

Е.В. Хмелевский, Н.М. Бычкова

Клинические особенности и эффективность лучевой терапии метастазов в скелет без выявленного первичного очага

МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, Москва

Цель исследования: изучение эффективности лучевой терапии у больных с метастатическим поражением костей без выявленной первичной опухоли (БВПО). **Материалы и методы:** из 686 случаев лучевой терапии по поводу метастазов в скелет, реализованных в рамках многолетнего рандомизированного исследования, в 16-ти (2,4%) не удалось выявить первичную опухоль. Большинство остальных случаев составили рак молочной железы — 62,1%, рак простаты и легкого — по 8,3%, почки — 6,9% и толстой кишки — 2,6%. Отдельно анализировали и смешанную группу из 19 больных, представленную редкими случаями поражения костей при раке желудка, печени, поджелудочной железы, опухолях головы и шеи, яичника, яичка, тимуса и др. («Другие»). Показаниями к проведению лучевой терапии являлись не купируемый болевой синдром, а также невозможность хирургической коррекции состоявшегося или угрожающего патологического перелома и/или нарастающей неврологической симптоматики. Использовали принцип широкопольного облучения, проводя лучевую терапию в дозах 13-26 Гр за 2-4 фракции по 6,5 Гр на весь отдел скелета, включавшего зону поражения. **Результаты:** медиана наблюдения составила 70 месяцев. По полу, возрасту, протяженности поражения и риску деформации кости в облучаемой зоне, исходной интенсивности болевого синдрома и параметрам, характеризующим эффективность лучевой терапии, группа БВПО оказалась наиболее близкой к метастазам рака толстой кишки и к смешанной группе «Другие». **Общая эффективность лучевой терапии (полный + частичный обезболивающий эффект) составила у больных БВПО 81,2%, частота полного обезболивания 43,8%, а величина относительной редукции боли — 65,4%. Последний показатель был одним из наиболее низких среди анализируемых групп, в т.ч. — достоверно ниже, чем при раке молочной железы и меланоме: 82,7% и 88,9%, соответственно ($p < 0,05$). Результаты исследования позволяют отнести метастазы в скелет при не выявленной первичной опухоли к группе радиорезистентных**

поражений, наряду с метастазами рака почки толстой кишки и легкого.

Ключевые слова: метастазы в кости без выявленной первичной опухоли, лучевая терапия

Введение

Лучевая терапия на протяжении уже многих десятилетий остается одним из важнейших методов лечения метастатических поражений скелета. Несмотря на все более глубокое понимание механизмов деструкции/ремоделирования костной ткани [6, 17] и внедрение в клиническую практику новых таргетных препаратов, несмотря на появление эффективных цитостатиков и успехи реконструктивной хирургии, проблема борьбы с тяжелыми осложнениями, сопровождающими развитие костных метастазов, и, в первую очередь, не купируемым болевым синдромом, по-прежнему актуальна. Постоянно совершенствующаяся лучевая терапия способна сегодня не только обеспечить эффект у 80-90% пациентов, но и добиться полного стойкого обезболивания не менее, чем в половине случаев [5, 7, 19]. В то же время, известно, что успешность лучевого лечения зависит от ряда факторов, важнейшим из которых является характер первичного опухолевого поражения [4, 22]. Как было показано ранее, именно локализация первичной опухоли оказывается одним из немногих независимых предикторов эффективности облучения костных метастазов [1]. Однако в 35-50% случаев манифестации заболевания костными метастазами, несмотря на весь арсенал современных диагностических методов, обнаружить первичную опухоль так и не удастся [16]. При этом поражения скелета, среди метастазов без выявленной первичной опухоли (БВПО), занимают далеко не последнее место, составляя 25-30% от их общего числа [11]. Как в подобных ситуациях сформировать оптимальную программу лучевой терапии? На какой эффект следует рассчитывать? Наконец, можно ли на основании клинических и радиобиологических особенностей этих метастазов сделать вывод о наиболее вероятной природе первичной опухоли?

Целью настоящего исследования и стало изучение клинических особенностей и эффективности лучевой терапии у больных с метастатическим поражением костей без выявленной первичной опухоли.

Материалы и методы

Рандомизированное исследование, состоявшее из 3 этапов, включало 686 курсов лучевой терапии у 485 больных с костными метастазами. Подробное описание дизайна исследования и особенностей рандомизации представлены ранее [1].

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.

Для оценки болевого синдрома использовали 4-х балльную вербальную шкалу интенсивности боли. У подавляющего большинства пациентов — 600 (87,5%) отмечалась умеренно выраженная или выраженная боль (табл. 1).

Таблица 1. Выраженность болевого синдрома до начала облучения

	Отсутствует 0	Слабая 1	Умеренно выраженная 2	Выраженная 3
n	8	78	447	153
%	1,2	11,3	65,2	22,3

Протяженность поражения в зоне облучения оценивали по условной 3-х-балльной шкале, представленной в табл. 2.

Таблица 2. Протяженность метастатического поражения

	Критерии оценки	Число случаев	%
1	< 3 см или 1 позвонок	97	14,1
2	3–10 см или 2–5 позвонков	453	66,0
3	>10 см или > 5 позвонков	136	19,9

Лишь около 15% случаев можно было отнести к группе локальных поражений, тогда как у 20% больных метастатический процесс занимал большую часть или всю облучаемую анатомическую область.

Деформация кости в зоне облучения выявлена в 292 наблюдениях (42,6%) и значительно преобладала при спинальных метастазах — 70,4% от числа всех поражений позвоночника. Переломы длинных трубчатых костей наблюдались лишь в 21,9% случаев. Для прочих локализаций частота деформаций составила 25,2%.

В 16-ти наблюдениях из 686-ти, включенных в исследование (2,4%), не удалось выявить первичную опухоль. Большинство остальных случаев составили рак молочной

железы — 62,6%, рак простаты и легкого — по 8,4%, почки — 6,9% и толстой кишки -2,6%. Отдельно анализировали смешанную группу из 19 больных, представленную редкими случаями поражения костей при раке желудка, печени, опухолях головы и шеи и др. («Другие»).

Морфологические данные, подтверждающие злокачественный характер поражения у больных БПВО, получены в 15 из 16 случаев (94%). У большинства пациентов после стандартного микроскопического и ИГХ — исследований диагностирована аденокарцинома неясной принадлежности промежуточной или высокой степени злокачественности (у 7–44% случаев) или низкодифференцированная злокачественная опухоль без признаков специфичности (у 5–33%).

Лишь в 1 из 16 случаев БПВО множественное поражение скелета смешанного характера было единственным проявлением заболевания (морфологическое исследование после трепанобиопсии — метастаз злокачественной опухоли, рак (?)). У 15 больных поражение скелета сочеталось с поражением легких, различных групп лимфатических узлов, печени. Литический метастаз в С7 (в сочетании с метастазами в надключичных лимфоузлах; ИГХ — аденокарцинома, более вероятно — желудка или поджелудочной железы) оказался единственным случаем солитарного поражения скелета. У остальных пациентов диагностированы множественные поражения костей, как правило — смешанного типа. Ни в одном случае не выявлено самостоятельного остеопластического характера изменений костной ткани.

Методики лучевой терапии

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 пациентов — 483 (70,6%) получили 1 курс облучения, 127-ти больным (18,4%) последовательно облучали 2 зоны, 76 (11%) — 3 и более зон (максимально 6).

Применяли различные варианты широкопольной дистанционной фотонной лучевой терапии. Топомерию проводили с использованием КТ с толщиной среза 3-5 мм, Rg-симулятора. Облучаемый объем формировали 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+5мм.

В соответствии с протоколом 3-х этапного рандомизированного исследования на весь облучаемый объем подвдидили 13-26 Гр за 2-4 фракции по 6,5 Гр или 46Гр за 23 ежедневных фракции. Мелкофракционное облучение применяли только на 1-м этапе исследования, а режим 32Гр за 5 фракций по 6,5Гр, предварительно включенный в протокол, был исключен из исследования еще в начале его 1-го этапа ввиду высокой острой токсичности.

Таблица 3. Режимы фракционирования дозы облучения

Дозы	2Грх23фр.		6,5Грх5фр.		6,5Грх4фр.			6,5Грх3фр.		6,5Грх2фр.		
	ежедневно		1/5		1/5	1/2	еж.	1/5	1/2	еж.	1/5	1/2
n	55		8		101	105	145	109	66	44	35	12
%	7,8		1,2		14,9	15,4	21,0	16,0	9,7	5,9	5,1	1,8
n всего					353			219		51		
%					51,3			31,9		7,8		

Распределение больных в соответствии с режимами фракционирования представлено в табл. 3.

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 4 фр. х 6,5 Гр 1 раз в 5 дней (из них у 2-х — после 1-ой фракции, у 4-х — после второй).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета статистического анализа STATISTICA 10. В качестве критериев достоверности отличий использовались t-критерий Стьюдента и F-критерий Фишера. Значимость различных факторов, влияющих на эффективность лучевой терапии, оценивали методами корреляционного и дисперсионного анализа (ANOVA, MANOVA).

Результаты

Сравнительные данные, характеризующие клинические особенности метастатического поражения скелета при не выявленном первичном очаге представлены в табл. 4.

Если по соотношению мужчин и женщин группа БПВО оказалась ближе к раку почки и легкого, то остальные параметры заметно отличали ее от этих первичных локализаций достоверно более молодым возрастом, большей средней протяженностью поражения и частотой деформаций в зоне облучения. Средняя протяженность поражения в изучаемой группе вообще оказалась самой значительной, с относительным показателем 2,31: при раке молочной железы и почки он составил 2,0 и 1,8 соответственно ($p < 0.05$). Наиболее же близкими по протяженности поражения в зоне облучения оказались саркомы (2,28), рак простаты (2,28) и толстой кишки (2,16). По таким критериям, как сред-

ний возраст больных, локализация поражения в скелете и частота деформаций группа БПВО оказалась ближе к смешанной группе «Другие» и вновь — к раку толстой кишки.

Медиана наблюдения составила 70 месяцев. Эффективность лучевой терапии оценивалась по полноте и стойкости купирования болевого синдрома: вероятности достижения полного и общего (полного + частичного) обезболивания, относительной величине редукции боли (соотношению ее окончательной и исходной интенсивности) и риску рецидива болевого синдрома.

Параметры, характеризующие исходную интенсивность боли и эффективность лучевой терапии представлены на рис. 1 и в табл. 5.

Средняя исходная интенсивность боли у больных БПВО составила 2,31 ед. по 4-х-бальной вербальной шкале, что заметно выше, чем для всей группы, в целом (2,08 ед.), но соответствует интенсивности боли при других опухолях со смешанной гендерной структурой: раку толстой кишки, легкого, меланоме и саркомам (табл. 5).

Общая эффективность лучевой терапии (полный + частичный обезболивающий эффект) в группе БПВО составила 81,2%, а полного обезболивания удалось добиться менее чем в половине случаев. Наряду с 65% редукцией болевого синдрома эти показатели оказались одними из наиболее низких среди больных с известными первичными опухолями. Здесь, правда, следует отметить, что, несмотря на рандомизированный характер исследования, среднее число фракций у больных БПВО оказалось, чуть ниже, чем в большинстве групп с известной нозологией

Таблица 4. Пол, возраст, локализация и характер поражения скелета при известной и неизвестной локализации первичной опухоли

Лок./морфология первичной опухоли	n	Пол (м/ж)	Ср. возр. (лет)	Локализация метастазов в скелете					Деформация (%)	Протяженность (ср)#
				позв (%)	таз (%)	крест (%)	дл.тр. (%)	Др. (%)		
Молочная жел.	247	-	55,6*	46,9	34,5	1,4*	12,7	4,5	46,4*	2,0*
Простата	57	-	64,3*	45,6	38,6	3,5	8,8	3,3	21,1*	2,28*
Легкое	57	1,38	64,6*	43,8	21,1	1,8	21	12,3	35,1	1,91*
Почка	47	1,47	59,9	51,1	17	10,6*	17	4,3	42,6*	1,8*
Щит. железа	4	0,33	65,2	75	0	0	25	0	25	2,25
Шейка матки	5	-	52,0	40	20	0	20	0	40	1,8
Меланома	8	0,33	49,7	62,5	25	0	12,5	0	50	1,75
Толстая кишка	18	0,38	58,6	44,4	33,3	16,7	0	33,3	33,3	2,16
Карциноид/ПНЭТ	5	0,66	57,4	60	0	0	40	0	40	2,2
Тело матки	5	-	68,8	80	0	0	20	0	20	1,8
Мочевой пузырь	11	4,5	63,7	36,4	36,4	0	9,1	18,1	18,1	1,82
Саркомы	7	0,4	51,8	57,1	14,3	14,3	14,3	0	57,1	2,28
Без перв. очага	16	2,0	57,5*	43,7	31,3	0	12,5	12,5	56,3	2,31*
Другие	19	1,37	56,7*	68,4	15,8	5,3	10,5	0	57,9	1,78
В ЦЕЛОМ	686	1,12†	57,7	48,2	30,5	2,8	13,4	5,1	42,5	2,05

#Средняя протяженность по 3-х бальной шкале (см. таб.2)

* $p < 0.05$

†для опухолей, не ассоциированных с полом

Таблица 5. Эффективность лучевой терапии у больных с метастазами в скелет при известной локализации первичной опухоли и у больных с не выявленным первичным очагом

Лок./морфология первичной опухоли	Ср.число фракций ЛТ	Боль до ЛТ (ср.) #	Боль после ЛТ (ср.) #	Редукция боли (%)	Полный эффект (%)	Общий эффект (%)	Рецидив боли (%)
Молочная жел.	3,5	2,02*	0,35*	82,7*	63,6*	97,9	8,1
Простата	3,4	2,28*	0,34	85,1	58,9	92,9	10,2
Легкое	3,5	2,28*	0,61*	73,3*	40,4*	94,7	11,1
Почка	3,6	2,14	0,71*	66,9*	28,3*	91,3	11,1
Щит.железа	3,5	2,0	0,75	62,5	50,0	100	0
Ш.матки	3,2	1,8	0,8	55,6	60	60	0
Меланома	3,5	2,25	0,25*	88,9*	75*	100	0
Толстая кишка	3,4	2,4	0,61*	71,1*	44,4	94,4	0
Карциноид/ПНЭТ	3,6	1,0	0	100	100	100	0
Тело матки	3,8	1,8	0,25	86,2	60	100	0
Мочевой пузырь	3,6	2,09	0,45	78,5	63,6	100	0
Саркомы	3,4	2,28	0,33	85,6	57,1	100	14,3
Без перв. очага	3,4	2,31*	0,8*	65,4*	43,8*	81,2	14,3
Другие	3,7	2,15	0,67*	68,9*	42,1	84,7	12,5
В ЦЕЛОМ	3,5	2,08	0,41	80,3	57,8	96,2	8,2

*Средняя интенсивность боли по 4-х бальн. шкале (см. таб.2)

*p<0.05

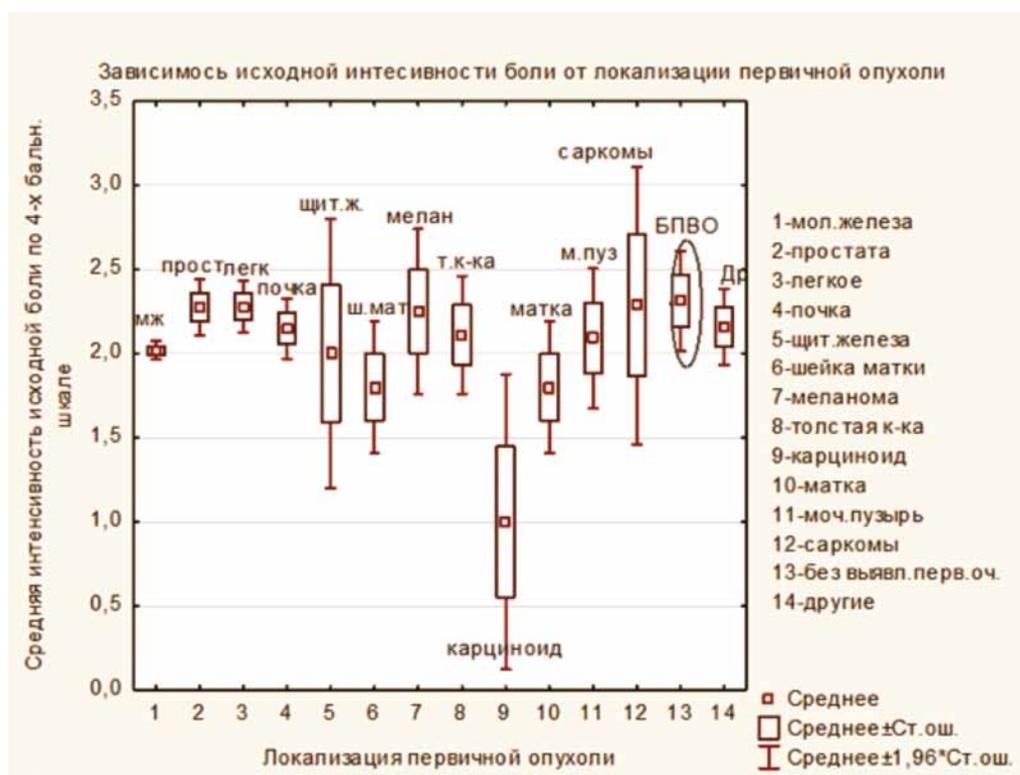


Рис. 1. Средняя относительная интенсивность болевого синдрома у больных с костными метастазами различных опухолей перед началом лучевой терапии

(3,4 против 3,5, $p>0.05$). Но и сравнение всех больных БПВО с больными, получившими только 3-х-фракционное облучение, оказалось не в пользу первых (43,8% и 48,1% полных эффектов, соответственно, $p>0.05$). Близкая к БПВО величина редукции боли зафиксирована при раке шейки матки, почки, толстой кишки: 55,6%,

66,9%, 71,1%, соответственно, а достоверно выше этот показатель был у больных с метастазами меланомы, рака простаты и молочной железы: 88,9%, 85,1%, и 82,7%, соответственно ($p<0.05$). Вероятность полного обезболивания — 43,8%, хотя и была несколько выше, чем при раке легкого и почки (40,4% и 28,3%, соот-

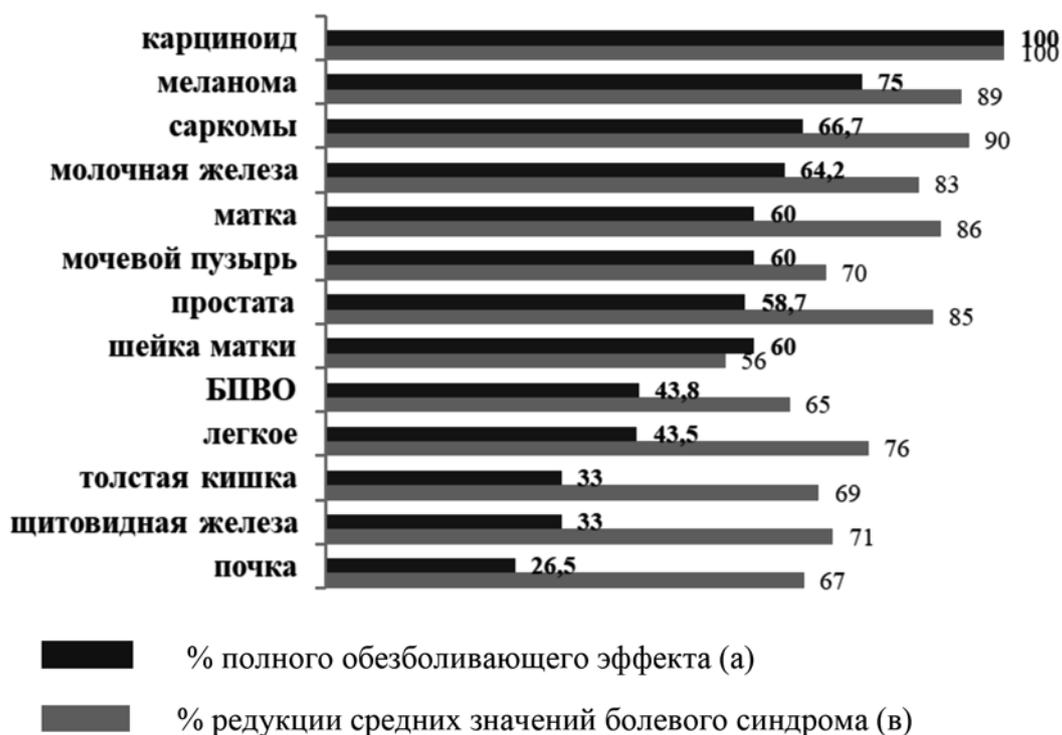


Рис. 2. Сравнительная шкала радиочувствительности костных метастазов различных новообразований по: а) вероятности (%) полного обезболивания (черные столбцы) и в) величине редукции (%) исходного болевого синдрома (серые столбцы) после широкопольной крупнофракционной лучевой терапии

ветственно), но более чем в 1,5 раза ниже, чем при меланоме и раке молочной железы (75% и 63,6%, соответственно, $p < 0,05$). Наконец, метастазы БПВО отличала и сравнительно высокая частота рецидивов болевого синдрома — 14,4%, сопоставимая только с частотой рецидивов боли при метастазах сарком. В наибольшей степени показатели эффективности лучевой терапии в группе БПВО соответствовали результатам лечения метастазов из группы «Другие» и метастазов рака толстой кишки. Шкала сравнительной радиочувствительности костных метастазов различных опухолей, построенная на основании данных о вероятности достижения полного эффекта и относительной величины редукции боли представлена на рис.2.

Для подтверждения влияния локализации первичной опухоли на эффективность лучевого лечения костных метастазов, использовали дисперсионный анализ. 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 скелете ($p < 0,02$) (для метастазов в крестец). 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 и эффективность лучевой терапии у больных с не выявленной первичной опухолью.

Еще на этапе предварительного анализа ситуации было бы интересно попытаться представить себе сценарий формирования подобной группы больных. Интуитивно, такая группа может состоять из наиболее многочисленных, с одной стороны, и часто метастазирующих в скелет, с другой — рака молочной и щитовидной железы, простаты, легкого, меланомы, с не проявившимся, по тем или иным причинам, макроскопическим первичным очагом. Причинами отсутствия первичного очага принято считать либо высокую злокачественность такой опухоли, заявляющую о себе, в первую очередь, реализацией именно метастатических потенций, либо регрессию первичного очага. Если речь идет о высокой злокачественности, следует ли ожидать, что непременно атрибутом таких новообразований будет низкая морфологическая дифференцировка? Практика показывает, что как раз высоко- и умеренно дифференцированные аде-

нокарциномы могут составлять до половины всех случаев метастазов БПВО [2, 3]. Так или иначе, описывая подобное развитие опухолевого процесса, упоминают, в первую очередь, о раке легкого, молочной железы, почки, простаты, щитовидной железы и о меланоме [3, 16, 20]. Причем та же меланома, по общему мнению, проявляет наибольшую склонность и к спонтанной регрессии. Однако именно с перечисленными опухолями и не совпала наша группа БПВО либо по клиническим характеристикам, либо по ответу на лечение. Оказавшись гораздо ближе к метастазам рака толстой кишки и к разнородной группе «Другие» (включавшей аденокарциномы и плоскоклеточный рак «редких» локализаций), поражения скелета БПВО заставляют либо считать себя, в большинстве своем, метастазами аденокарцином желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), либо признать, что сам факт формирования костных метастазов в отсутствие первичного очага имеет большее клинико-радиобиологическое значение, чем локализация источника диссеминации.

Интересно, что в ряде исследований сохранились сведения, косвенно подтверждающие наше предположение о происхождении большей части костных метастазов БПВО из аденокарцином ЖКТ [13, 21]. Но систематизированных данных о сравнительной радиочувствительности метастазов в скелет БПВО в доступной литературе нам обнаружить не удалось. Лишь в отдельных публикациях приводятся сведения о неоднозначных результатах единичных облучений таких метастазов [13]. Стоит, правда, подчеркнуть, что сравнительная оценка различными авторами эффективности облучения костных метастазов опухолей ЖКТ также выглядит неоднозначно. Так, Hird с соавт. провели сравнение радиочувствительности костных метастазов опухолей желудочно-кишечного тракта и опухолей других первичных локализаций. Группу гастро-интестинальных опухолей составили 47 больных колоректальным раком, 11 больных раком поджелудочной железы, 6 — раком желудка, 3 — раком пищевода, 2 — раком печени. Во вторую группу вошло 479 пациентов с костными метастазами рака молочной, предстательной железы, рака легкого, почки, мочевого пузыря, больные с миеломой и невыявленным первичным очагом. Анализируя частоту полного, частичного и общего обезболивающего эффекта лучевой терапии через 4, 8 и 12 недель после окончания лечения авторы не получили статистически достоверных различий между двумя исследованными группами. Для костных метастазов гастро-интестинальных опухолей максимальная общая эффективность облучения составила 71%, частота полных ответов — 50% [12].

Ряд авторов сообщает о весьма высокой общей эффективности лучевой терапии костных метастазов гепатоцеллюлярного рака, составляющей от 73% до 90% [8, 9, 18]. Но частота полного обезболивающего эффекта у данной категории больных по данным Kaizu с соавт. и Matsuura с соавт. составила лишь 42% и 32% соответственно, при фракционированном облучении в дозах от 20 до 60 Гр [14, 15]. В работе Hayashi et al. продемонстрирована еще более низкая вероятность достижения полного эффекта. Так, при однократном (8 Гр) и фракционированном облучении в дозе 20-30 Гр полный обезболивающий эффект достигнут у 17% больных, а при фракционированном облучении в дозе 36-52 Гр — у 23% [10].

Как бы противоречиво ни оценивалась эффективность облучения костных метастазов при опухолях ЖКТ, а также возможная природа метастазов в скелет БПВО, результаты проведенного нами исследования позволяют отнести эти метастазы к группе радиорезистентных поражений, наряду с метастазами рака почки толстой кишки и легкого. Пациентам с данной патологией, при наличии показаний к лучевой терапии, следует рекомендовать подведение дозы 26 Гр за 4 фракции по 6,5 Гр или мелкофракционное облучение до СОД -44-46Гр. Вопрос о преимуществах прецизионного или широкопольного вариантов облучения в подобных ситуациях пока остается открытым. И, наконец, при поиске первичного очага у этой категории больных более глубокое исследование органов ЖКТ может иметь решающее значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. — Т. 5. — № 6. — С. 12-20.
2. Комаров И.Г., Слетина С.Ю. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага // Онкогинекология. — 2015. — № 2. — С. 50-58.
3. Метастазы из невыявленного первичного очага // В кн.: Справочник по онкологии. 2-е изд. Под ред. Д. Кэссиди, Д. Биссета, Р.А. Спенсера, М. Пэйн. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 344-350.
4. Amouzegar-Hashemi F., Behrouzi H., Kazemian A. et al. Single versus multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a randomized clinical trial in Iranian patients // Curr. Oncol. — 2008. — Vol. 15. — № 3. — P. 36-39.
5. Chow E., Zeng L., Salvo N. et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases // Clin. Oncol. — 2012. — Vol. 24. — P. 112-124.
6. Coleman R. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. // Clin. Cancer Res. — 2006. — Vol. 12. — № 20. — Pt. 2. — P. 6243s-6249s.

7. ForoArnalot P, Fontanals A.V., Galcer n J.C. 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. — Vol. 89. — № 21. — P. 50–155.
8. Habermehl D., Haase K., Rieken S. et al. Defining the role of palliative radiotherapy in bone metastasis from primary liver cancer: an analysis of survival and treatment efficacy // *Tumori.* — 2011. — Vol. 97. — P. 609-613.
9. Harada H., Nishimura T. et al. Radiotherapy for bone metastases from hepatocellular carcinoma and pancreas cancer // *Gan To Kagaku Ryoho.* — 2006. — Vol. 33. — P. 1061-1064.
10. Hayashi S., Tanaka H., Hoshi H. External Beam Radiotherapy for Painful Bone Metastases from Hepatocellular Carcinoma: Multiple Fractions Compared with an 8-Gy Single Fraction // *Nagoya J. Med. Sci.* —2014. — Vol. 76. — P. 91-99.
11. Hess K., Abbruzzese M., Lenci R. et al. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma // *Clin. Cancer Research.* — 1999. —Vol. 5. — P. 3403-3410.
12. Hird A., Chow E., Yip D. 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. — Vol. 15(5). — P. 219–225.
13. Hoshi M., Taguchi S., Hayakawa K. et al. Evaluation of clinical problems associated with bone metastases from carcinoma from unknown primary sites // *Arch Orthop. Trauma Surg.* — 2011. — Vol. 131. — P. 59–64. — DOI 10.1007/s00402-010-1102-7.
14. Kaizu T., Karasawa K. et al. Radiotherapy for Osseous Metastases From Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study of 57 Patients // *The American Journal of Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 93. — № 11. — P. 2167-2171.
15. Matsuura M., Nakajima N., Ito K. Radiation Therapy for Bone Metastasis of Hepatocellular Carcinoma // *Int. J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 3. — P. 31-35.
16. Piccioli A., Maccauro G., Spinelli M.S. et al. Bone metastases of unknown origin: epidemiology and principles of management // *J. Orthopaed Traumatol.* — 2015. — Vol. 16. — P. 81-86.
17. Schulman K., Kohles J. Economic burden of metastatic bone disease in the U.S. // *Cancer.* — 2007. — Vol. 109. — № 11. — P. 2334-2342.
18. Seong J., Koom W.S., Park H.C. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma // *Liver International.* — 2005. — Vol. 25. — P. 261–265.
19. Takahashi T., Nishimura K., Yamano T., Gika M. Role of Palliative Radiotherapy for Bone Metastasis // *J. Palliat. Care Med.* — 2014. — Vol. 4. — № 171.
20. Takagi T., Katagiri H., KimY. Et al. Skeletal metastasis of unknown primary origin at the initial visit: a retrospective analysis of 286 cases // *PLOS ONE.* — 2015. — DOI:10.1371/journal.pone.0129428.
21. Wu Y., Yao L., Cheng J., Tian H. Diagnostic value of bone marrow biopsy for bone marrow metastatic tumor with unknown primary tumor site // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* —2010. — Vol. 30(5). — P. 1069-1071.
22. Yvette M., van der Linden, Judith J. et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the dutch bone metastasis study controlling for the influence of retreatment // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* — 2004.

Поступила в редакцию 11.12.2017 г.

E.V. Khmelevsky, N.M. Bychkova

Clinical features and efficacy of radiotherapy for bone metastases of unknown origin

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, branch of the National Medical Research Center of Radiology Moscow

Purpose: to study the efficiency of radiotherapy for bone metastases of unknown origin.

Material and methods: Of 686 cases of bone metastases included in the long-term randomized trial in 16 (2,4%) it was impossible to identify the primary tumor site. The most frequent primary site was breast – 62,1%, prostate and lung cancer were diagnosed in 8,3%, renal cancer in 6,9%, colon cancer in 2,6%. Separately we analyzed the mixed group of 19 patients represented by rare cases of bone metastases of stomach and liver cancer, head and neck tumors, gynecological tumors («Others»). Patient selection criteria for radiotherapy were pain, risk of pathological fracture/malignant spinal cord compression, increasing neurologic dysfunction. Irradiation volume included one anatomical area of the skeleton. Total dose was 13-26Gy in 2-4 fractions of 6,5 Gy.

Results: The average follow-up period was 70 months. The main characteristics of bone metastases of unknown origin such as gender, age, lesion length, risk of pathological fracture, pain intensity before treatment and effectiveness of EBRT were similar to the bone metastases of colon cancer and to the group «Others». Overall effectiveness of EBRT (complete and partial pain relief) for bone metastases of unknown origin was 81,2%, complete response rate attained in 43,8% of cases. Relative pain reduction was 65,4% and turned out to be one of the lowest between analyzed groups. It was significantly lower for bone metastases of unknown origin compared to breast cancer and melanoma (82,7% and 88,9%, p<0,05). The results of the study make it possible to classify metastases in the skeleton of unknown origin as radioresistant lesions as well as bone metastases of renal, lung and colon cancer.

Key words: bone metastases, unknown primary tumor, radiotherapy, radiosensitivity