

Е.В. Хмелевский, Н.М. Бычкова

Особенности болевого синдрома у больных с метастатическим поражением скелета

МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Поиск критериев для оценки сравнительной радиочувствительности костных метастазов различной природы.

Введение. Болевой синдром является самым частым и одним из наиболее тяжелых клинических проявлений костных метастазов. Лучевая терапия — один из наиболее востребованных методов лечения этой патологии — эффективна у 60–90% больных. Однако полного стойкого эффекта удается добиться лишь в 30–50% случаев. Отсутствие убедительных объективных критериев полноты противоопухолевого воздействия затрудняет поиски максимально эффективных, с одной стороны, и безопасных, с другой — доз и режимов облучения костных метастазов. Может ли такой субъективный фактор, как боль, стать объективным критерием оценки сравнительной радиочувствительности костных метастазов?

Материалы и методы. В первой части исследования представлены современная классификация боли, методики ее оценки, а также механизмы и особенности формирования костно-метастатической боли. Рассмотрены и радиобиологические закономерности обезболивания при низкодозной противопалительной лучевой терапии. Анализ этих особенностей свидетельствует в пользу именно противоопухолевого, а не иного механизма обезболивания при высокодозном облучении.

Для уточнения взаимосвязи выраженности болевого синдрома с другими клиническими проявлениями проанализировано 810 собственных наблюдений метастатического поражения скелета опухолями различных локализаций и морфологии.

Результаты. Установлено, что выраженность болевого синдрома у больных с метастазами в скелет прямо коррелирует с полом, протяженностью метастатического поражения костной структуры и, в значительно меньшей степени, связана с деформацией кости в зоне поражения. Интенсивность боли не зависит от локализации ни первичной опухоли, ни метастаза и не коррелирует с наличием неврологической симптоматики.

Заключение. Полученные данные позволяют считать, что полнота и стойкость обезболивания могут отражать реальную радиочувствительность костных метастазов различной природы, но с учетом пола пациента и протяженности поражения в зоне облучения.

Ключевые слова: метастазы в скелет, боль, радиочувствительность

Введение

Метастазы в скелет — один из наиболее частых вариантов прогрессирования злокачественных опухолей различной природы [1, 2]. Важнейшим клиническим проявлением костных метастазов является болевой синдром, который, наряду с более редкими осложнениями: компрессией спинного мозга или периферических нервов, патологическими переломами, гиперкальциемией, значительно ухудшает качество жизни пациентов, а порой — делает ее нетерпимой. Лучевая терапия на протяжении многих лет остается самым востребованным методом лечения этой тяжелой патологии, обеспечивая снижение болевого синдрома у 60–90% больных с вероятностью полного обезболивания в 30–50% случаев [3–5].

Одним из ключевых понятий при планировании лучевой терапии является представление о сравнительной радиочувствительности мишени. Обычно это представление формируется на основе данных о девитализации опухолевых клеток данного гистогенеза при облучении *in vitro* (например, величина SF2) и морфологической или/и клинико-инструментальной оценке эффективности лучевой терапии, построенной на основе стандартных шкал: ВОЗ, RECIST. Подобные шкалы ориентированы на изменение объема опухолевой массы, в отдельных случаях дополняемое данными о метаболической активности в зоне поражения и за ее пределами. В случае же костных метастазов использование таких шкал не рекомендуется, ввиду недостаточной точности определения размеров поражения. Так, последнюю версию RECIST 1.1 советуют применять у больных с метастазами в скелет лишь при наличии мягкотканного компонента [6],

который формируется далеко не всегда. Можно ли в подобной ситуации предложить параметры, способные надежно отражать эффективность проводимой терапии и, соответственно, использовать при построении условной шкалы радиочувствительности? Значение такой шкалы, как инструмента для планирования адекватных программ лучевой терапии, трудно переоценить.

Как уже отмечалось, купирование болевого синдрома является важнейшей клинической задачей при лечении костных метастазов. Однако остается неясным, в какой мере обезболивание может коррелировать с противоопухолевой эффективностью облучения. Могут ли полнота и стойкость обезболивания отражать полноту и стойкость подавления опухолевого роста? Какую роль в реализации этой взаимосвязи могут играть такие факторы, как величина эквивалентной очаговой дозы, режим облучения и, собственно, способ оценки болевого синдрома?

Поиски ответов на эти вопросы и являются целью настоящего исследования.

Феномен костно-метастатической боли и предпосылки его использования в клинико-радиобиологических исследованиях

В радиобиологической практике исследование дозовых зависимостей для функциональных и фенотипических изменений — далеко не исключение [7]. При этом, с повышением дозы может меняться как выраженность эффекта, так и его частота. В последнем случае зависимость «доза-эффект» приобретает вид «доза-событие» [8]. Следует упомянуть и о том, что, в общепринятой классификации постлучевых повреждений RTOG/EORTC, степень выраженности болевого синдрома выступает в качестве одного из важнейших критериев тяжести как острых, так и поздних повреждений различных тканей и органов [9]. Таким образом, субъективный характер феномена «боль» не может являться формальным препятствием для его клинико-радиобиологического изучения.

Определение, природа и классификации опухоль-ассоциированной боли

Эксперты Международной ассоциации по изучению боли (IASP) определяют боль, как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» [10]. Хроническую опухоль-ассоциированную боль выделяют в отдельный класс, подчеркивая, что эта боль является прямым следствием распространения первичной опухоли или ее метастазов,

сопровождающегося повреждением ткани: разрушением, сдавлением или растяжением. Природа этой боли — смешанная, включающая и ноцицептивный и нейропатический компонент. Хроническая опухолевая боль, в свою очередь, подразделяется на три подкласса: висцеральную, костную и нейропатическую [11]. Важнейшей характеристикой болевого синдрома является его интенсивность. Выбор адекватного способа оценки данного признака, как в клинической практике, так и в клинических исследованиях, представляется чрезвычайно важным. Сегодня для оценки интенсивности опухоль-ассоциированной боли эксперты рекомендуют т.н. одномерные шкалы [12–14], среди которых выделяют три базовых типа: бальную оценочную шкалу (БОШ: 10- или 11-бальную), вербальную оценочную шкалу (ВОШ: 4-, 5- или 7-степенные варианты) и визуально-аналоговую шкалу (ВАШ: как правило, 100-миллиметровую). Сравнительная оценка этих шкал, приведенная в систематическом обзоре M.J. Hjermstad и соавт. [14], в целом, свидетельствует в пользу БОШ и ВОШ. Здесь же авторы уточняют, что для решения исследовательских задач наиболее очевидны преимущества вербальной оценочной шкалы [14–16]. Наряду с этим, именно 4-степенная ВОШ полностью соответствует и оценочной шкале эффективности анальгезии ВОЗ (где выделяются слабая, умеренная и выраженная боль), и уже упоминавшейся шкале выраженности боли в классификации лучевых повреждений RTOG/EORTC [9, 17]. Наконец, при кодировании болевого синдрома в системе МКБ-11, IASP сегодня рекомендует переформатировать 10-степенную вербальную шкалу в 4-степенную [11]. Кстати, аналогичным образом предлагается кодировать и две дополнительные косвенные характеристики боли — функциональную активность и эмоциональный дистресс [11]. Таким образом, именно 4-степенная вербальная оценочная шкала представляется сегодня оптимальным инструментом для клинических исследований и клинической практики.

Механизмы формирования боли при костных метастазах

Как уже отмечалось, по своей природе боль принято делить на ноцицептивную — индуцируемую воспалительными факторами и нейропатическую, связанную с прямым повреждением чувствительных нервов [10, 17–19]. Подчеркивают, что ноцицептивная боль индуцируется химическими медиаторами, тогда, как нейропатическая — альтернативными электрическими событиями [20]. Отмечают и характерные клинические особенности, присущие ноцицептив-

ной и нейропатической боли [18, 21]. Иногда классификацию дополняют дисфункциональным (психогенным) болевым синдромом, природа которого окончательно не ясна [10]. Несмотря на то, что боль при раке имеет комбинированную природу, ряд авторов выделяет костную опухолевую боль в отдельный класс, ввиду присущих ей особенностей [20].

Патофизиологические механизмы формирования болевого синдрома при костных метастазах можно условно разделить на четыре подтипа, в основе которых лежат: действие провоспалительных факторов, процессы ремоделирования костной ткани, структурная нестабильность, а также пластичность периферического и центрального отделов нервной системы [10, 17–20, 22, 23].

Хоминговый эффект — селекцию опухолевых клеток (комплексов) и их фиксацию в кости связывают с активацией стромальным фактором SDF-1 (stromal-derived factor-1) ряда сигнальных путей и, в том числе, секреции интегрина $\alpha(v)\beta 3$ на поверхности циркулирующих опухолевых клеток. Предполагается, что именно повышенная секреция интегрина $\alpha(v)\beta 3$ на поверхности клеток рака простаты и рака молочной железы повышает их адгезию к эндотелиальным клеткам костного мозга [24–26].

Как опухолевые, так и «воспалительные» клетки, входящие в опухолевое микроокружение: Т-лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, тучные клетки секретируют простагландины, серотонин, брадикинин, эндотелин, TNF- α , цитокины, протоны. Эти воспалительные факторы связываются с рецепторами, входящими в структуру полимодального ноцицептора и повышают возбудимость афферентных нервов или, непосредственно, индуцируют электрический болевой импульс [17, 19, 22].

С другой стороны, известно, что формирование костного метастаза через эндотелин-стимулированные остеобласты активирует ядерную систему RANKL/RANK созревания и пролиферации остеокластов. Резорбция кости остеокластами сопровождается ацидозом и воспалительными изменениями, снижающими активационный порог ноцицепторов к механическим и термическим стимулам. В то же время, структурная нестабильность, являющаяся следствием нарушения целостности кости, приводит к механической компрессии, непосредственно возбуждающей ноцицепторы (механорецептры), главным образом, надкостницы. В свою очередь, компрессия или разрушение оболочек чувствительных нервов (в том числе — корешков чувствительных нервов при дестабилизации позвоночника) сопровождается их постоянной стимуляцией, проявляющейся болью.

Постоянная стимуляция боли на периферии может, в конце концов, приводить к снижению порога чувствительности ноцицепторов (феномен «периферической сенсibilизации»), в результате чего даже легкие стимулы могут вызывать болевые ощущения или приводить к аллодинии — возникновению боли под действием неспецифических раздражений. Аналогичным образом может формироваться и «центральная сенсibilизация» (повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов в различных структурах ЦНС) с потенциальностью к усилению трансмиссии болевых сигналов [10, 17].

Одним из специфических механизмов возникновения боли при костных метастазах, считают формирование в последних патологической сети нервных волокон. Особенностью этой сети, создающейся при участии индуцируемого, в том числе и опухолевыми клетками, фактора роста нервов (NGF), является высокая плотность, а также наличие контактов между симпатическими и чувствительными волокнами. Благодаря этим контактам, отсутствующим в норме, болевой сигнал может транслироваться не только при раздражении чувствительного, но и симпатического нерва, что значительно повышает площадь «восприятия» патологического сигнала и, соответственно, «чувствительность» всей системы [19, 20, 27].

Анализ вышеописанных механизмов формирования боли при костных метастазах свидетельствует в пользу прямой связи характера и степени метастатического поражения с выраженностью болевого синдрома. Несмотря на то, что в клинических условиях такая связь прослеживается не всегда [20, 28–32], следует, все же, предположить, что именно полнота подавления опухолевого роста в результате облучения костного метастаза, а не иные (в первую очередь — противовоспалительные) механизмы действия ионизирующего излучения будут определять полноту и стойкость обезболивающего эффекта.

Не в пользу противовоспалительного характера обезболивания при традиционном облучении костных метастазов свидетельствуют результаты многолетних экспериментальных и клинических исследований. Так, практически все механизмы реализации антиинфламаторного эффекта облучения: редукция «оксидативного взрыва», снижение адгезии моноцитов и нейтрофилов к эндотелиоцитам, апоптоз мононуклеаров, экспрессия «противовоспалительных» цитокинов имеют куполообразный тип кривой «доза-эффект» с максимумом или плато в области 0,3–0,7 Гр. Разовые дозы >1,5–2 Гр, напротив, характеризуются «провоспалительным» ответом, включая профиль цитокинов [33–36]. Наконец, клинической практикой так же

неоднократно подтверждалось, что максимальное обезболивание при противовоспалительной лучевой терапии достигается в случае подведения доз порядка 3 Гр за 6 фракций по 0,5 Гр [37–40]. Таким образом, именно противоопухолевый, а не противовоспалительный механизм купирования болевого синдрома должен рассматриваться в качестве основного при «высокодозном» облучении метастазов в скелет. А это, в свою очередь, позволяет предположить, что полнота и стойкость обезболивания после облучения способны отразить радиочувствительность костных метастазов различной природы.

Особенности болевого синдрома у больных с различным характером костных метастазов

С целью уточнения закономерностей формирования болевого синдрома при костных метастазах нами проанализировано 810 случаев метастатического поражения скелета опухолями различных локализаций и морфологии. Все эти случаи наблюдались в рамках протокола многолетнего рандомизированного клинического исследования сравнительной эффективности крупнофракционного дистанционного облучения метастазов в скелет [41]. Основным критерием включения пациентов в данный протокол являлось наличие стойкого болевого синдрома, локализованного в зоне костного поражения, появившегося не менее 2 нед назад и сохраняющегося или усиливающегося на фоне системной лекарственной терапии (химио-гормонотерапии, терапии таргетными препаратами и бисфосфонатами). Наряду с болевым синдромом, на основании данных рентгенологических методов исследования оценивали характер, протяженность патологических изменений и наличие деформации костных структур в зоне поражения. Метаболическую активность определяли с помощью остеосцинтиграфии/ОФЭКТ-КТ или ПЭТ-КТ, а формирование мягкотканного компонента — по данным МРТ. Наличие неврологической симптоматики и степени функциональных нарушений оценивали по клиническим признакам.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистического анализа STATISTICA 10. Применяли частотный анализ с использованием критерия χ^2 для оценки значимости отличий или точный метод Фишера (для малых групп); ранговые показатели оценивали с помощью корреляционных коэффициентов тау Кендалла и гамма или рангового критерия Краскела–Уоллиса, а оценку статистической значимости отличий параметрических данных — t-критерия Стьюдента и F-критерия

Фишера. Уровнем статистической значимости отличий считали $p < 0,05$.

Среди пациентов, включенных в протокол, были 197 (24,4%) мужчин и 613 (75,6%) женщин. Средний возраст больных составил 57,5 лет (20–87 лет, медиана — 57 лет) и был достоверно выше у мужчин: 60,7 и 56,7 лет соответственно ($p < 0,05$).

Молочная железа оказалась первичной локализацией опухоли в 502 из 810 случаев (62,1%), одинаково часто больные наблюдались по поводу метастазов рака простаты и легкого — 66 и 65 случаев, соответственно, (по 8%); опухоли почки диагностированы у 54 (6,7%), другие локализации, включая мягкотканые и костные саркомы, меланому, рак толстой кишки, мочевого пузыря, тела и шейки матки, ПНЭО/карциноид, а также случаи метастазов без выявленного первичного очага — у 123 (15,2%) больных.

Наиболее частой локализацией метастазов, потребовавших облучения, был позвоночник — 390 (48,1%) случаев, с преобладанием изменений грудного и поясничного отделов. Вторую по частоте группу составили поражения костей таза — 256 (31,6%), далее следовали длинные трубчатые кости — 96 (11,9%) и другие локализации — 46 (5,7%). Отдельно анализировались 22 случая изолированного поражения крестца (2,7%).

Для оценки уровня болевого синдрома использовали стандартную 4-степенную вербальную оценочную шкалу (ВОШ), фиксируя усредненную выраженность болевого синдрома на протяжении последней недели перед началом курса лучевой терапии. У подавляющего большинства пациентов — 702 (86,7%) наблюдалась умеренно выраженная или выраженная боль (табл. 1).

Принимая во внимание особенности методики широкопольного облучения костных метастазов, когда воздействию подвергается определенная анатомическая зона: целый — или большая часть одного из отделов позвоночника, одна из половин таза и т. д., протяженность поражения определяли именно в пределах выбранной зоны облучения. Использовали условную 3-степенную интервальную шкалу, учитывающую либо реальный максимальный размер зоны поражения, либо число пораженных позвонков (табл. 2).

Деформация кости в зоне облучения отмечена в 469 случаях (57,9% от общего числа наблюдений) и значительно преобладала при спинальных метастазах — 70,4% от числа всех поражений позвоночника. Переломы длинных трубчатых костей зафиксированы в 21,9% случаев их поражения, а для прочих метастатических локализаций частота деформаций составила 25,2%.

Таблица 1. Выраженность болевого синдрома до начала облучения по 4-степенной ВОШ

Степень	0	1	2	3
Характеристика интенсивности	Отсутствует	Слабовыраженная, купируется ненаркотическими анальгетиками	Умеренно выраженная, не купируется ненаркотическими анальгетиками	Выраженная, купируется большими дозами наркотиков
n	9*	99	532	170
%	1,1	12,2	65,7	21,0

* Пациенты, которым лучевая терапия планировалась исключительно по причине нарастающей неврологической симптоматики или угрозы патологического перелома

Таблица 2. Протяженность метастатического поражения

Степень	Критерии оценки	Число случаев	%
1	< 3 см или 1 позвонок	116	14,3
2	3–10 см или 2–5 позвонков	535	66,0
3	>10 см или >5 позвонков	158	19,6
Не уточнена		1	0,1

Неврологическая симптоматика исследована в 292 наблюдениях и выявлена у 19,9% больных. При этом, у 29 пациентов (10% от числа исследованных) изменения, проявившиеся лишь нарушением чувствительности, квалифицированы как слабые, у 25 больных с признаками пареза (8,5%) — как умеренные, и у 4-х пациентов с клиникой пара- или тетраплегии (1,4%) — как выраженные.

Метод ранговых корреляций с использованием коэффициентов тау Кендалла и гамма продемонстрировал статистически значимую связь выраженности болевого синдрома с протяженностью поражения, наличием деформации кости, полом и локализацией первичной опухоли

($p < 0,05$). При этом, корреляций боли с локализацией метастазов, а также неврологической симптоматикой обнаружить не удалось.

В свою очередь, протяженность поражения, наряду с интенсивностью боли, коррелировала с локализацией первичной опухоли, а наличие деформации ассоциировалось с локализацией первичной опухоли и проявлением неврологических симптомов ($p < 0,05$).

Исследуя взаимосвязь исходной интенсивности болевого синдрома и локализации первичной опухоли с помощью критерия Краскела–Уоллиса (рис. 1), обнаружили достоверно большую выраженность боли ($p < 0,01$) при раке простаты и легкого относительно рака молочной железы.

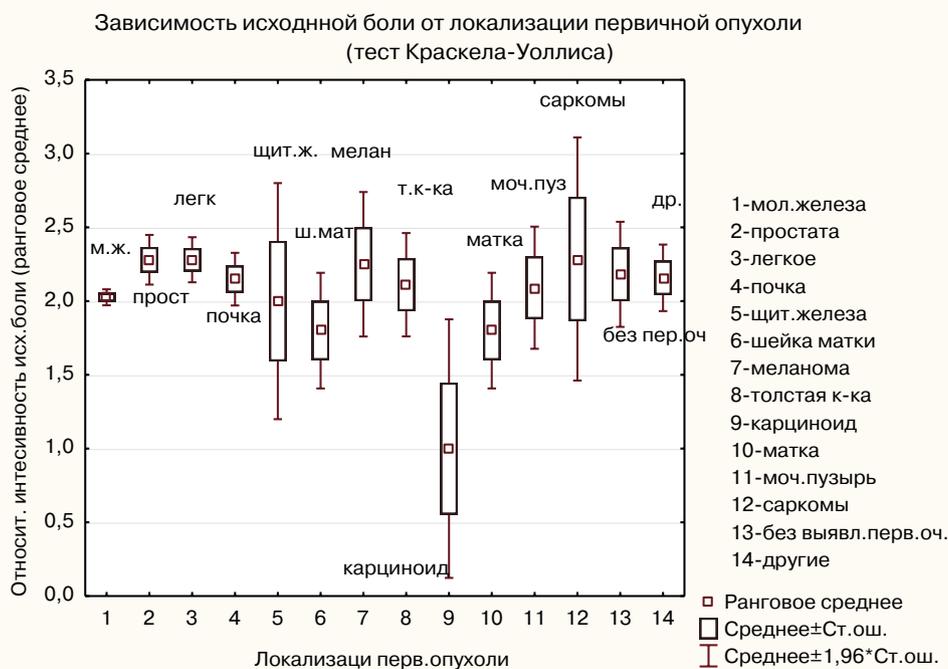


Рис. 1. Относительная выраженность исходной боли в зависимости от локализации первичной опухоли (критерий Краскела–Уоллиса)



Рис. 2. Относительная выраженность исходной боли в зависимости от пола для «не гендерных» локализаций первичной опухоли (критерий Краскела–Уоллиса)

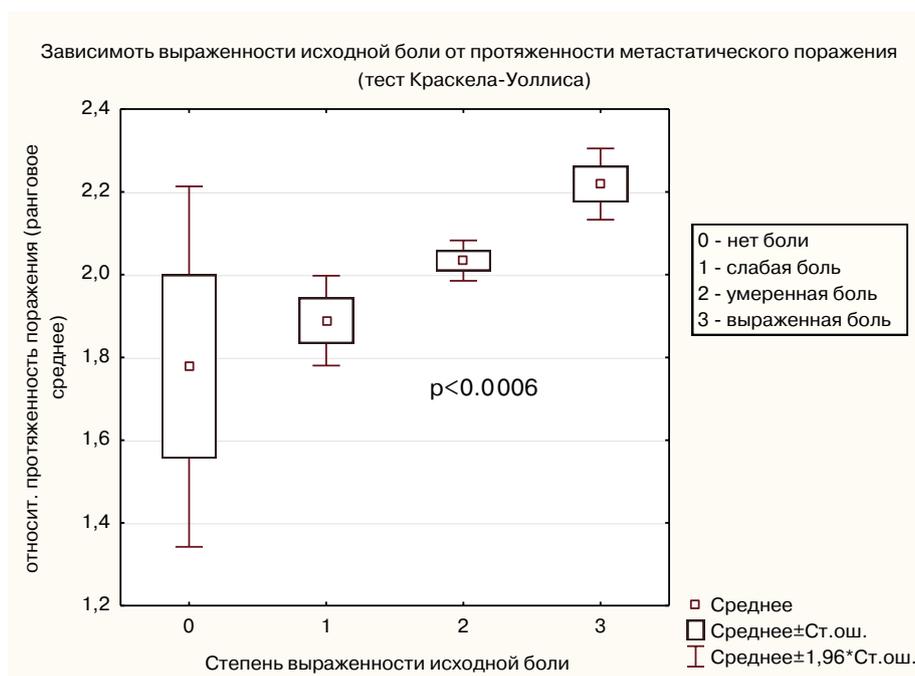


Рис. 3. Зависимость исходной выраженности болевого синдрома от протяженности метастатического процесса в зоне облучения (тест Краскела-Уоллиса): отличия между группами слабовыраженного, умеренно-выраженного и выраженного болевого синдрома высоко значимы ($p=0,0006$)

Частотный анализ выраженной боли (3 степень) подтвердил статистическую значимость отличий рака молочной железы (15,9%) от рака простаты (34,9%, χ^2 $p=0,002$) и легкого (29,2%, $p=0,03$), а кроме того, от сарком (57,1%, $p=0,001$), и опухолей нейроэндокринной природы (0%, $p=0,0001$).

Предположение о более тесной связи выявленных отличий рака молочной железы и простаты с гендерной природой, а не с, преимущественно, остеопластическим характером поражения кости при последнем, в целом, подтвердилось: исходная интенсивность болевого синдрома у мужчин при общих — «не гендер-

ных» локализациях первичной опухоли оказалась статистически значимо выше, ($p < 0,05$), чем в аналогичных ситуациях у женщин (рис. 2).

(Несмотря на наглядность отличий, демонстрируемых на рис. 1 и 2, нельзя не отметить неоднозначность интерпретации абсолютных значений величины средних ранговых показателей).

Выраженная боль (3 степень) у мужчин при всех локализациях первичной опухоли, в целом, также встречалась в 2 раза чаще, чем у женщин: у 33% и 17,1%, соответственно (χ^2 $p < 0,001$). Отличия и для «не гендерных» локализаций оказались заметны: 32,3 против 24,7% соответственно, но статистически не значимы ($p=0,14$).

Наконец, ранговый корреляционный анализ с использованием коэффициентов Кендалла и гамма, проведенный отдельно среди мужчин и женщин, продемонстрировал тесную взаимосвязь интенсивности боли с протяженностью поражения и наличием деформации — у женщин и лишь с протяженностью — у мужчин; связи с локализацией первичной опухоли ни у тех, ни у других не выявлено.

Наиболее заметной, как уже отмечалось, оказалась прямая зависимость исходной интенсивности боли и протяженности поражения (рис. 3).

Дополнительный анализ подтвердил самостоятельный характер взаимосвязи интенсивности боли и протяженности поражения. Значимый уровень корреляции между этими параметрами (в том числе и для отдельных локализаций первичной опухоли) не зависел от пола, наличия или отсутствия деформации кости, неврологической симптоматики (рис. 4).

Отмеченная выше зависимость протяженности поражения от локализации первичной опухоли представлена на рис. 5.

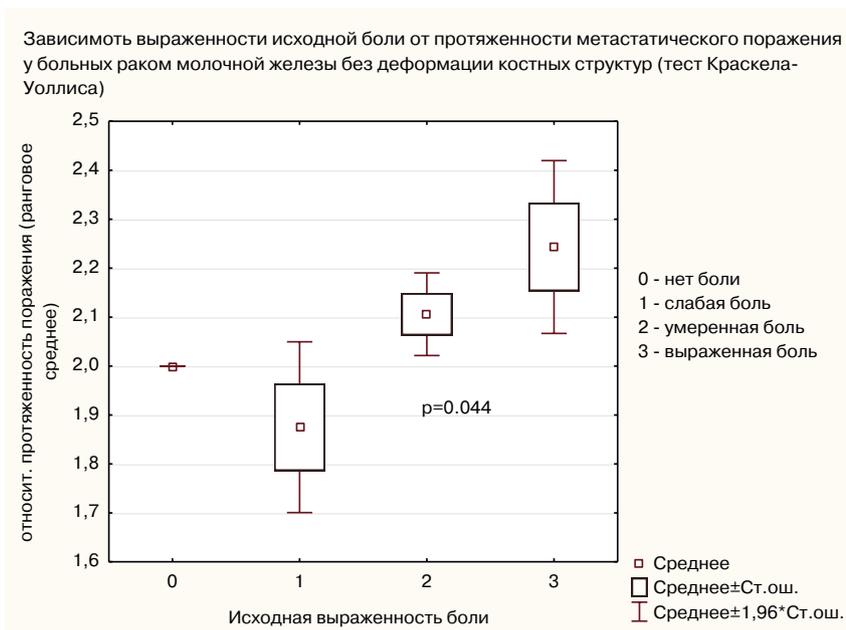


Рис. 4. Зависимость исходной выраженности болевого синдрома от протяженности метастатического процесса у больных раком молочной железы без деформации костных структур в зоне облучения (тест Краскела-Уоллиса): отличия между группами слабовыраженного, умеренно-выраженного и выраженного болевого синдрома значимы ($p=0,044$)

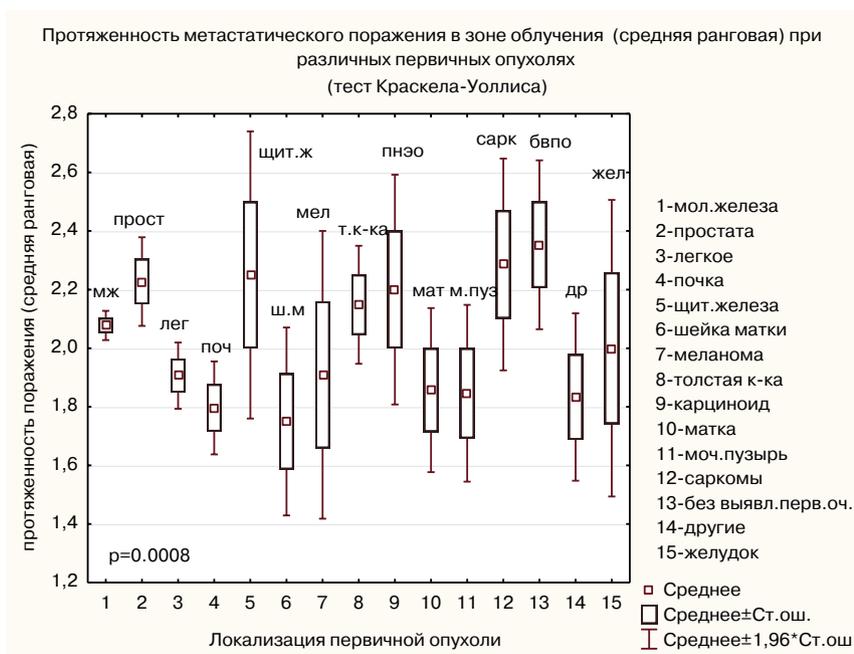


Рис. 5. Относительная протяженность поражения в зоне облучения при различной локализации первичной опухоли (тест Краскела-Уоллиса): отличия между раком простаты и раком молочной железы, легкого и почки статистически значимы ($p<0,01$)

Наибольшая относительная протяженность поражения в зоне облучения оказалась у больных раком простаты, при саркомах и метастазах без выявленного первичного очага. В свою очередь, протяженность метастазов рака легкого и почки оказалась значимо меньше не только метастазов рака простаты, но и рака молочной железы ($p < 0,02$)

Метастазы большинства опухолей не отличались по риску деформации кости в зоне облучения. Лишь у пациентов с метастазами рака предстательной железы деформация выявлялась статистически значимо реже (0,21 против 0,46 для рака молочной железы: $p = 0,0002$), что, несомненно, связано с преимущественно остеобластическим типом поражения костей при опухолях простаты.

Таким образом, выраженность болевого синдрома у больных с метастазами в скелет прямо коррелирует с протяженностью метастатического поражения костной структуры, в значительно меньшей степени связана с макродеформацией кости в зоне поражения, но не зависит от локализации первичной опухоли и метастаза, как не коррелирует и с наличием неврологической симптоматики. С другой стороны, важнейшим предиктором интенсивности болевого синдрома при метастазах в скелет является пол больного.

Заключение

Сопоставляя приведенные выше представления о природе костно-метастатической боли с обнаруженными нами клиническими проявлениями метастатического поражения скелета, можно предположить, что наибольший вклад в формирование болевого синдрома вносит ноцицептивный механизм и заметно меньший — нейропатический. Именно преимущественное значение первого может отражать прямая связь интенсивности боли с протяженностью поражения, а не с макроструктурными и неврологическими проявлениями, которые, в большей степени, должны отождествляться с нейропатической природой боли. Из этого, в свою очередь, следует, что именно сокращение объема и функциональной (пролиферативной) активности опухолевой ткани — то есть полнота прямого противоопухолевого эффекта, должны коррелировать с полнотой и стойкостью обезболивания в зоне поражения.

Определенный интерес представляют гендерные особенности формирования болевого синдрома, отмечавшиеся и ранее, но не при костно-метастатических поражениях [42]. Возможно, именно здесь проявляется различный вклад дисфункционального (психогенного) компонента

боли в общую картину. Так или иначе, независимо от природы обнаруженных гендерных отличий, их, наряду с протяженностью поражения кости в зоне облучения, следует принимать во внимание при оценке эффективности обезболивания, в том числе и при использовании различных вариантов лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams H, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases // *Cancer*. 1950;3:74–85. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1950\)3:1<74::aid-cnrcr2820030111>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1950)3:1<74::aid-cnrcr2820030111>3.0.co;2-7)
2. Disibio G, French S. Metastatic patterns of cancers. Results from a large autopsy study // *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132 (6):931–939. [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2008\)132\[931:MPQCRF\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2008)132[931:MPQCRF]2.0.CO;2)
3. 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)
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)
5. 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>
6. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur J Cancer*. 2009;45:228–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
7. Количественные закономерности и дозиметрия в радиобиологии. Доклад МКРЕ 30 / Под ред. И.Б. Керим-Маркуса. М: Энергоатомиздат, 1984 [Quantitative concepts and dosimetry in radiobiology. ICRU REPORT 30, Issues April 15, 1979].
8. Bentzen SM. Radiation dose-response relationships. In *Basic Clinical Radiobiology*, ed. by M.C. Joiner and A.J. van der Kogel, CRC Press Taylor & Francis Group, 2019:44–53.
9. Cox J, Stetz B, Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1995;31(5):1341–1346. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)
10. Кукушкин М.Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению // *Consilium Medicum*. 2017;19(2):110–117 [Kukushkin M.L. Mechanisms of chronic pain development. Approaches to prevention and treatment // *Consilium Medicum*. 2017;19(2):110–117 (In Russ.)].
11. Bennett MI, Kaasa S, Barke A et al. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic bone pain for ISD-11: chronic cancer-related pain // *Pain*. 2019 Jan;160(1):38–44. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001363>
12. Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer // *J Pain*. 2003;4:2–21. <https://doi.org/10.1054/jpai.2003.1>

13. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care // *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:239–255. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(01\)00409-2](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(01)00409-2)
14. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review // *J Pain Symptom Manage.* 2011 Jun;41(6):1073–93. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016>
15. Svensson E. Concordance between ratings using different scales for the same variable // *Stat Med.* 2000;19:3483–3496. [https://doi.org/10.1002/1097-0258\(20001230\)19:24<3483::aid-sim786>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1097-0258(20001230)19:24<3483::aid-sim786>3.0.co;2-a)
16. Skovlund E, Flaten O. Response measures in the acute treatment of migraine // *Cephalalgia.* 1995;15:519–522. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.1506519.x>
17. Figura N, Smith J, Yu H. Mechanisms of, and Adjuvants for, Bone Pain // *Hematol Oncol Clin N Am.* 2018;32:447–458. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.01.006>
18. Кривошапкин А.Л. Физиология боли. Современные концепции и механизмы. Обзор иностранной литературы. <https://doi.org/www.painstady.ru/matls/review/fizio.htm> [Krivoshapkin A.L. Physiology of pain. Current concepts and mechanisms. <https://doi.org/www.painstady.ru/matls/review/fizio.htm> (In Russ.)].
19. Zajackowska R, Kocot-Kepska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone pain in cancer patients: mechanisms and current treatment // *Int J Mol Sci.* 2019;20: 6047–66. <https://doi.org/10.3390/ijms20236047>
20. Falk S, Dickenson A. Pain and nociception: mechanism of cancer-induced bone pain // *J Clin Oncology.* 2014;32(1):1647–1654. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.7219>
21. Bowsher D. Contralateral mirror-image pain following anterolateral cordotomy // *Pain.* 1988 Apr;33(1):63–5. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90204-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90204-7)
22. Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Алексеева Н.С. Инициальные механизмы формирования боли // *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2015;3:4–12 [Ovsyannikov V.G., Boichenko A.E., Alekseev V.V., Alekseeva N.S. The initial formation and mechanisms of the pain // *Jornal of fundamental medicine and biology.* 2015;3:4–12 (In Russ.)].
23. Urch C. The pathophysiology of cancer-induced bone pain: current understanding // *Palliative Medicine.* 2004;18: 267–274. <https://doi.org/10.1191/0269216304pm887ra>
24. Teicher BA, Fricker SP. CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer // *Clin Cancer Res.* 2010;16:2927–2931. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2329>
25. Sun YX, Fang M, Wang J, Cooper CR, Pienta KJ, Taichman R.S. Expression and activation of alpha v beta 3 integrins by SDF-1/CXCR12 increases the aggressiveness of prostate cancer cells // *Prostate.* 2007;67:61–73. <https://doi.org/10.1002/pros.20500>
26. Wang L, Song L, Li J et al. Bone sialoprotein- α v β 3 integrin axis promotes breast cancer metastasis to the bone // *Cancer Sci.* 2019 Oct;110(10):3157–3172. <https://doi.org/10.1111/cas.14172>
27. Jimenez-Andrade JM, Bloom AP, Stake JI et al. Pathological sprouting of adult nociceptors in chronic prostate cancer-induced bone pain // *J Neurosci.* 2010;30:14649–14656. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3300-10.2010>
28. Mercadante S, Arcuri E. Breakthrough pain in cancer patients: pathophysiology and treatment // *Cancer Treat Rev.* 1998;24(6):425–32. [https://doi.org/10.1016/s0305-7372\(98\)90005-6](https://doi.org/10.1016/s0305-7372(98)90005-6)
29. Yoneda T, Hiasa M, Nagata Y et al. Acidic microenvironment and bone pain in cancer-colonized bone // *Bonekey Rep.* 2015 May 6;4:690. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2015.58>
30. Mantyh P. Bone cancer pain: Causes, consequences, and therapeutic opportunities // *Pain.* 2013;154 Suppl 1:54–62. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.044>
31. Carrafiello G, Lagana D, Pellegrino C et al. Ablation of painful metastatic bone tumors: A systematic review // *Int J Surg.* 2008;6: 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2008.12.035>
32. Nieder C, Pawinski A, Dalhaug A. Continuous controversy about radiation oncologists' choice of treatment regimens for bone metastases: Should we blame doctors, cancer-related features, or design of previous clinical studies? // *Radiat Oncol.* 2013;8:85. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-85>
33. R del F, Keilholz L, Herrmann M et al. Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low-dose radiation therapy // *Int J Radiat Biol.* 2007 Jun;83(6):357–66. <https://doi.org/10.1080/09553000701317358>
34. Baselet B, Sonveaux P, Baatout S, Aerts A. Pathological effect of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction // *Cell Mol Life Sci.* 2019 Feb;76(4):699–728. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2956-z>
35. Schröder A, Kriesen S, Hildebrandt G, Manda K. First Insights into the Effect of Low-Dose X-Ray Irradiation in Adipose-Derived Stem Cells // *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 2;20(23):6075. <https://doi.org/10.3390/ijms20236075>
36. Park S-H, Lee JE. Radiotherapy, a new treatment option for non-malignant disorders: radiobiological mechanisms, clinical applications, and radiation risk // *Journal of Rheumatic Diseases.* 2017;24(2):75. <https://doi.org/10.4078/jrd.2017.24.2.74>
37. Micke O, Seegenschmiedt MH. German Working Group on Radiotherapy in Germany. Consensus guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Feb 1;52(2):496–513. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01814-4](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01814-4)
38. Heyd R, Tselis N, Ackermann H et al. Radiation therapy for painful heel spurs: results of prospective randomized study // *Strahlenther Onkol.* 2007 Jan;183(1):3–9. <https://doi.org/10.1007/s00066-007-1589-1>
39. Ott O, Jeremias C, Gaipf US et al. Radiotherapy for benign calcaneodynia: long-term results of the Erlangen Dose Optimization (EDO) trial // *Strahlenther Onkol.* 2014 Jul;190(7):671–5. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0618-0>
40. Prokein B, Holtmann H, Hautmann MG et al. Radiotherapy of painful heel spur with two fractionation regimens: Results of a randomized multicenter trial after 48 weeks follow-up // *Strahlenther Onkol.* 2017 Jun;193(6):483–490. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1116-y>
41. 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):12–20. [https:// doi: 10.17116/onkolog20165612-20](https://doi.org/10.17116/onkolog20165612-20)

42. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings // *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):52–8. [https:// doi: 10.1093/bja/aet127](https://doi.org/10.1093/bja/aet127)

Поступила в редакцию 03.04.2021 г.

E.V. Khmelevsky, N.M. Bychkova

Features of pain syndrome in patients with bone metastasis

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

Purpose. The purpose of the current study was the search for evaluation criterion for the radiosensitivity of bone metastases of various origins.

Materials and methods. The first part of the study presents a modern classification of pain,

method of its evaluation, mechanisms and features of metastatic bone pain. The radiobiological patterns of pain relief in low-dose anti-inflammatory radiation therapy were also considered. The analysis of these features testifies in favor of the antitumor mechanism of pain relief in high-dose irradiation. To identify the relationship between pain and other clinical symptoms, 810 cases of bone metastases of various localization and morphology were analyzed.

Results. The severity of pain directly correlates with gender, lesion length and little affected by the presence of pathological fracture. The intensity of pain does not depend on the primary tumor and bone metastases localization and does not correlate with the presence of neurological deficit.

Conclusion. Completeness and persistence of the analgesic effect may reflect the real radiosensitivity of bone metastases, but taking into account the patient's gender and lesion length in the irradiated area.

Key words: bone metastases, pain, radiosensitivity