

Современные подходы к лучевой терапии метастатических поражений скелета

© Н.М. БЫЧКОВА, Е.В. ХМЕЛЕВСКИЙ

Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Частота встречаемости метастазов в скелете по данным аутопсий составляет 40—45%. Большинство случаев болевого синдрома у онкологических больных связано с развитием костных метастазов. Метастазы в скелете, осложненные патологическими переломами, компрессией спинного мозга или периферических нервов, значительно снижают качество жизни больных и по-прежнему остаются актуальной проблемой для онкологов различных специальностей. Лучевая терапия наряду с хирургическим лечением и системной лекарственной терапией занимает важное место в лечении метастатических поражений скелета. Используются различные методики локального воздействия (3D-конформная лучевая терапия, SBRT), а также системная лучевая терапия с применением радиофармпрепаратов на основе ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{131}I и др. Развитие технологий лучевой терапии расширяет показания к применению в первую очередь в случае олигометастатических поражений.

Ключевые слова: костные метастазы, лучевая терапия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бычкова Н.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5177-2612>, e-mail: bychkovanm@mail.ru;

Хмелевский Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4880-0213>, e-mail: khmee53@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Бычкова Н.М. — e-mail: bychkovanm@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бычкова Н.М., Хмелевский Е.В. Современные подходы к лучевой терапии метастатических поражений скелета. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2019;8(4):295-302. <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041295>

Current approaches to radiotherapy for skeletal metastatic lesions

N.M. BYCHKOVA, E.V. KHMELEVSKY

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

ABSTRACT

According to autopsy data, the incidence of skeletal metastases is 40—45%. In cancer patients, most cases of pain syndrome are associated with the development of bone metastases. Skeletal metastases complicated by pathological fractures or spinal cord or peripheral nerve compression significantly lower quality of life in patients and still remain an actual problem for oncologists of various specialties. Radiotherapy along with surgical treatment and systemic drug therapy occupies an important place in the treatment of skeletal metastatic lesions. Various local exposure techniques (3D conformal radiation therapy and stereotactic body radiotherapy (SBRT)), as well as systemic radiotherapy with radiopharmaceuticals based on ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{131}I , etc. are applied. The development of radiotherapy technologies expands indications first of all in case of oligometastatic lesions.

Keywords: bone metastases, radiotherapy.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Bychkova N.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5177-2612>, e-mail: bychkovanm@mail.ru;

Khmelevsky E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4880-0213>, e-mail: khmee53@mail.ru

Corresponding author: Bychkova N.M. — e-mail: bychkovanm@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Bychkova NM, Khmelevsky EV. Current approaches to radiotherapy for skeletal metastatic lesions. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena.* 2019;8(4):295-302. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041295>

Метастазирование в скелет — один из наиболее частых вариантов прогрессирования злокачественных опухолей. Костные метастазы возникают у 70% больных раком молочной, предстательной и щитовидной желез, у 30–40% больных со злокачественными новообразованиями легких, мочевого пузыря, реже — у больных раком почки, меланомой, с гастроинтестинальными опухолями.

Частота встречаемости костного метастазирования [1]: молочная железа — 65–75%, предстательная железа — 65–75%, щитовидная железа — 60%, легкие — 30–40%, мочевой пузырь — 40%, меланома — 14–45%, почка — 20–25%.

Именно метастатическое поражение скелета является причиной большинства случаев онкологической боли [2, 3]. Болевой синдром, компрессия спинного мозга, патологические переломы, неврологические нарушения, гиперкальциемия ведут к ухудшению качества жизни пациентов на фоне увеличения ее продолжительности, связанной в первую очередь со значительным прогрессом в лекарственной терапии диссеминированных процессов. Все это делает проблему лечения костных метастазов неизменно актуальной и требует дальнейших исследований по данной теме.

Механизмы костного метастазирования и формирования болевого синдрома

Метастазирование является следствием цепи событий, включающих опухолевую прогрессию в первичном очаге, фазу васкуляризации, отделение, циркуляцию в сосудистом русле, фиксацию в месте метастазирования, устойчивость к иммунной защите, опухолевый рост в месте новой фиксации [4]. Рост диссеминированных опухолевых клеток происходит после их попадания в костный мозг, где они стимулируют локальную активность клеток кости. Антагонизм между опухолевыми клетками и собственными клетками кости и костного мозга нарушает нормальный костный гомеостаз, что приводит к опухолевому росту. Метастатические опухолевые клетки имеют способность запускать механизмы, стимулирующие костную резорбцию, костеобразование или оба эти процесса. Классификация метастатических костных очагов, как остеолитических, так и остеобластических, отражает преобладание одного из этих механизмов. Конечным результатом является полная костная деструкция, которая может иметь тяжелые последствия для пациента [5].

Формирование остеолитических костных метастазов вызвано высвобождением опухолевыми клетками остеокластогенных агентов в костном микроокружении, в то время как остеобластические метастазы являются результатом высвобождения факторов, которые стимулируют пролиферацию остеобластов, дифференциацию и впоследствии не контролируемое формирование кости метастатическими опухолевыми клетками. Однако исключительно литические или склеротические костные поражения являются двумя крайними вариантами спектра активности, которая приводит к опухолевому разрушению кости, и обычно оба эти процесса наблюдаются в костях, пораженных метастазами [6–8].

Процесс ремоделирования костной ткани регулируется рядом местных и системных факторов. Основной точкой приложения является процесс резорбции, осуществляемый остеокластами. Контроль дифференцировки и функции остеокластов происходит с помощью рецептора активатора фактора транскрипции каппа В (RANK), его лиганда (RANKL) и остеопротегерина (OPG). RANKL связывается

с рецептором RANK, находящимся на поверхности моноцитов, в присутствии макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) осуществляется слияние нескольких моноцитов с дальнейшим формированием многоядерного остеокласта. Первоначально формируются неактивные остеокласты, которые затем активируются через взаимодействие нескольких факторов микро среды кости, включая RANKL и OPG [9].

Основными возможными патофизиологическими механизмами формирования боли у пациентов с костными метастазами являются высвобождение химических медиаторов, увеличение давления внутри кости, микропереломы, растяжение надкостницы, реактивный мышечный спазм, инфильтрация нервных корешков или их сдавление разрушенными позвонками. Костная резорбция вследствие увеличения активности остеокластов уменьшает плотность кости и нарушает костную структуру либо в отдельных участках, либо в скелете в целом. Микропереломы, возникающие в костных балках в зоне метастазирования, приводят к деформации кости. Растяжение надкостницы за счет опухолевого роста, механическое давление на ослабленную кость, ущемление нерва опухолью или непосредственно разрушенной костью с последующим коллапсом являются факторами, ассоциированными с развитием костной боли [10]. Онкологическая костная боль — это комплексное состояние, возникающее через активацию, и в конечном счете деструкцию первичных афферентных волокон внутри кости. Этот процесс может стимулироваться непосредственно простагландинами, различными факторами роста, оксидом азота, АТФ и другими медиаторами, секретируемыми опухолевыми клетками [11].

Лучевая терапия в лечении метастатических поражений скелета

Лечение метастатических поражений скелета — это комплекс лекарственных, радиотерапевтических, хирургических и интервенционных методов. Выбор тактики лечения должен происходить индивидуально с учетом особенностей костных метастазов у данного пациента и общей картины прогрессирования заболевания.

Лучевая терапия по-прежнему занимает важное место в лечении метастазов в скелете [12–15]. Используются различные варианты — дистанционная, системная лучевая терапия, а также их сочетание. Традиционно облучение при костных метастазах считали методом сугубо паллиативного воздействия. Современные методики лучевой терапии позволяют реализовывать близкие к радикальным программы лечения в случае солитарных и олигометастазов.

Цель лучевой терапии — уменьшение болевого синдрома, предупреждение патологического перелома, предупреждение или уменьшение неврологической симптоматики, т.е. улучшение качества жизни пациента. Кроме того, облучение обеспечивает локальный контроль метастатических очагов в скелете.

Эффективность лучевой терапии в отношении болевого синдрома достаточно высока. Частота общего обезболивающего эффекта составляет 60–90% [16].

Механизм обезболивающего действия лучевой терапии при костных метастазах до конца не ясен. Поздний обезболивающий эффект может частично быть следствием гибели опухолевых клеток, а также прямого влияния облучения на формирование остеокластов через воздействие на пролиферацию клеток-предшественников [17]. Суще-

Таблица 1. Эффективность однократного и фракционированного облучения метастазов в скелете

Автор	Число больных	Режим ЛТ	Общий эффект, %	Полный эффект, %	Частота повторной ЛТ, %
J. Meeuse и соавт. [22]	1157	8 Гр за 1 фракцию 24 Гр за 6 фракций	53	Не описан	7
			56		2
E. Chow и соавт. [16]	5617	Облучение: однократное фракционированное	60	23	20
			61	24	8*(?)
D. Majumder и соавт. [23]	64	8 Гр за 1 фракцию 30 Гр за 10 фракций	85	0	Не описана
			77	0	
D. Howell и соавт. [24]	235	8 Гр за 1 фракцию 30 Гр за 10 фракций	70	19	15
			62	17	5*(?)
L. Gutierrez Bayard и соавт. [25]	90	8 Гр за 1 фракцию 30 Гр за 10 фракций	79	17	13,3
			88	18	8,8*(?)
A. Anter и соавт. [26]	100	8 Гр за 1 фракцию 20 Гр за 5 фракций.	74	18	Не описана
			74	22	

ствует мнение, что ранний анальгезирующий эффект лучевой терапии может быть связан с ингибированием простагландина E_2 , продуцируемого клетками воспаления в опухолевой ткани [18]. Обезболивающий эффект лучевой терапии связан с изменением ноцицептивной передачи в центральной нервной системе. В экспериментальных исследованиях у животных показано, что облучение может снижать уровень болевого синдрома путем изменения связанных с болью сигналов в спинном мозге. Протеинами, имеющими отношение к анальгезии, индуцированной облучением, вероятно, являются секреттагогин, синтенин, P2X6 и CaM киназа 1. Их предполагаемая функция — участие в контроле везикулярного транспорта, АТФ-опосредованной быстрой синаптической передачи и кальциевого сигнального каскада [19, 20].

Эффективность дистанционной лучевой терапии костных метастазов

Стандартные варианты дистанционной лучевой терапии предполагают использование следующих режимов облучения: 8 Гр однократно, 20 Гр за 5 фракций, 24 Гр за 6 фракций, 30 Гр за 10 фракций.

В обзоре М. Роровиц и соавт. [21] представлены международные модели использования паллиативной лучевой терапии в лечении симптомных костных метастазов в период с 1993 по 2013 г. — 21 исследование из 301 результата поиска MEDLINE и EMBASE. По данным проведенного анализа, самая низкая назначаемая радиационными онкологами доза составила 3 Гр за 1 фракцию, самая высокая — 60 Гр за 30 фракций, наиболее часто применяемый режим — 30 Гр за 10 фракций. С использованием дисперсионного анализа ANOVA авторы определили различные параметры, влияющие на выбор методики лучевой терапии, в частности предпочтительное использование однократного облучения по сравнению с фракционированным. Статистически значимыми прогностическими факторами оказались локализация метастазов в скелете и их количество, локализация первичной опухоли, наличие компрессии спинного мозга, а также демографические параметры (географическое расположение госпиталя, лечение в университетской или частной клинике).

По данным многочисленных исследований, эффективность однократного и фракционированного облучения в целом является сопоставимой. Однако необходимость

повторной лучевой терапии, связанная с рецидивом болевого синдрома, при однократном облучении достоверно выше (табл. 1).

Целью многоцентрового рандомизированного исследования Международного агентства по атомной энергии являлось определение оптимальной дозы однократного облучения костных метастазов с болевым синдромом [27]. В период с 2008 по 2012 г. обследовали 651 пациента, которые были рандомизированы в две группы: однократная доза облучения 8 Гр проведена 325 больным и 4 Гр — 326. Интенсивность болевого синдрома оценивали по категориальной и визуально-аналоговой шкалам. В объем облучения при метастазах в позвоночнике включали по одному позвонку выше и ниже пораженных. При других локализациях метастазов, а также в случае наличия мягкотканного компонента отступали на 2 см от зоны поражения. Авторы не выявили статистически значимых различий в эффективности лучевой терапии в зависимости от демографических показателей, одновременного проведения лекарственной терапии (химио-, гормонотерапии, терапии бисфосфонатами), исходной интенсивности боли. Общая эффективность облучения и вероятность полного обезболивания оказались достоверно выше в группе с дозой 8 Гр. Отмечена более низкая частота повторных облучений в группе 8 Гр (45 случаев) по сравнению с группой 4 Гр (72 случая), которая также оказалась статистически достоверной.

С. Rutter и соавт. [28] изучили частоту использования однократного облучения и выяснили, что она существенно отличается не только в разных странах, но и в клиниках в пределах одной страны. По мнению авторов, не всегда выбор методики однократного или фракционированного облучения связан только с медицинскими показаниями. Значение могут иметь и другие факторы, в частности удаленность пациента от клиники, наличие у него медицинской страховки, покрывающей расходы на лечение, онкологических заболеваний.

По данным ASTRO Evidence-Based Guideline [29], однократное облучение в дозе 8 Гр сопряжено с более высоким риском рецидива болевого синдрома по сравнению с фракционированным облучением. Сведения, касающиеся более высокого риска патологических переломов, остаются неоднозначными. Методика однократного облучения в дозе 8 Гр обеспечивает хороший общий противоболевой

Таблица 2. Эффективность стереотаксической лучевой терапии метастазов в скелете

Автор	Число больных	Доза	Токсичность	Длительность наблюдения, мес	Эффект
J. Sheehan и соавт. [31]	110	17,3 Гр (10–24)	—	13 (4–32)	85% ОЭ 82% ЛК
К. Nikolajek и соавт. [32]	70	18 Гр (10–28)	—	18	85% ЛК
К. Ahmed и соавт. [33]	85	24 Гр (10–40 Гр) 3 фракции (1–5)	Grade 3 — 2 случая	12	91,2% ЛК
Х. Wang и соавт. [34]	166	27–30 Гр 3 фракции	Grade 3 — 6 случаев	15	55% ПЭ
Р. Jhaveri и соавт. [35]	24	24–40 Гр 3–5 фракций	Grade 3 — не было	10 (1–39)	78% ОЭ
А. Napieralska и соавт. [36]	48	6–45 Гр 1–3 фракции Cyber Knife	—	12	91% ОЭ 58% ПЭ
Д. Książniak-Baran и соавт. [37]	29	8–40 Гр 1–4 фракции Cyber Knife	Не было	11	88,2% ЛК
Ф. Mantel и соавт. [38]	32	60 Гр (48,5–65) 20 фракции (17–33)	Grade 3 — не было	20	61% ПЭ 84% ЛК
Д. Erler и соавт. [39]	106 non-spine	30–35 Гр 5 фракций	Патологические переломы 8,5%	13 (0,25–45)	86,7% ЛК

Примечание. ОЭ — общая эффективность, ПЭ — полный эффект, ЛК — локальный контроль.

эффект, не вызывает тяжелых лучевых повреждений, которые ограничивали бы его использование, и может быть рекомендована пациентам с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни.

В остальных случаях предпочтение следует отдавать фракционированной лучевой терапии.

Обзор R. Chow и соавт. [30] посвящен вопросу выбора оптимальной дозы при фракционированном облучении. Для анализа было отобрано 17 рандомизированных исследований, содержащих данные об общем, частичном и полном обезболивании эффекте. Проанализировано 7 режимов фракционирования: 20 Гр за 2 фракции, 20 Гр за 5 фракций, 20 Гр за 10 фракций, 22,5 Гр за 5 фракций, 24 Гр за 6 фракций, 30 Гр за 10 фракций и 30 Гр за 15 фракций. Большинство исследователей применяли 4- и 5-балльные шкалы оценки болевого синдрома, а также визуально-аналоговую шкалу. Частота общего обезболивающего эффекта оказалась наибольшей для режима 22,5 Гр/5 — 92%, для режимов 20 Гр/10, 30 Гр/15 и 30 Гр/10 составила 78, 76 и 75% соответственно. Режим 22,5 Гр/5 также продемонстрировал самую высокую частоту полного обезболивания — 42%, которая практически не отличалась от режима 30 Гр/15 — 41%. Самый низкий процент полного обезболивающего эффекта отмечен для режимов 20 Гр/5 (27%) и 30 Гр/10 (21%). Частота повторного облучения была наибольшей для режима 20 Гр/5 и составила 16%. Далее следовал режим 30 Гр/10 — 11% и 24 Гр/6 — 7%. Кроме того, при использовании 20 Гр/5 описана наибольшая частота компрессии спинного мозга — 6%. Режимы 20 Гр/5 и 30 Гр/10 продемонстрировали наибольшую частоту патологических переломов — 5%. Исходя из этих данных, создается впечатление о более низкой эффективности режима 20 Гр/5. Однако авторы обзора считают, что, учитывая небольшие различия в показателях эффективности, можно сделать вывод: нет существенной разницы в отношении обезболивания при метастазах в скелете между режимами облучения, использованными в этих исследованиях. Аналогичный вывод был сделан и в отношении токсичности всех вариантов облучения.

Стереотаксическая лучевая терапия метастазов в скелете

Стереотаксическую радиотерапию (SBRT) в лечении костных метастазов начали применять для лечения спинальных поражений, что позволило обеспечить подведение высокой дозы к опухоли, минимизируя воздействие на окружающие ткани.

Согласно рекомендациям ASTRO Evidence-Based Guideline [29], стереотаксическая лучевая терапия метастазов в позвоночнике должна проводиться в случае спинальных или параспинальных метастазов, визуализируемых на МРТ, при поражении не более 2 последовательно расположенных или 3 несмежных сегментов позвоночника, у больных старше 18 лет, при индексе Карновского 40–50 и более, у неоперабельных пациентов или в случае отказа от хирургического лечения, при наличии остаточной опухоли после хирургического вмешательства, при гистологически подтвержденном диагнозе злокачественного новообразования, биопсии впервые выявленного метастаза, в случае олигометастазов или только костных метастазов. При повторном облучении доза предшествующей конформной лучевой терапии не должна превышать 45 Гр.

Эффективность SBRT, по данным разных исследований, достаточно высока. Частота общего обезболивающего эффекта 80–90%. Ряд авторов описывают вероятность полного обезболивания, превышающую 50%. Уровень локального контроля 85–90% (табл. 2).

В последнее время стереотаксическая лучевая терапия применяется не только для лечения спинальных метастазов, но и при других локализациях метастатических очагов в скелете. В работе D. Erler и соавт. [39] представили результаты лечения 106 больных с неспинальными метастазами. Медиана наблюдения составила 13 мес (0,25–45,6). Большинство пациентов (60,5%) мужчины. Наиболее частой первичной опухолью был рак предстательной железы (32%). В большинстве случаев метастазы локализовались в костях таза (41,5%), более половины были остеобластическими. В большинстве случаев использовали режимы 30 и 35 Гр за 5 фракций. Частота рецидивов 13,3%. Было установлено, что вероятность рецидива достоверно зави-

Таблица 3. Эффективность системной лучевой терапии метастазов в скелете

Автор	Число больных	Источник	Общий эффект, %	Полный эффект, %
К. Liere и соавт. [45]	45	¹⁸⁸ Re	77	15
S. Ezziddin и соавт. [46]	42	¹⁷⁷ Lu-octreotate	83,3	4,8
T. Skóga и соавт. [47]	132	⁸⁹ Sr ¹⁵³ Sm	69 83,3	23,8 27,1
R. Lange и соавт. [48]	81	¹⁸⁸ Re-HEDP	68	Не описан
К. Vaba и соавт. [49]	51	⁸⁹ Sr+золедроновая кислота	94	Не описан

села от РТВ. Чем больше объем поражения, тем чаще развиваются рецидивы. Патологические переломы в зоне облучения зарегистрированы в 8,5% случаев, в среднем через 8,4 мес, чаще наблюдались при литических метастазах и у пациентов женского пола. Авторы делают вывод о том, что SBRT при лечении неспинальных метастазов обеспечивает высокий уровень локального контроля при невысоком риске патологических переломов.

Радионуклидная терапия в лечении метастазов в скелете

В последние десятилетия для лечения больных с метастазами в скелете активно применяется радионуклидная терапия. Показаниями к применению данного метода являются множественные очаги поражения без угрозы патологического перелома, резистентные к системной лекарственной терапии, визуализируемые при остеосцинтиграфии и локализующиеся в зонах болевого синдрома.

Противопоказания — это угроза патологического перелома и компрессии спинного мозга, планируемая миелосупрессивная терапия, прогрессирование внекостных метастазов, тяжелое общее состояние больного (индекс Карновского менее 60, ожидаемая продолжительность жизни менее 2 мес), любые острые состояния, обострение хронических заболеваний, а также гематологические противопоказания.

Задача радионуклидной терапии — подавление болевого синдрома, а также противоопухолевое воздействие на костные метастазы, торможение прогрессирования заболевания и, как следствие, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни больных.

Для лечения метастазов в скелете применяются радиофармпрепараты на основе ¹⁵³Sm, ⁸⁹Sr, ³²P, ³³P, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ^{117m}Sn, ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y, ¹³¹I и др. Радионуклидная терапия оказывается эффективной в 60—80% случаев с вероятностью полного обезболивания 15—35%. Наилучшие результаты удается достичь при лечении костных метастазов рака молочной железы и простаты [40—44] (табл. 3).

В последние годы активно изучается эффективность радиофармпрепарата на основе альфа-излучателей и в первую очередь ²²³Ra-дихлорида при костных метастазах рака простаты. Так, результаты широко освещавшегося исследования ALSYMPCA свидетельствуют не только о значительном снижении риска костных осложнений и необходимости последующего использования дистанционной лучевой терапии в группе получавших радионуклидную терапию в сравнении с плацебо, но и о достоверном увеличении медианы общей выживаемости больных кастрационно-резистентным метастатическим раком простаты с 11,6 до 16 мес [50, 51]. Менее обнадеживающими выглядят результаты приме-

нения ²²³Ra при раке молочной железы, однако и здесь в отдельных случаях удавалось добиться стойкого обезболивающего эффекта [52, 53]. В связи с этим небезынтересными, но пока, скорее, умозрительными выглядят данные о возможной эффективности ²²³Ra при остеолитических метастазах и предположительном влиянии на дремлющие опухолевые клетки [54].

Продолжаются активные поиски соединений повышающих таргетность радионуклидов. Среди них радиофармпрепараты (и в том числе тераностические их пары) на основе бисфосфонатов, ингибиторов катепсина К и другие комплексы [55]. Из числа соединений, уже нашедших применение в клинической практике, следует в первую очередь упомянуть о радиолигандах простатоспецифического мембранного антигена: ¹³¹I-MIP-1095 и ¹⁷⁷Lu-PSMA. Основная задача этих радиофармпрепаратов — не столько купирование костного болевого синдрома, сколько воздействие на все опухолевые очаги и соответственно повышение выживаемости при диссеминированном обычно гормонорефрактерном раке простаты. Тем не менее попутно устойчивое обезболивание достигается при терапии данными радиолигандами в 35—84% случаев [56—58].

Суммируя полученные к настоящему времени данные, следует отметить, что ощутимый прогресс лекарственных и хирургических методов лечения в онкологии пока не привел к снижению потребности в лучевой терапии костных метастазов. Более того, развитие технологий лучевой терапии расширяет показания к ее применению в первую очередь в сторону заметно большей «радикальности» в случае олигометастатических поражений. При этом важнейшей задачей на пути ее совершенствования остается поиск оптимальных дозово-объемных соотношений при дистанционном облучении метастазов различной природы, локализации и структуры. В свою очередь расширение спектра эффективных радионуклидов и поиск новых опухолетропных носителей (или их комбинаций) являются центральными точками роста результативности таргетной радиолигандной терапии.

Можно предположить, что именно сочетание высокой степени индивидуализации таргетной радионуклидной терапии на основе тераностических пар и универсализма «неспецифического» высокодозного прецизионного дистанционного облучения может оказаться одним из самых перспективных направлений развития не только лучевой терапии костных метастазов, но и лучевой терапии в целом.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: Clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001; 27:165-176.
2. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20):6243-6249. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0931>
3. Schulman K, Kohles J. Economic burden of metastatic bone disease in the U.S. *Cancer.* 2007;109(11): 2334-2342. <https://doi.org/10.1002/cncr.22678>
4. Fidler I, Radinsky R. Genetic control of cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82:160-168.
5. Suva L, Griffin RJ, Makhoul I. Mechanisms of bone metastases of breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16:703-713. <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0012>
6. Suva L, Washam C, Nicholas R, Griffin R. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(4):208-218. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.227>
7. Casimiro S, Guise TA, Chirgwin J. The critical role of the bone microenvironment in cancer metastases. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;310:71-81. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.07.004>
8. Guise TA, Mohammad KS, Clines G, Stebbins EG, Wong DH, Higgins LS, Vessella R, Corey E, Padalecki S, Suva L, Chirgwin JM. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20, Pt 2):6213s-6216s. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1007>
9. Theriault RL, Theriault RL. Biology of bone metastases. *Cancer Control.* 2012;19(2):92-101. <https://doi.org/10.1177/107327481201900203>
10. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain.* 1997;69(1-2):1-18.
11. Urch C. The pathophysiology of cancer-induced bone pain: current understanding. *Palliat Med.* 2004;18(4):267-274. <https://doi.org/10.1191/0269216304pm887ra>
12. Chow R, Hoskin P, Hollenberg D, Lam M, Dennis K, Lutz S, Lam H, Mesci A, DeAngelis C, Chan S, Chow E. Efficacy of single fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2017;6(2):125-142. <https://doi.org/10.21037/apm.2016.12.04>
13. Hess G, Barlev A, Chung K, Hill JW, Fonseca E. Cost of palliative radiation to the bone for patients with bone metastases secondary to breast or prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2012;7:68. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-168>
14. Tiwana MS, Barnes M, Kiraly A, Olson RA. Utilization of palliative radiotherapy for bone metastases near end of life in a population-based cohort. *BMC Palliat Care.* 2016;15:2. <https://doi.org/10.1186/s12904-015-0072-5>
15. Медведев С.В., Ткачев С.И., Романов Д.С., Глебовская В.В., Тимошкина Е.В., Валиев А.К., Трофимова О.П., Буров Д.А., Сафронов Д.И., Федосеенко Д.И., Бычкова Н.М. Радиотерапия в лечении пациентов с синдромом компрессии спинного мозга. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017;4(6):46-49. Medvedev SV, Tkachev SI, Romanov DS, Glebovskaya VV, Timoshkina EV, Valiev AK, Trofimova OP, Burov DA, Safronov DI, Fedoseenko DI, Bychkova NM. Radiotherapy in the treatment of patients with spinal cord compression. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2017;4(6):46-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20176446-49>
16. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsoo M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol.* 2012;24(2):112-124. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.11.004>
17. Smith HS. Painful osseous metastases. *Pain Physician.* 2011;14:E373-E405. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-5820.2012.02.03>
18. Price P, Hoskins PJ, Easten D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol.* 1986;6(4):247-255.
19. Park HC, Seong J, An JH, Kim J, Kim UJ, Lee BW. Alteration of cancer pain-related signals by radiation: proteomic analysis in an animal model with cancer bone invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1523-1534. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.12.070>
20. Vit JP, Ohara PT, Tien DA, Fike JR, Eikmeier L, Beitz A, Wilcox GL, Jasmin L. The analgesic effect of low dose focal irradiation in a mouse model of bone cancer is associated with spinal changes in neuro-mediators of nociception. *Pain.* 2006;120(1):188-201. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.10.033>
21. Popovic M, den Hartogh M, Zhang L. Review of international patterns of practice for the treatment of painful bone metastases with palliative radiotherapy from 1993 to 2013. *Radiother Oncol.* 2014;111(1):11-17. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.01.015>
22. Meeuse JJ, van der Linden YM, van Tienhoven G, Gans RO, Leer JW, Reyners AK. Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life: results from the Dutch Bone Metastasis Study. *Cancer.* 2010;116(11):2716-2725. <https://doi.org/10.1002/cncr.25062>
23. Majumder D, Chatterjee D, Bandyopadhyay A, Mallick SK, Sarkar SK, Majumdar A. Single fraction versus multiple fraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases: a prospective study. *Indian J Palliat Care.* 2012;18(3):202-206. <https://doi.org/10.4103/0973-1075.105691>
24. Howell DD, James JL, Hartsell WF, Suntharalingam M, Machtay M, Suh JH, Demas WF, Sandler HM, Kachnic LA, Berk LB. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases - equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer.* 2013;119(4):888-896. <https://doi.org/10.1002/cncr.27616>
25. Gutiérrez Bayard L, Salas Buzón Mdel C, Angulo Paín E, de Ingunza Barón L. Radiation therapy for the management of painful bone metastases: Results from a randomized trial. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2014;19(6):405-411. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.04.009>
26. Abeer Hussien Anter. Single fraction versus multiple fraction radiotherapy for treatment of painful bone metastases: a prospective study; Mansoura experience. *Forum Clin Oncol.* 2015;6(2):8-13. <https://doi.org/10.1515/fco-2015-0007>
27. Hoskin P, Rojas A, Fidarova E, Jalali R, Mena Merino A, Poitevin A, Oucrif S, Abdelwahab S, Kochbati L, Plieskiene A, et al. IAEA randomised trial of optimal single dose radiotherapy in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol.* 2015;116(1):10-14. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.05.008>
28. Rutter CE, Yu JB, Wilson LD, Park HS. Assessment of national practice for palliative radiation therapy for bone metastases suggests marked underutilization of single-fraction regimens in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(3):548-555. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.10.045>
29. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, Wong R, Hahn C. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(1):4-12. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.08.001>

30. Chow R, Hoskin P, Chan S, Mesci A, Hollenberg D, Lam, DeAngelis C, Chow E. Efficacy of multiple fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2017;122(3):323-331. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.12.031>
31. Sheehan JP, Shaffrey CI, Schlesinger D, Williams BJ, Arlet V, Lerner J. Radiosurgery in the treatment of spinal metastases: tumor control, survival, and quality of life after helical tomotherapy. *Neurosurgery.* 2009;65(6):1052-1061. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000359315.20268.73>
32. Nikolajek K, Kufeld M, Muacevic A, Wowra B, Niyazi M, Ganswindt U. Spinal radiosurgery — efficacy and safety after prior conventional radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2011;6:173. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-173>
33. Ahmed KA, Stauder MC, Miller RC, Bauer HJ, Rose PS, Oliver KR, Brown PD, Brinkmann DH, Laack NN. Stereotactic body radiation therapy in spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):e803-e809. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.036>
34. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, Yang JN, Seleck U, Gning I, Liu P, Allen PK, Azeem SS, Brown PD, et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):395-402. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70384-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70384-9)
35. Jhaveri PM, Teh BS, Paulino AC, Blanco AI, Lo SS, Butler EB, Amato RJ. A dose-response relationship for time to bone pain resolution after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for renal cell carcinoma (RCC) bone metastases. *Acta Oncol.* 2012;51(5):5848. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.652741>
36. Napieralska A, Miszczyk L, Tukiendorf A, Stapór-Fudzińska M. The results of treatment of prostate cancer bone metastases after CyberKnife radiosurgery. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2014;16(3):339-349. <https://doi.org/10.5604/15093492.1112535>
37. Książniak-Baran D, Blamek S, Roch-Zniszczoł A, Stapór-Fudzińska M, Miszczyk L. Evaluation of efficacy and safety of robotic stereotactic body radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy for vertebral metastases. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(4):327-332. <https://doi.org/10.5114/wo.2015.53371>
38. Mantel F, Glatz S, Toussaint A, Flentje M, Guckenberger M. Long-term safety and efficacy of fractionated stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(12):1141-1148. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0706-1>
39. Erler 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>
40. Лиепе К., Крылов В.В., Кочетова Т.Ю. Радионуклидная терапия при метастазах в кости препаратами на основе Re-188. *Вопросы онкологии.* 2016;62(4):401-409. Liece K, Krylov VV, Kochetova TYu. Radionuclide therapy for bone metastases by drugs based on Re-188. *Voprosy onkologii.* 2016;62(4):401-409. (In Russ.).
41. Крылов В.В., Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я. Радионуклидная терапия при метастатических поражениях костей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2006;51(3):65-74. Krylov VV, Tsyb AF, Drozdovskii BYa. Radionuclide therapy for bone metastases. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'.* 2006;51(3):65-74. (In Russ.).
42. Каприн А.Д., Костин А.А., Леонтьев А.В., Лазутина Т.Н., Пылова И.В., Душаклова Л.В. Возможности системной радионуклидной терапии в паллиативном лечении больных с метастатическим поражением скелета. *Исследования и практика в медицине.* 2014;1(1):57-61. Kaprin AD, Kostin AA, Leont'ev AV, Lazutina TN, Pylova IV, Dushakova LV. Possibilities of systemic radionuclide therapy in palliative treatment of patients with metastatic bones disease. *Issledovaniya i praktika v meditsine.* 2014;1(1):57-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-57-61>
43. Zenda S, Nakagami Y, Toshima M, Arahira S, Kawashima M, Matsumoto Y, Kinoshita H, Satake M, Akimoto T. Strontium-89 (Sr-89) chloride in the treatment of various cancer patients with multiple bone metastases. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(4):739-743. <https://doi.org/10.1007/s10147-013-0597-7>
44. Handkiewicz-Junak D, Poepfel TD, Bodei L, Aktolun C, Ezziddin S, Giammarile F, Delgado-Bolton RC, Gabriel M. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(5):846-859. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3947-x>
45. Liece K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun.* 2007;28(8):623-630. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32825a6adc>
46. Ezziddin S, Sabet A, Heinemann F, Yong-Hing CJ, Ahmadzadehfar H, Guhlke S, Höller T, Willinek W, Boy C, Biersack HJ. Response and long-term control of bone metastases after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. *J Nucl Med.* 2011;52(8):1197-1203. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.090373>
47. Skóra T, Kowalska T, Zawłła K. Effectiveness of radioisotope therapy in bone metastases, based on personal experience. *Wspolczesna Onkol.* 2012;16(3):201-205. <https://doi.org/10.5114/wo.2012.29284>
48. Lange R, Overbeek F, de Klerk JM, Pasker-de Jong PC, van den Berk AM, Ter Heine R, Rodenburg CJ, Kooistra A, Hendrikse NH, Bloemendaal HJ. Treatment of painful bone metastases in prostate and breast cancer patients with the therapeutic radiopharmaceutical rhenium-188-HEDP. *Nuklearmedizin.* 2016;55(5):188-195. <https://doi.org/10.3413/Nukmed-0828-16-05>
49. Baba K, Kaida H, Hattori C, Muraki K, Kugiyama T, Fujita H, Ishibashi M. Tumoricidal effect and pain relief after concurrent therapy by strontium-89 chloride and zoledronic acid for bone metastases. *Hell J Nucl Med.* 2018;21(1):15-23.
50. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):738-746. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70183-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70183-4)
51. Saad F, Carles J, Gillissen S, Heidenreich A, Heinrich D, Gratt J, Lévy J, Miller K, Nilsson S, Petrenciuc O, et al. Radium-223 International Early Access Program Investigators. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1306-1316. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30173-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30173-5)
52. Coleman R, Aksnes AK, Naume B, Garcia C, Jerusalem G, Piccart M, Vobecky N, Thuresson M, Flamen P. A phase IIa, nonrandomized study of radium-223 dichloride in advanced breast cancer patients with bone-dominant disease. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(2):411-418. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2939-1>
53. Takalkar A, Paryani B, Adams S, Subbiah V. Radium-223 dichloride therapy in breast cancer with osseous metastases. *BMJ Case Rep.* 2015;2015. pii: bcr2015211152. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211152>
54. Zustovich F, Barsanti R. Targeted α Therapies for the treatment of bone metastases. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1). pii: E74. <https://doi.org/10.3390/ijms19010074>

55. Ogawa K, Ishizaki A. Well-designed bone-seeking radiolabeled compounds for diagnosis and therapy of bonemetastases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:676053. <https://doi.org/10.1155/2015/676053>
56. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, Stubbs JB, Mier W, Hadaschik B, Joyal J, Kopka K, Debus J, Babich JW, Haberkorn U. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(7):1280-1292. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2713-y>
57. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, Rauscher I, Scheidhauer K, Maurer T, Storz E, Janssen F, Schottelius M, Wester HJ, et al. Systemic radioligand therapy with (177)Lu labeled prostate specific membrane antigen ligand for imaging and therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *J Urol*. 2016;196(2):382-391. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.2969>
58. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, Iravani A, Kong G, Ravi Kumar A, Murphy DG, et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):825-833. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30198-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30198-0)

Поступила 19.01.19

Received 19.01.19

Принята в печать 20.02.19

Accepted 20.02.19