

Роль лучевой терапии у пациентов с костными метастазами

Моров О.В.

16.05.2024

Казань

Метастазы в кости

- 3-е место по частоте развития mts после печени и легких

Тип рака	Частота костных mts при постановке диагноза ЗНО
Рак легких	49%
Рак простаты	15%
Рак молочной железы	14%
Рак желудочно-кишечного тракта	7%
Рак почки	5%

Тип опухоли	Частота костных mts у пациентов с поздними стадиями заболевания (%)
Рак молочной железы	65–75
Рак предстательной железы	65–75
Рак легкого	30–40
Рак почки	40
Рак щитовидной железы	20–25
Рак мочевого пузыря	60
Меланома	14–45

Lo Bianco G. et al. Anesth Pain Med. 2022 Jun 21;12(3):e126333.
DiCaprio M.R. et al. Ann Jt. 2022 Jul 15;7:28.

Метастазы в кости

- Боль (75% пациентов)
- Нарушение подвижности
- Патологические переломы
- Компрессия спинного мозга
- Аплазия костного мозга
- Гиперкальциемия

Противоболевой эффект лучевой терапии

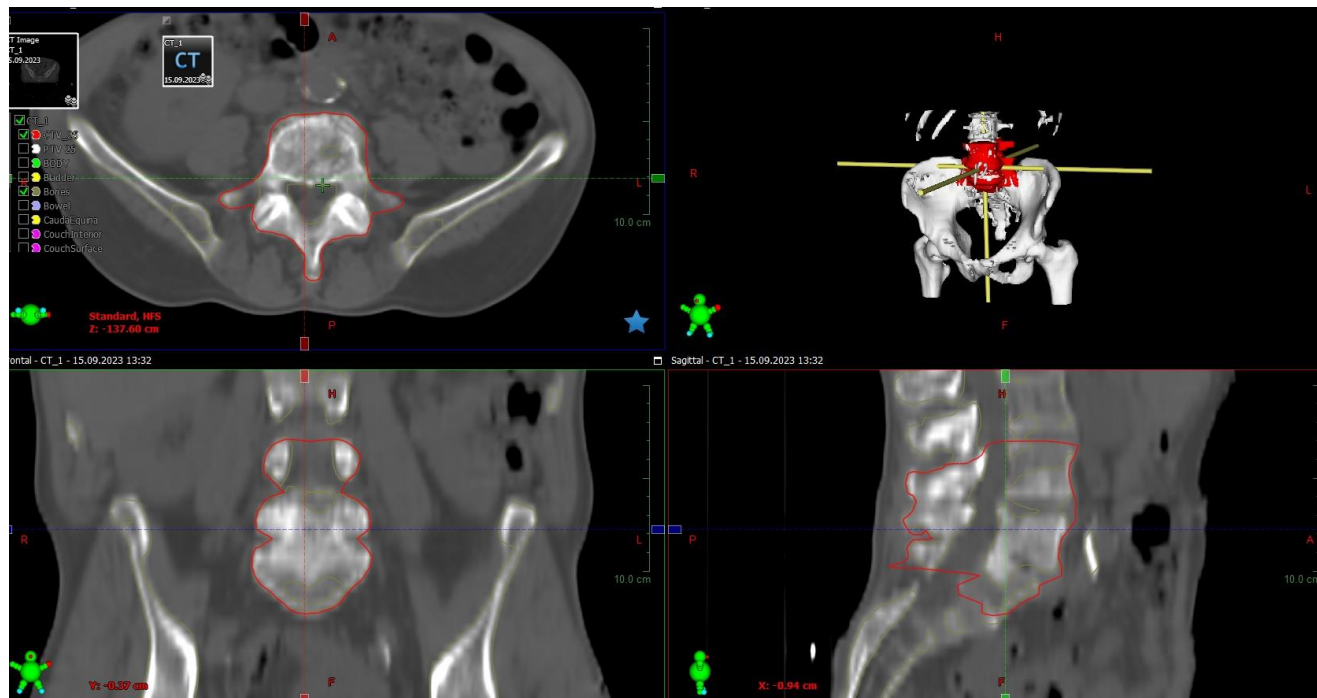
- 20-25% - полное купирование боли
- 40% - снижение интенсивности боли в два раза

Chow E et al. J Clin Oncol 2007;25:1423-36.

Imano N et al. Pain Int J Radiat Oncol Biol Phys 2023;S0360-3016(23)00099-8.

Режимы фракционирования дистанционной лучевой терапии

- 8Гр, 1 фракция
- 3Гр, 10 фракций, 30Гр
- 4Гр, 5-6 фракций, 20-24Гр
- 5Гр, 4-5 фракций, 20-25Гр



Короткий или длинный курс ДЛТ?

- RTOG 97-14: *Randomized Trial of Short- Versus Long-Course Radiotherapy for Palliation of Painful Bone Metastases*
- 66% - частота общих ответов через 3 месяца.

Фракционирование	8Гр, 1 фракция	3Гр, 10 фракций, 30Гр	p
n	455	443	
Частичный ответ	50%	48%	0,6
Полный ответ	15%	18%	
Острая токсичность 2-4 ст.	10%	17%	0,002
Повторное облучение	18%	9%	< 0,001

Выбор режима фракционирования и прогноз заболевания

- Система прогнозирования выживаемости пациентов с костными метастазами (Katagiri)

Предикторные факторы		Баллы
Первичная локализация опухоли		
Медленный рост	Гормоночувствительный рак молочной железы и предстательной железы, рак щитовидной железы, множественная миелома и злокачественная лимфома	0
Умеренный рост	Рак легких с таргетной терапией, гормоннезависимый рак молочной железы и простаты, почечно-клеточный рак, рак эндометрия и яичников, саркома и др.	2
Быстрый рост	Рак легких без таргетной терапии, колоректальный рак, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак пищевода, другие урологические виды рака, меланома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак желчного пузыря, рак шейки матки и рак неизвестного происхождения.	3
Висцеральные метастазы	узловые висцеральные или церебральные метастазы	1
	диссеминированные метастазы (плеврит, канцероматоз, лепто-менингеальные метастазы)	2
Лабораторные показатели	Ненормальные	1
	Критические	2
Статус ECOG	3 или 4	1
Предшествующая химиотерапия		1
Множественные костные поражения		1
Итого		10

Katagiri H et al. Cancer Med. 2014 Oct;3(5):1359-67.

Выбор режима фракционирования и прогноз заболевания

- Система прогнозирования выживаемости пациентов с костными метастазами (Katagiri)

Сумма баллов	Выживаемость		
	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
0–3	98%	91%	78%
4–6	74%	44%	28%
7–10	27%	6%	2%

Обострение болей

- ~40% пациентов
- частота не зависит от длительности курса ДЛТ
- Первые 1-10 дней после начала ЛТ
(в большинстве случаев первые 5 дней)
- Длительность в среднем 3 дня

Gomez-Iturriaga A. et al. BMC Palliat Care. 2015 Oct 1;14:48.

Hird A. et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Sep 1;75(1):193-7.

Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial

Edward Chow, Ralph M Meyer, Keyue Ding, Abdenour Nabid, Pierre Chabot, Philip Wong, Shahida Ahmed, Joda Kuk, A Rashid Dar, Aamer Mahmud, Alysa Fairchild, Carolyn F Wilson, Jackson S Y Wu, Kristopher Dennis, Michael Brundage, Carlo DeAngelis, Rebecca K S Wong

- 298 пациентов в костными метастазами:
 - 148 - дексаметазон 8 мг за час до сеанса ЛТ, затем 8 мг с 1 по 4 дни
 - 150 - плацебо
- Обострение болей:
 - 26% с дексаметазоном
 - 35% без дексаметазона

$p=0,05$

!!! не забывать про возможность гипергликемии

Повторное облучение

- Показания:
 - Отсутствие облегчения боли после первого облучения
 - Частичный ответ на первое облучение и те, у кого желателен лучший ответ
 - Рецидив боли после частичного или полного ответа на первое облучение
- - **68%** ответ на повторное облучение (снижение интенсивности боли)
- - 8Гр, 1 фракция
- - стереотаксическая радиотерапия
- наибольший эффект через 4 и более месяцев после первого облучения

Chiu N. et al. Ann Palliat Med. 2015 Oct;4(4):214-9.

Wong E. et al. Radiother Oncol. 2014 Jan;110(1):61-70.

Стереотаксическая радиотерапия

- SBRT - Stereotactic Body Radiation Therapy
- SABR - Stereotactic Ablative Radiotherapy
- Высокие дозы
- 1-5 сеансов
- IMRT (лучевая терапия с модуляцией интенсивности)
- IGRT (лучевая терапия под визуальным контролем)
- Использование дополнительных методов диагностики (МРТ, ПЭТ/КТ)

Более ресурсозатратно

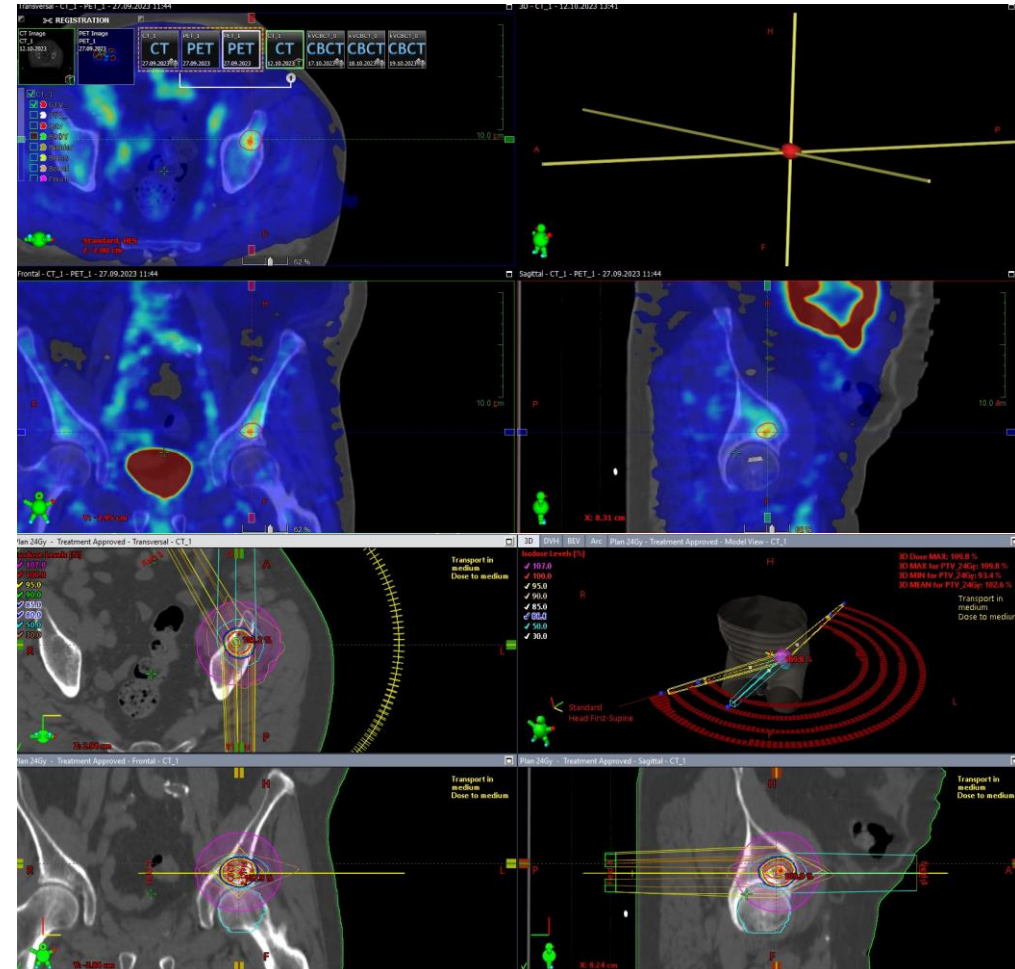
Болезненные костные метастазы: польза SBRT

систематические обзоры

Результаты исследований	Ito et al., 2022	Lee et al., 2022	Song et al., 2023	Wang et al., 2022
<i>Снижение интенсивности болей</i>				
Общий ответ через 1 месяц			нет разницы	
Полный ответ через 1 месяц			нет разницы	
Общий ответ через 3 месяца	нет разницы	нет разницы	✓	✓
Полный ответ через 3 месяца	✓	✓	✓	
Общий ответ через 6 месяцев	нет разницы	нет разницы	✓	нет разницы
Полный ответ через 6 месяцев				
<i>Неблагоприятные события</i>				
Обострение боли		×		
Частота переломов	нет разницы	нет разницы	нет разницы	нет разницы
Метсное прогрессирование		✓	нет разницы	
Качество жизни	нет разницы	нет разницы		

Стереотаксическая радиотерапия: когда и кому?

- Малый объем мишени
- Относительно большая предполагаемая продолжительность жизни
- Радиорезистентные опухоли
- Повторное облучение
- Олигометастатическое поражение



Лучевая терапия при отсутствии болевого синдрома

- 128 пациентов с > 5 метастазами (27% рак легкого, 24% рак молочной железы, 22% рак простаты)
- 178 костных метастазов высокого риска с как минимум 1 критерием:
 - *Размер костного метастаза ≥ 2 см*
 - *Поражение тазобедренного, плечевого суставов или крестцово-подвздошного сочленения*
 - *Поражение длинных костей 1/3-2/3 кортикального слоя в поперечнике*
 - *Поражение позвонков в области перехода одного отдела в другой (C7-Th1, Th12-L1, L5-S1) и/или задних отделов позвонков.*
- Оценка частоты «событий, связанных со скелетом» - skeletal related events
 - патологический перелом, компрессия спинного мозга, необходимость хирургического лечения или радиотерапии по поводу болей

Gillespie E.F. et al. J Clin Oncol. 2024 Jan 1;42(1):38-46.

Лучевая терапия при отсутствии болевого синдрома

Результаты (медиана наблюдения 2,5 года)

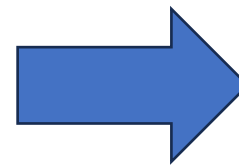
Показатели	С ДЛТ	Без ДЛТ	p
События, связанные со скелетом, в течение 1 года	1,6%	29%	< 0,001
Частота госпитализаций по поводу событий, связанных со скелетом	0%	4%	0,045
Медиана общей выживаемости	1,7 года	1 год	0,018

Метастазы в длинные кости. Риск перелома.

Система оценки риска перелома по Mirels

Баллы	Локализация mts	Тип метастаза	Размер поражения по ширине кости	Боль
1	Верхняя конечность	Бластический	<1/3	Слабая
2	Нижняя конечность	Смешанный	1/3 – 2/3	Умеренная
3	Около трохантера	Литический	>2/3	Сильная

- 8 баллов – 15% вероятность перелома
- ≥ 9 баллов – 33% вероятность перелома



Предпочтительно
хирургическое
лечение

Риск патологического перелома позвонка

Шкала SINS (Spine Instability Neoplastic Score)

Параметры	Баллы
Локализация поражения	
Соединение отделов (O-C2; C7-Th2; Th11-L1; L5-S1)	3
Подвижная часть (C3-6; L2-4)	2
Полужесткая часть (Th3-Th10)	1
Жесткая часть (S2-S5)	0
Механическая боль	
Есть	3
Нет (периодическая боль, но не механическая)	2
Боль отсутствует	1
Тип метастаза	
Литический	2
Смешанный	1
Бластический	0
Рентгенологическое положение позвоночника	
Подвывих/смещение	4
Деформация (кифоз/сколиоз)	2
Нормальное	0
Снижение высоты тела позвонка	
> 50%	3
< 50%	2
снижения высоты нет, но поражено > 50% тела	1
ничего из перечисленного	0
Вовлечение задне-боковых элементов позвонка	
Двустороннее	3
Одностороннее	1
Отсутствует	0

0-6 баллов – стабильность

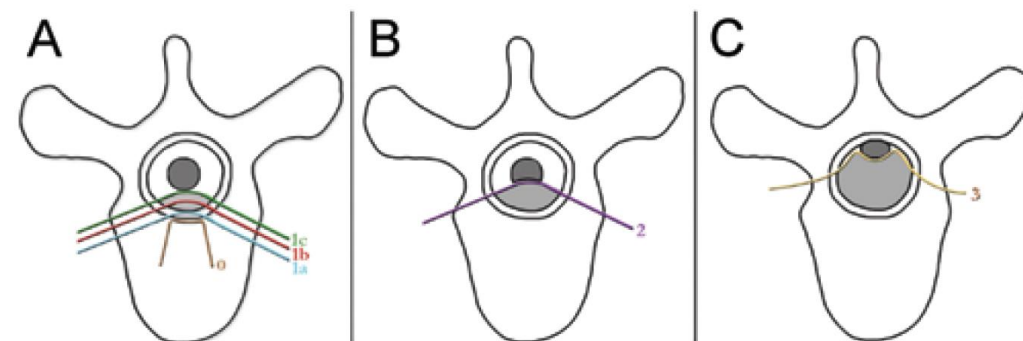
7-12 баллов – возможно
развитие нестабильности

13-18 баллов – нестабильность

≥ 7 баллов – требуется
консультация хирурга

Риск компрессии спинного мозга

- Шкала ESCC (epidural spinal cord compression)
 - 0 – только поражение кости
 - 1a – эпидуральное распространение без компрессии дурального мешка
 - 1b – деформация дурального мешка без опоры на спинной мозг
 - 1c – деформация дурального мешка с опорой на спинной мозг, но без компрессии спинного мозга
 - 2 – компрессия спинного мозга, но видна спинномозговая жидкость
 - 3 – компрессия спинного мозга, спинномозговая жидкость не визуализируется



показание к декомпрессии

Рак легкого: влияние EGFR, ALK мутаций

- Паллиативная ДЛТ костных mts
- Контрольные точки: общий и полный ответ на боль
- Режимы ДЛТ:
 - 1 фракция 8Гр
 - 5 фракций 20Гр

Мутации	n	Общий ответ	Полный ответ
EGFR-, ALK-	180	63%	20,5%
EGFR+	63	75%	35%
ALK+	9	78%	67%

Рак молочной железы: влияние подтипов опухоли

- 376 пациентов с костными mts
- 464 курса паллиативной ДЛТ
(в большинстве случаев 1 фракция 8Гр или 5 фракций 20Гр)
- 85% - общий ответ
- 25% - полный ответ
- Люминальный А против тройного негативного:
 - Общий ответ: 86% vs. 69%, p=0,021.
 - Полный ответ: 28,8% vs. 10%%, p=0,045.

Благодарю за внимание!