижения полноты обезболивания. Наконец, по ряду причин, главным образом субъективного характера, случайный порядок попадания больных в группы (по очередности поступления на лечение) не всегда соблюдался, следствием чего явились незначительные отличия конечной численности групп от запланированной.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистического анализа STATISTICA 10. Применяли частотный анализ с использованием критерия χ^2 ; ранговые показатели оценивали с помощью корреляционных коэффициентов тау Кендалла и гамма или рангового критерия Краскела–Уоллиса, а статистическую значимость отличий параметрических данных — *t*-критерия Стьюдента. Влияние различных факторов на эффективность лучевой терапии оценивали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса, а сравнительную динамику выживаемости без боли в различных группах — регрессионной модели Кокса и методом Каплана–Мейера. Уровнем статистической значимости отличий считали $p < 0,05$.

Результаты

Медиана наблюдения составила 107 мес. Динамику болевого синдрома после лечения оценивали по стандартной, соответствующей рекомендациям ВОЗ [7], методике: полный эффект — полное купирование боли; частичный

эффект — снижение интенсивности болевого синдрома, согласно 4-степенной вербальной оценочной шкале; отсутствие эффекта — сохранение или нарастание исходной интенсивности боли. Рецидивом считали возобновление или усиление (при неполном эффекте) боли в зоне воздействия в любые сроки после завершения лечения.

Общая эффективность облучения (полный+частичный эффект) составила 96,2%, при этом полное обезболивание достигнуто у 455 (56,2%) пациентов, а частичное — у 324 (40,0%). Рецидив болевого синдрома при последующем наблюдении диагностирован в 8,6% случаев, в среднем — через 9,5 мес (1–96 мес).

Для определения независимых факторов прогноза стойкого (без рецидива боли на протяжении всего периода наблюдения) полного эффекта использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Такими факторами оказались: исходная выраженность болевого синдрома [отношение рисков (ОР): 0,48, доверительный интервал (ДИ): 0,40–0,58; $p=0,0001$], доза/число фракций (ОР: 1,26, ДИ: 1,07–1,50; $p=0,0059$) и локализация первичной опухоли (ОР: 0,95, ДИ: 0,92–0,99; $p=0,0053$). Ни протяженность поражения, ни деформация кости в зоне облучения, ни локализация метастазов самостоятельного значения не имели. Вероятность полного обезболивания в зависимости от дозы/числа фракций представлена на рис. 1.

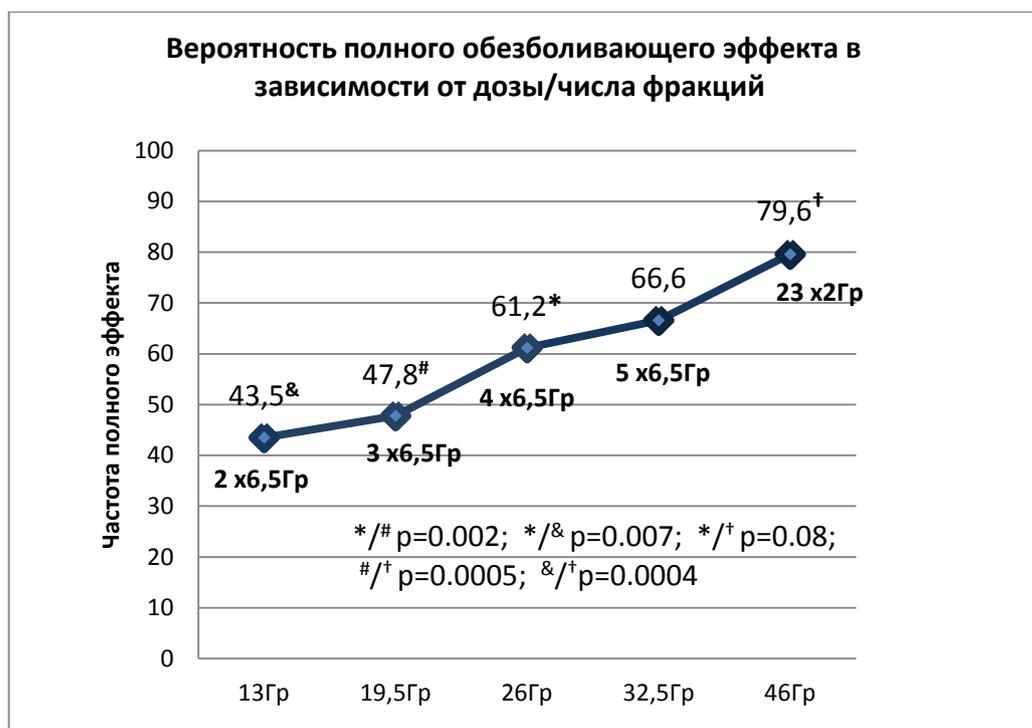


Рис. 1. Вероятность полного обезболивания после лучевой терапии костных метастазов в зависимости от дозы/числа фракций: эффективность курсов 46 Гр за 23 фракции и 26 Гр за 4 фракции по 6,5 Гр значительно выше, чем 2- и 3-фракционного облучения с РОД — 6,5 Гр

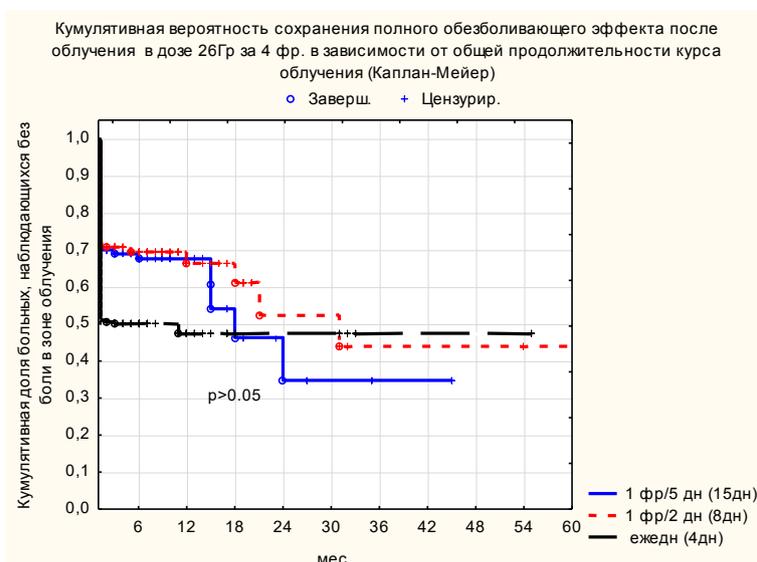


Рис. 2. Кумулятивная вероятность сохранения полного обезболивания в зависимости от продолжительности курса облучения: 4 фракции по 6,5 Гр за 4, 8 или 15 дней; статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$)

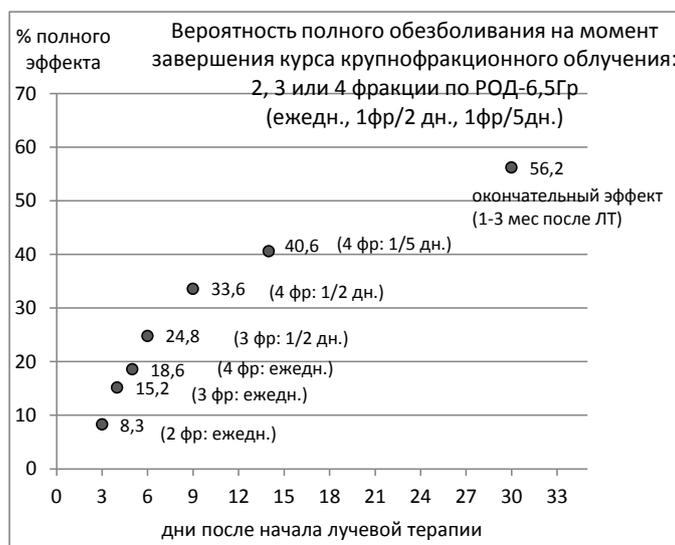


Рис. 3. Вероятность наступления полного эффекта после начала лучевой терапии при облучении костных метастазов с разовой дозой 6,5 Гр

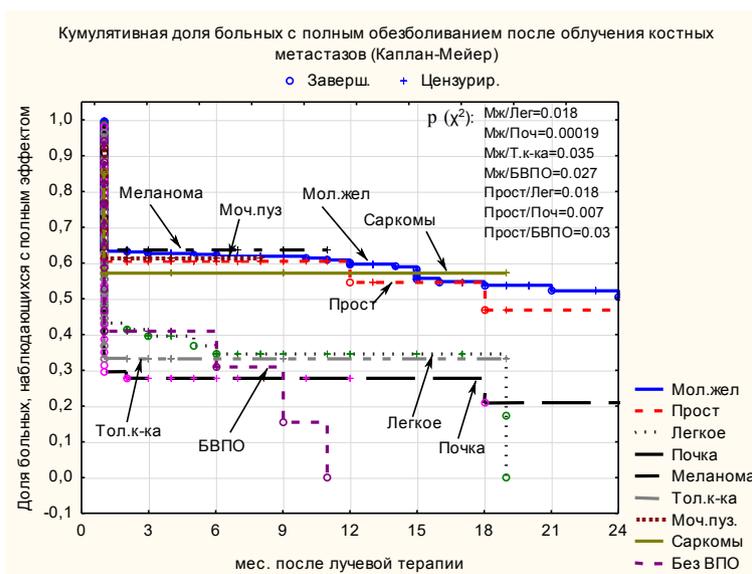


Рис. 4. Сравнительная выживаемость с сохраняющимся полным эффектом после лучевой терапии костных метастазов различной природы (кривые выживаемости построены с помощью метода Каплана-Мейера, а попарная значимость отличий оценивалась при помощи регрессионной модели Кокса)

Использование различных режимов облучения (одна фракция в 5 дней, через день или ежедневно), как при 3-, так и 4-фракционном воздействии, существенно не повлияло на вероятность достижения и сохранения полного обезболивания (рис. 2).

Если в течение первого года наблюдения некоторое преимущество было на стороне более протяженного режима облучения (1 фракция в 5 дней), то в последующем оно полностью нивелировалось. Подобная картина повторилась и в случае трехфракционного облучения.

Реализация полного эффекта нарастала со временем, а в отдельных случаях фиксировалась уже после второй ежедневной фракции — на дозе 13 Гр (рис. 3).

Почти у 75% пациентов от числа больных с окончательным полным эффектом обезболивание наступало в течение первых 15 дней от на-

чала лечения, и лишь у оставшихся 25% реализовалось на протяжении последующих 2–3 нед.

Полнота обезболивания обратно коррелировала с исходной выраженностью болевого синдрома (табл. 3).

Если вероятность достижения общего эффекта не зависела от исходной выраженности боли, то влияние последней на частоту полного обезболивания было высоко значимым ($p < 0,01$). Близким к уровню значимости ($p = 0,07$) оказался и двукратно больший риск рецидива боли у пациентов с изначально наиболее выраженным болевым синдромом.

Общая эффективность облучения костных метастазов у больных с различной локализацией первичной опухоли заметно не отличалась, тогда, как вероятность достижения полного эффекта оказалась величиной гораздо более неоднородной (табл. 4).

Таблица 3. Эффективность облучения костных метастазов в зависимости от исходной выраженности болевого синдрома

Исходная интенсивность боли	Эффект		Рецидив боли
	общий (%)	в том числе полный (%)	
Слабая	96,9	84,7*	6,2*
Умеренная	96,4	58,8#	7,4
Выраженная	94,7	41,4&	13,3&
$p (\chi^2)$	$p > 0,05$	*/# $p < 0,01$	*/& $p = 0,07$
		*/& $p < 0,01$	
		#/& $p < 0,01$	

Таблица 4. Эффективность облучения костных метастазов в зависимости от локализации/гистогенеза первичной опухоли

Локализация/гистогенез первичной опухоли	n	Среднее число фракций*	Эффект		Рецидив боли (%)
			общий (%)	в том числе полный (%)	
Молочная железа	502	3,4	98,0	62,9 ¹	7,8 ¹
Простата	66	3,4	90,1	59,1 ²	8,5 ²
Легкое	65	3,5	95,4	43,1 ³	13,3
Почка	54	3,6	90,7	27,8 ⁴	10,2
Щитовидная железа	4	3,4	100	50,0 ⁵	0
Шейка матки	8	3,4	75,0	50,0 ⁶	0
Меланома (кожи)	11	3,6	90,0	63,6 ⁷	0
Толстая кишка	27	3,4	96,3	33,3 ⁸	3,9
ПНЭО	5	3,6	100	100 ⁹	0
Матка	7	3,8	100	57,1 ¹⁰	0
Мочевой пузырь	13	3,5	100	61,6 ¹¹	0
Саркомы	7	3,4	100	57,1 ¹²	14,3
Желудок	6	3,8	100	16,7 ¹³	0
Без выявления первичного очага	17	3,4	88,2	41,2 ¹⁴	28,6 ¹⁴
Другие	18	3,8	94,4	33,3 ¹⁵	13,3
В целом	810	3,5	96,2	56,2	8,4
$p (\chi^2)$		$> 0,05$	$> 0,05$	1/3=0,06; 1/4=0,0001; 1/8=0,008; 1/13=0,048; 1/14=0,013; 1/15=0,007; 2/4=0,001; 4/7=0,06;	1/14=0,005; 2/14=0,039;

Примечание. * Без учета мелкофракционного режима облучения.

По частоте полного обезболивания к группе наиболее радиочувствительных костных метастазов можно условно отнести метастазы рака молочной железы, простаты, меланомы, ПНЭО и мочевого пузыря, а к наименее радиочувствительным — метастазы рака почки, толстой кишки, желудка и метастазы из первично не выявленного очага; метастазы остальных опухолей занимают условную позицию умеренно радиочувствительных. Идентичное распределение по критерию условной радиочувствительности демонстрирует и картина актуариальной выживаемости с сохраняющимся полным эффектом, оцененная с помощью метода Каплана–Мейера и регрессионной модели Кокса (рис. 4).

В результате, опираясь на полученную информацию о сравнительной частоте полного обезболивания, условную шкалу радиочувствительности костных метастазов различной природы, можно представить в следующем виде (рис. 5).

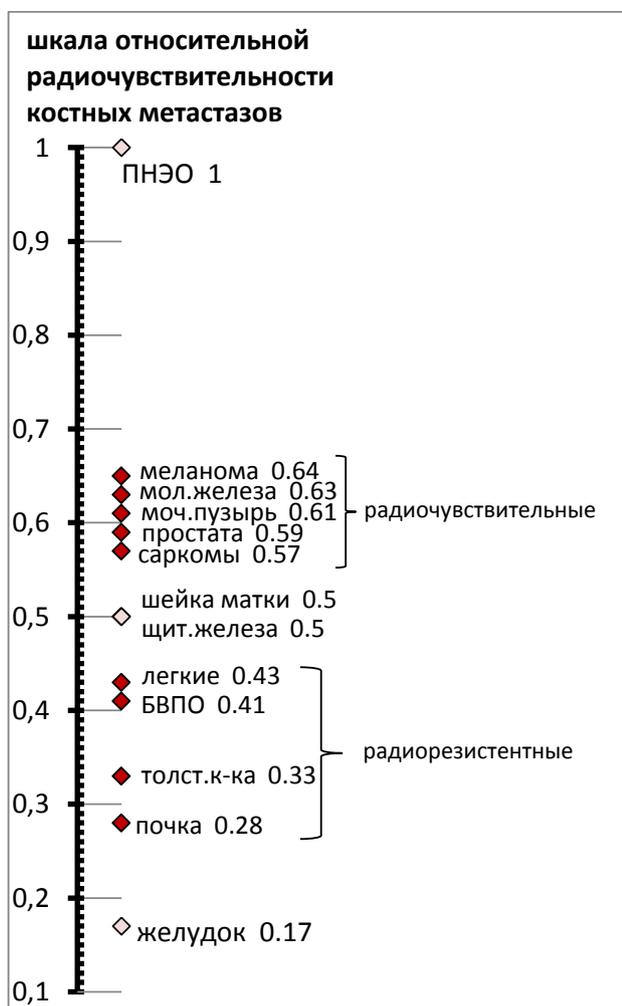


Рис. 5. Шкала сравнительной радиочувствительности костных метастазов различной природы, построенная на основе данных о частоте полного стойкого обезболивания после широкопольного крупнофракционного облучения в РОД 6,5 Гр и СОД 13–26 Гр; светлым выделены локализации, где число наблюдений менее 10 (значимость отличий — см. табл. 4)

На основании полученных данных о частоте и стойкости полного обезболивания, вторичные поражения скелета различной природы с достаточной долей уверенности можно разделить на сравнительно радиочувствительные: метастазы рака молочной и предстательной железы, меланомы, мочевого пузыря и ПНЭО (с вероятностью полного эффекта в районе 60% и выше) и относительно радиорезистентные: метастазы из не выявленного первичного очага, рака толстой кишки, желудка и почки (с вероятностью полного обезболивания около 40% и ниже).

Обсуждение

Влияние «собственной» радиочувствительности опухоли и особенностей ее микроокружения на эффективность облучения остаются ключевыми вопросами клинической радиобиологии и радиотерапии [8–11]. Анализ результатов проведенного нами исследования позволяет, в целом, отрицательно ответить на сформулированный ранее вопрос «Не нивелируются ли исходные отличия радиочувствительности растущих в условиях одинакового микроокружения — в костной ткани — опухолей различного гистогенеза после «хромингового» и последующего «метаболического» отбора?». Заметные отличия сохраняются. Однако очевидно и то, что полученные результаты не полностью укладываются в наши привычные представления о сравнительной радиочувствительности различных опухолей. В первую очередь это касается высокой эффективности облучения метастазов меланомы. Данный факт, возможно, связан, с одной стороны, с известной гетерогенностью меланом [12, 13] и реально существующей селекцией более радиочувствительных субклонов при метастазировании, с другой же — с предположительно низким α/β — соотношением, характерным для меланом, в целом. Оно, по мнению Overgaard [14], может находиться в районе 2,5. Подтверждением этого могут служить и данные Amundson и соавт. [8], свидетельствующие об изменении сравнительной радиочувствительности клеток меланом в тестах SF2 и SF5.

Наряду с меланомами, не принято причислять к разряду радиочувствительных также рак мочевого пузыря и саркомы. Конечно, оценивая полученные нами результаты приходится учитывать, что в малочисленных группах (к которым, наряду с последними, относятся и метастазы рака щитовидной железы, шейки и тела матки, ПНЭО) влияние случайных факторов, несмотря на рандомизированный характер исследования, может в значительной степени модифицировать итоговую картину. В том числе — и влияние независимых предикторов эффективности — дозы

и исходной выраженности боли. Гетерогенность группы сарком, большинство которых составили метастазы мягкотканых сарком различного гистогенеза, так же требует большой осторожности в оценках. Несомненно, вывод о сравнительно высокой радиочувствительности костных метастазов сарком и рака мочевого пузыря может рассматриваться, как сугубо предварительный.

Более привычным выглядит относительно низкий уровень радиочувствительности метастазов рака легкого, толстой кишки и почки. Но и здесь следует оговориться, что в уже приведенной работе Amundson и соавт. [8], рак легкого и почки по критерию SF5 уступили последнюю строчку раку простаты (табл. 5), метастазы которого в нашем исследовании, напротив, продемонстрировали сравнительно высокую радиочувствительность. Что же касается рака толстой кишки, то ее клетки по критерию SF5 оказались наиболее радиочувствительными среди солидных опухолей, а вот ее метастазы, по нашим данным — одними из наиболее радиорезистентных.

Таблица 5. Усредненная сравнительная радиочувствительность клеточных линий злокачественных новообразований из коллекции National Cancer Institute (NCI-60): построено на основании данных Amundson и соавт. [8]

Тип опухоли	SF2	Тип опухоли	SF5
Рак молочной железы	0,47	Рак толст.кишки	0,12
Рак легкого	0,54	Рак мол. железы	0,13
Рак почки	0,57	Меланома	0,14
Рак толстой кишки	0,58	Рак почки	0,17
Меланома	0,66	Рак легкого	0,18
Рак простаты	0,67	Рак простаты	0,21

Таким образом, приходится констатировать значительные отличия сравнительной клеточной радиочувствительности опухолей по критериям SF2 и SF5 и сравнительную клиническую радиочувствительность их костных метастазов по вероятности достижения полного стойкого обезболивания. Не обсуждая подробно природу данных отличий, можно, тем не менее, предположить, с одной стороны, отсутствие конкордантности между используемыми в том и другом случае критериями оценки эффективности, а кроме того — гораздо большую значимость микроокружения опухоли в формировании конечной радиочувствительности новообразований.

Заключение

Более чем 95% общая эффективность лучевой терапии, при суммарной частоте реци-

дива боли за весь период наблюдения менее 10% случаев, позволяет считать широкопольное дистанционное облучение в дозах 19,5–26 Гр, подведенных за 3–4 фракции по 6,5 Гр в течение 3–15 дней, предпочтительным методом лечения костных метастазов с множественным характером поражения. Отсутствие полного эффекта и риск развития рецидива боли чаще следует ожидать у больных раком почки, толстой кишки, легкого, а также при метастазах из не выявленного первичного очага и, видимо, рака желудка. Именно при этих локализациях, в случае ожидаемой продолжительности жизни более года эскалация дозы представляется оправданной.

ЛИТЕРАТУРА

- Mantel F, Glatz S, Toussaint A et al. Long-term safety and efficacy of fractionated stereotactic body radiation therapy for spinal metastases // *Strahlenther Onkol.* 2014;190(12):1141–8. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0706-1>
- Erlor D, Brotherston D, Sahgal A. Local control and fracture risk following stereotactic body radiation therapy for non-spine bone metastases // *Radiother Oncol.* 2018;127(2):304–309. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.03.030>
- Sze WM, Shelley M, Held I et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multiple-fraction radiotherapy — a systematic review of randomised trials // *Clin Oncol.* 2003;15(6):345–352. [https://doi.org/10.1016/s0936-6555\(03\)00113-4](https://doi.org/10.1016/s0936-6555(03)00113-4)
- Wu J, Wong R, Johnston M et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(3):594–605. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)04147-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)04147-0)
- Takahashi T, Nishimura K, Yamano T, Gika M. Role of Palliative Radiotherapy for Bone Metastasis // *J Palliat Care Med.* 2014;4:171. <https://doi.org/10.4172/2165-7386.1000171>
- Бычкова Н.М., Хмелевский Е.В. Особенности метастатического поражения костей при различных первичных опухолях и их значение для дистанционной лучевой терапии // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2016;5(6):12 [Bychkova N.M., Khmelevsky E.V. Features of metastatic bone involvement in different primary tumors and their implications for external beam radiotherapy // *Onkologiya Zhurnal imeni P.A. Gertsena* 2016;5(6):12. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/onkolog20165612-20>
- World Health Organization (1979) WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Publication № 48, Geneva. <https://doi.org/apps.who.int/iris/handle/10665/37200>
- Amundson S, Do K, Vinikoor L et al. Integrating global gene expression and radiation survival parameters across the 60 cell lines of the National Cancer Institute Anticancer Drug Screen // *Cancer Res.* 2008;68(2):415–24. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2120>
- D'Andrea FP, Safwat A, Burns JS et al. Tumour microenvironment and radiation response in sarcomas

- originating from tumorigenic human mesenchymal stem cells // *Int J Radiat Biol.* 2012;88(6):457–65. <https://doi.org/10.3109/09553002.2012.683509>
10. Hill RP. The changing paradigm of tumor response to irradiation // *Br J Radiol.* 2017;90:20160474. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160474>
 11. He Q, Tong Y, Ye Z et al. A multiple genomic data fused SF2 prediction model, signature identification, and gene regulatory network inference for personalized radiotherapy // *Technol Cancer Res Treat.* 2020;19:1533033820909112. <https://doi.org/10.1177/1533033820909112>
 12. Shahbazian D, Bindra R, Kluger H, Glazer P. Radiation sensitivity and sensitization in melanoma // *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013;26(6):928–30. <https://doi.org/10.1111/pemr.12147>
 13. Sambade M, Peters E, Thomas N et al. Melanoma cells show a heterogeneous range of sensitivity to ionizing radiation and are radiosensitized by inhibition of B-RAF with PLX-4032 // *Radiother Oncol.* 2011;98(3):394–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.12.017>
 14. Overgaard J. The role of radiotherapy in recurrent and metastatic malignant melanoma: a clinical radiobiological study // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12(6):867–872. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(86\)90378-0](https://doi.org/10.1016/0360-3016(86)90378-0)

Поступила в редакцию 03.04.2021 г.

E.V. Khmelevsky, N.M. Bychkova

Pain as the evaluation criterion for bone metastasis radiosensitivity. Comparative efficacy of radiation therapy in patients with bone metastases of various primary tumors

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Material/methods. As part of a randomized study, 810 courses of 3D-conformal or IMRT/VMAT radiotherapy were performed for bone metastases of various origins and localization with persistent pain syndrome. Radiotherapy protocol included hypofractionation regimes of 2, 3 or 4 fractions of 6,5 Gy with total dose of 13–26 Gy or standard fractionation regime with total dose of 46 Gy.

Results. The overall efficacy (complete and partial pain relief) of radiotherapy was 96.2%, complete response rate (CRR) — 56.2%, partial response rate — 40.0%. Pain relapse rate was 8.6%, on average after 9.5 months after irradiation. The independent predictors of the CRR were: the initial pain

intensity [hazard ratio (RR): 0.48, confidence interval (CI): 0.40–0.58; $p=0.0001$], dose/number of fractions (RR: 1.26, CI: 1.07–1.50; $p=0.0059$) and primary tumor site (RR: 0.95, CI: 0.92–0.99; $p=0.0053$). We constructed a scale of comparative radiosensitivity of bone metastases of various primary tumors, taking into account the complete response rate and the probability of surviving without pain relapse for 6, 12 and 24 months after radiotherapy. The radiosensitive group included metastases from breast and prostate cancer, melanoma, bladder and PNET (CRR 60% or more), and relatively radioresistant group — metastases from unknown origin, colon, stomach and kidney cancer (CRR 40% or less).

Conclusion. More than 95% overall efficacy of radiotherapy for bone metastases, with pain relapse rate of less than 10% of cases, allows us to consider widefield irradiation in doses of 19.5–26 Gy, in 3–4 fractions of 6.5 Gy, the preferred treatment for multifocal lesions. Dose escalation in patients with bone metastases of kidney, colon, lung cancer and metastases from unknown origin seems to be justified in the cases with a life expectancy of more than a year.

Purpose. Assessment of the comparative radiosensitivity of bone metastases of various nature and histogenesis.

Key words: bone metastases, pain, radiosensitivity