

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ВАЛИЕВ АСЛАН КАМРАДДИНОВИЧ

**МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ ПОЗВОНОЧНИКА.
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ,
ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ,
ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор
действительный член РАН

Алиев Мамед Багир Джавад оглы

МОСКВА – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1. Распространенность метастазов в позвоночник	13
1.2. Хирургическое лечение метастазов в позвоночник	17
1.3. Прогностические шкалы оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов для выбора метода лечения метастазов в позвоночник	23
Глава 2. Материал и методы исследования	60
2.1. Методы обследования пациентов с метастазами в позвоночник ...	64
2.2. Методы лечения пациентов с метастазами в позвоночник	65
2.2.1. Хирургическое лечение	66
2.2.2. Лучевая терапия	71
2.2.3. Химиотерапия	71
2.3. Статистическая обработка материала исследования.....	71
Глава 3. Результаты диагностического обследования и оценки прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник.....	77
3.1. Оценка данных анамнеза пациентов с метастазами в позвоночник	77
3.2. Результаты диагностического обследования пациентов с метастазами в позвоночник	80
3.3. Оценка прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник	88
Глава 4. Результаты лечения пациентов с метастазами в позвоночник	96
4.1. Хирургическое лечение метастазов в позвоночник	105
4.1.1. Открытое хирургическое лечение метастазов в позвоночник ...	105
4.1.2. Чрескожная вертебропластика	114
4.2. Лучевая терапия метастазов в позвоночник	118
4.3. Химиотерапия метастазов в позвоночник.....	118
Глава 5. Выбор и обсуждение прогностических факторов ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник	119
5.1. Факторы, характеризующие онкологический статус пациента до хирургического лечения метастазов в позвоночник	122

5.2. Факторы, характеризующие распространенность метастатического поражения до хирургического лечения метастазов в позвоночник	133
5.3. Факторы, характеризующие пол, возраст, общий, неврологический и болевой статусы пациентов до хирургического лечения метастазов в позвоночник	135
5.4. Статистический анализ выбранных прогностических факторов продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник	138
Глава 6. Разработка и обсуждение прогностической модели оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник	153
6.1. Прогностический критерий на основе троичной логики	156
6.2. Результаты расчетов прогностической модели оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник	160
6.3. Проверка расчетов прогностической модели оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник	167
6.4. Сравнение прогноза продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник по шкалам Tomita, Tokuhashi, Bauer и шкале, разработанной в данном исследовании.....	172
6.5. Примеры составления прогноза продолжительности жизни пациентов по шкале, разработанной в данном исследовании, и рекомендации по лечению метастазов в позвоночник в зависимости от прогноза	178
Глава 7. Заключение.....	185
Выводы	205
Практические рекомендации	208
Список сокращений	208
Список литературы	210
Приложение 1 Визуальная аналоговая шкала боли (VAS).....	228

Приложение 2 Шкала оценки боли Watkins.....	229
Приложение 3 Шкала Karnofsky (Karnofsky performance status)	230
Приложение 4 Классификация повреждений спинного мозга по шкале Frankel	231
Приложение 5 Прогностическая шкала Tomita	232
Приложение 6 Прогностическая шкала Tokuhashi	233
Приложение 7 Прогностическая шкала Bauer	234
Приложение 8 Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ	235

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время метастатическое поражение позвоночника является актуальной проблемой онкологии. Появление новых противоопухолевых препаратов и внедрение в хирургическую практику расширенных оперативных вмешательств, позволяющих радикально удалить злокачественное новообразование, значительно увеличили продолжительность жизни онкологических больных. Многие стали доживать до диссеминации опухоли в позвоночник. Поэтому встала проблема не только своевременной диагностики таких метастазов, но и разработки оптимальной тактики их лечения с учетом ожидаемой продолжительности жизни [1, 35].

До середины 1990-х годов многие пациенты с метастазами в позвоночник были прикованы к постели. Основным методом лечения была лучевая терапия, которую проводили в основном с анальгезирующей целью. В редких случаях выполняли декомпрессивные операции задним доступом. С течением времени постепенно начали использовать комбинированное лечение метастазов в позвоночник, включающее лучевую терапию и хирургическое вмешательство. Однако невысокий уровень операционной техники, отсутствие современных стабилизирующих систем и аппаратов для лучевой терапии не позволили значительно улучшить результаты лечения как в монорежиме, так и в комбинации этих методов. Эффективность комбинированного подхода была невысокой, около 35%, при этом у 25% пациентов наблюдалось усугубление неврологического дефицита [35].

К началу 2000-х годов эффективность хирургического лечения метастазов в позвоночник постепенно достигла уже 85%, а лучевой терапии – 64% [76]. Хирургический метод постепенно начал выходить на первый план. Развитие хирургических технологий, эффективного анестезиологического пособия и современных стабилизирующих систем позволили значительно расширить арсенал оперативного лечения. В настоящее время он варьирует от малоинвазивных вмешательств, позволяющих выполнить декомпрессию и стабилизацию через мини-доступ, до обширных радикальных операций

в объеме тотальной спондилэктомии. Так как радикальное удаление метастатической опухоли считается успехом в лечении больного, то в ряде случаев сейчас уже проводят многоуровневые спондилэктомии с радикальным удалением метастатической опухоли en bloc.

Одновременно с ростом хирургической активности и накоплением клинического материала появилась потребность в оценке ожидаемой продолжительности жизни больных для определения адекватного объема лечения метастазов в позвоночник, так как любая операция при диссеминированном опухолевом процессе, по сути, является симптоматической и выполняется для купирования боли и неврологического дефицита. При этом расширенные хирургические вмешательства не увеличивают продолжительность жизни, а могут только сократить ее за счет осложнений, существенно ухудшив качество оставшейся жизни.

Поиски оптимального решения этой проблемы привели к созданию первых прогностических шкал, которые по замыслу авторов должны ответить на вопрос, кого и в каком объеме нужно оперировать в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни.

Наиболее широкое применение получили прогностические шкалы Tomita, Tokuhashi и Bayer. Многие специалисты во всем мире считают их основополагающими и сравнивают с ними вновь разработанные шкалы.

Однако в настоящее время большинство существующих прогностических шкал можно считать недостоверными для определения ожидаемой продолжительности жизни, так как они не учитывают разновидности отдельных нозологических форм опухоли.

Последние достижения комплексного изучения морфологических, молекулярно-генетических и иммунологических свойств опухолей, влияющих на ее рост и метастатическую активность, и создание современных лекарственных препаратов способствовали пересмотру прогноза ряда заболеваний. Так, аденокарцинома легкого перешла из группы неблагоприятного прогноза в группу умеренного прогноза, тройной негативный рак молочной железы перешел в

группу умеренного прогноза, в то время как гормоноположительный рак молочной железы остался в группе благоприятного прогноза.

Накопленные в последние годы знания значительно расширили возможности лечения онкологических пациентов и одновременно «усложнили» определение их прогноза. Теперь на первое место в оценке ожидаемой продолжительности жизни выходит онкологический статус, который зависит от морфологической формы первичной опухоли, степени ее диссеминации, чувствительности к химио-лучевому воздействию и определяет продолжительность жизни после лечения метастазов в позвоночник [2, 7].

Выбор оптимального объема хирургического лечения является сложной задачей и базируется на тонком балансе между ожидаемой продолжительностью жизни онкологического больного, возможным риском и конечным результатом операции [32]. Это сложная мультидисциплинарная проблема на стыке онкологии, ортопедии, нейрохирургии и неврологии. Однако единых стандартов хирургического лечения метастазов в позвоночник до сих пор нет. Необходимы дополнительные исследования.

По мере накопления опыта многие специалисты предлагали свои варианты решения этой проблемы. Они касались в основном разработки прогностических шкал, основанных на ожидаемой продолжительности жизни и показаниях к хирургическому лечению. Надеемся, что данное исследование также внесет свою лепту в повышение эффективности лечения метастазов в позвоночник благодаря созданию универсальной прогностической шкалы и разработке алгоритма рационального обследования и лечения больных с метастазами в позвоночник.

Цель исследования

Разработать универсальную шкалу прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник для определения адекватной персонализированной тактики лечения.

Задачи исследования

1. Провести анализ выживаемости пациентов после лечения метастазов в позвоночник и определить факторы, повлиявшие на продолжительность жизни.
2. Сравнить эффективность разработанной в данном исследовании универсальной шкалы прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник и наиболее распространенных прогностических шкал Tomita, Tokuhashi и Bauer.
3. Оценить объем использованных в данном исследовании видов хирургического лечения метастазов в позвоночник и сравнить его с рекомендациями шкал Tomita, Tokuhashi и Bauer.
4. Обосновать тактику выбора лечения метастазов в позвоночник в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни пациентов и разработать показания к различным видам хирургического вмешательства в объеме, необходимом для улучшения качества жизни больных.
5. Разработать оптимальный алгоритм диагностики и лечения метастазов в позвоночник на основе вновь созданной универсальной шкалы прогноза продолжительности жизни пациентов.

Научная новизна

1. На базе большого клинического материала впервые создана электронная универсальная прогностическая шкала оценки ожидаемой продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник. Общая точность ее прогнозов составляет 86,5% и более чем 1,3 раза превышает аналогичный показатель шкал Tomita (62,7%) и Bauer (58,9%) и в 1,2 раза – шкалы Tokuhashi (71,5%).
2. В разработанную в данном исследовании шкалу впервые введены следующие предикторы:
 - новый общий прогностический фактор «вариант выявления заболевания»,

- специфические прогностические факторы продолжительности жизни больных раком молочной железы, раком почки и раком легкого, отражающие особенности данных нозологических форм опухоли.

3. В зависимости от ожидаемой продолжительности жизни пациентов, оцененной по универсальной прогностической шкале, созданной в результате данного исследования, определен объем хирургического лечения и конкретизированы показания к его проведению.

4. На основании анализа большого клинического материала и многолетнего клинического опыта лечения разработан алгоритм тактики ведения больных с метастазами в позвоночник, включающий рациональный план персонализированного обследования с использованием современного диагностического оборудования и выбор объема хирургического лечения метастазов в позвоночник в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни больных.

Теоретическая и практическая значимость

1. В результате сравнительного исследования большого клинического материала получены новые сведения об эффективности хирургического лечения метастазов в позвоночник.

2. Проведен анализ и сравнение эффективности распространенных в клинической практике шкал прогноза продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник.

3. Разработана математическая модель универсальной прогностической шкалы индивидуальной оценки ожидаемой продолжительности жизни больных после лечения метастазов в позвоночник на основе факторов, характеризующих онкологический статус пациента и его клиническое состояние до начала лечения.

4. На основании факторов прогноза сформулированы показания к выбору объема лечения метастазов в позвоночник в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни больного.

5. Разработан алгоритм рациональной персонифицированной тактики ведения пациентов с метастазами в позвоночник.

6. Использование разработанных в данном исследовании электронной универсальной *прогностической шкалы* индивидуальной оценки ожидаемой продолжительности жизни больных и *алгоритма* диагностики и лечения метастазов в позвоночник позволяют:

- сократить сроки обследования пациентов за счет рационального использования современных диагностических технологий,
- индивидуально оптимизировать объем хирургического лечения метастазов в позвоночник, исходя из ожидаемой продолжительности жизни больного.

7. Получено СВИДЕТЕЛЬСТВО о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021667190 «Программное обеспечение для определения продолжительности жизни больных с метастатическим поражением позвоночника после хирургического лечения». Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ – 26 октября 2021 г. (Приложение 8).

8. Разработанные в данном исследовании универсальная электронная прогностическая шкала оценки продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник и алгоритм персонифицированной тактики ведения больных с метастазами в позвоночник апробирована на базе отделения вертебральной хирургии отдела общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Хирургическое лечение метастазов в позвоночник демонстрирует высокую клиническую эффективность в виде быстрого купирования болевого синдрома и максимально возможного регресса неврологического дефицита за счет декомпрессии невралных структур и создания стабильности в позвоночно-двигательном сегменте, пораженных метастазами.

2. Разработанная в данном исследовании электронная универсальная прогностическая шкала является современным и эффективным инструментом персонализированной оценки ожидаемой продолжительности жизни больного с метастазами в позвоночник по прогностическим факторам, отражающим онкологический статус и клиническое состояние пациента. Общая точность прогнозов составляет 86,5%.

3. Использование разработанной в данном исследовании прогностической шкалы позволяет определить объем хирургического лечения метастазов

в позвоночник в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни пациента.

4. Разработанные в данном исследовании электронная универсальная прогностическая шкала и алгоритм персонализированной тактики ведения больных с метастазами в позвоночник позволяют уменьшить сроки обследования и оптимизировать лечение пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Большой объем клинического материала, использование современных методов оценки эффективности лечения и статистического анализа данных исследования позволяют считать полученные результаты достоверными.

По теме диссертации опубликовано 49 научных работ, в том числе 17 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Основные положения научной работы представлены на научных конференциях в России и за рубежом.

Получено СВИДЕТЕЛЬСТВО о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021667190 «Программное обеспечение для определения продолжительности жизни больных с метастатическим поражением позвоночника после хирургического лечения». Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ – 26 октября 2021 г. (Приложение 8).

Разработанные в данном исследовании универсальная электронная прогностическая шкала оценки продолжительности жизни пациентов

с метастазами в позвоночник и алгоритм персонифицированной тактики ведения больных с метастазами в позвоночник апробирована на базе отделения вертебральной хирургии отдела общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 04 декабря 2020 года на совместной научной конференции отдела общей онкологии, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №17, онкологического дневного стационара (химиотерапевтического и онкологического лечения), онкологического отделения хирургических методов лечения №13, онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Появление современных диагностических технологий, новых противоопухолевых препаратов и внедрение в хирургическую практику расширенных оперативных вмешательств, позволяющих радикально удалить злокачественное новообразование, значительно увеличили продолжительность жизни онкологических больных. Это привело к росту количества пациентов, доживающих до диссеминации опухоли в позвоночник. В связи с этим в последние годы существенно возросла актуальность своевременной диагностики метастазов в позвоночник и их своевременного лечения в адекватном объеме [1, 35, 67, 125].

В настоящее время среди больных опухолями позвоночника преобладают пациенты со множественными метастазами. Ввиду значительной распространенности первичной опухоли и короткой ожидаемой продолжительности жизни большинству из них проводят только симптоматическое лечение, включающее прием анальгетиков, кортикостероидов и лучевую терапию [35, 76]. Оперативные вмешательства, особенно в радикальном объеме, выполняют редко.

Хирургическое лечение метастазов в позвоночник представляет собой сложную мультидисциплинарную проблему на стыке онкологии, ортопедии, нейрохирургии и неврологии. При разработке тактики хирургического вмешательства необходимо учитывать не только неврологический и ортопедический статусы пациента, но и его онкологический статус, который зависит от нозологической формы первичной опухоли, степени ее диссеминации, чувствительности к химиолучевому лечению и определяет продолжительность жизни после лечения метастазов в позвоночник [2, 7, 125].

1.1. Распространенность метастазов в позвоночник

По данным литературы, во второй половине прошедшего столетия метастазы в позвоночник диагностировали у 5-10% больных злокачественными опухолями [18, 147]. В 1986 г. зарегистрировано около 930 000 пациентов с

онкологическими заболеваниями, у половины из них выявлено метастатическое поражение костей [124]. Проведенные исследования показали, что частота метастатических опухолей скелета в 25-40 раз превышает аналогичный показатель первичных костных новообразований [41, 159].

В настоящее время метастазы в кости выявляют у 70-80% онкологических больных. В основном это пациенты среднего и старшего возраста, соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [41]. У большинства диагностируют множественные метастазы в позвоночник, кости таза, метафизы длинных трубчатых костей. Среди клинических проявлений следует отметить [41]:

- болевой синдром (50-90%),
- патологические переломы (5-40%),
- гиперкальцемию (10-20%),
- компрессионный синдром (10%),
- супрессию костного мозга (10%).

По данным аутопсии, представленным в таблице 1.1.1, метастазы в кости выявляют в среднем у 70% больных раком молочной и предстательной желез, 40% – раком щитовидной железы и более чем у 30% больных раком легкого и почки [36].

Таблица 1.1.1 - Данные аутопсии о частоте поражения костей при различных нозологических формах первичной опухоли

Нозологическая форма опухоли	Средняя частота (%)	Разброс частоты (%)
Рак молочной железы	73	47-85
Рак предстательной железы	68	33-85
Рак щитовидной железы	42	28-60
Рак легкого	36	30-55
Рак почки	35	33-40

Рак толстой кишки	11	8-13
Рак пищевода	6	5-7

Проведенные исследования показали, что метастазы в позвоночник составляют до 50% всех метастазов в кости и встречаются у 30-60% онкологических больных, у 10-20% из них развивается компрессионный синдром [8, 63, 111, 120, 156]. В 95% случаев он обусловлен эпидуральными метастатическими опухолями, исходящими из тела позвонка, в 4-5% – интрадуральными и менее чем в 1% – интрамедуллярными образованиями [111, 120].

Клинические симптомы компрессии спинного мозга в большинстве случаев проявляются на грудном уровне, далее по частоте следуют шейный и поясничный отделы. Такое распределение обусловлено наибольшим количеством грудных позвонков и максимальной узостью позвоночного канала на этом уровне [26].

В исследовании Padalkar с соавт. [104] частота метастатического поражения шейного отдела позвоночника составила 16,7%, грудного – 55%, груднопоясничного – 11,8% и поясничного – 5,7%.

У некоторых пациентов метастазы в позвоночник не имеют клинических проявлений и обнаруживаются только при аутопсии, поэтому истинную частоту поражения выявить сложно.

Основными источниками 80% метастазов в позвоночник являются рак молочной железы, предстательной железы и легкого. Поражение позвоночника также часто диагностируют у больных раком почки и щитовидной железы [4, 6, 20].

В 2018 г. Wright с соавт. [155] опубликовали аналитический обзор эпидемиологии, видов и результатов хирургического лечения метастазов в позвоночник у 2148 пациентов, оперированных в 1991-2016 гг. в 22 клиниках Великобритании, континентальной Европы, США и стран Азии. Исследование,

выполненное под эгидой международной группы по изучению опухолей позвоночника (Global Spinal Tumor Study Group), показало, что средний возраст больных на момент диагностики метастазов во всех регионах был примерно одинаковым и составил в Великобритании 61,6 года, в Европе – 62 года, в Азии – 60 лет и в США – 58 лет. Во всех регионах среди пациентов незначительно преобладали мужчины: в Великобритании их частота составила 54,9%, в Европе – 57%, в Азии – 60,4%, в северной Америке – 59,7%.

В странах Азии метастазы в позвоночник диагностировали преимущественно у больных раком толстой кишки, печени и легкого. В остальных регионах – в основном у больных раком молочной железы, предстательной железы и меланомой. Так, клиниках Азии:

- частота метастазов рака печени составила 13%; в то время как в других регионах – менее 5%;
- частота метастазов рака легкого – соответственно 28% и 10-16%;
- частота метастазов рака молочной железы – 6% и 14-21%;
- частота метастазов меланомы – 3% и 6,8%, соответственно [155].

Сравнении данных по 4 регионам выявило значительно более низкую частоту метастазов рака предстательной железы в Азии (5%) и северной Америке (7%) по сравнению с континентальной Европой (16%) и Великобританией (18%). Метастазы сарком чаще диагностировали в Великобритании (3%) и северной Америке (5%) по сравнению со странами Азии (2%) и Европы (1%). Уровень заболеваемости лимфомой, раком почки и метастазов из невыявленного первичного очага был примерно одинаковыми во всех 4 регионах.

Авторы [155] отметили, что во всех 4 регионах использовали аналогичные виды хирургического лечения, которые с годами существенно не менялись. Общая 1-летняя выживаемость пациентов после хирургических вмешательств по поводу метастазов в позвоночник составила 53%, 2-летняя – 31% и 5-летняя – 10%. У пациентов, оперированных в 2011-2016 гг., выживаемость была выше, что связано с прогрессом лекарственного лечения опухолей,

совершенствованием показаний к хирургическому лечению и проведением операций на более ранних сроках болезни.

1.2. Хирургическое лечение метастазов в позвоночник

В настоящее время проблема выбора оптимального метода лечения метастазов в позвоночник является одной из наиболее сложных и открытых для обсуждения. Существуют абсолютные показания к хирургическому вмешательству. Это обусловленные опухолевым поражением [3]:

- нестабильность позвоночного сегмента,
- деструктивная деформация позвоночного столба,
- нарастающий неврологический дефицит в виде глубокого пареза или парезии,
- болевой синдром, не купируемый другими методами.

Максимально быстрая декомпрессия и стабилизация пораженного опухолью сегмента позвоночника возможны только хирургическим путем. Однако оперативное вмешательство нередко сопровождается длительным восстановительным периодом и высокой частотой осложнений, достигающей 30-40%. Серьезные осложнения могут существенно удлинить послеоперационный период, отодвинуть начало адьювантного лечения и увеличить смертность [13, 27, 57, 160]. Поэтому выбор золотого стандарта, позволяющего быстро и эффективно улучшить качество жизни больных без сокращения ее продолжительности и свести к минимуму возможные осложнения, остается сложным и в настоящее время. Решению данной проблемы посвящен ряд исследований [13, 27, 57, 61, 98, 102, 137, 139, 160 и др.].

Углубляясь в историю, следует отметить, что еще в прошедшем столетии высокая частота осложнений оперативных вмешательств заставила врачей искать альтернативные методы лечения. Findlay с соавт. [43] проанализировали работы, опубликованные до 1960 г., и показали, что после лечения метастазов в позвоночник у 35% больных восстановилась способность самостоятельно

передвигаться, однако у 20-25% наблюдалось усиление неврологического дефицита.

Уже в середине прошлого века большинство специалистов понимали, что комбинированное лечение метастазов в позвоночник имеет преимущества перед лучевой терапией и самостоятельным хирургическим вмешательством. Однако невысокий уровень операционной техники, отсутствие современных стабилизирующих систем и аппаратов для лучевой терапии не позволили значительно улучшить результаты лечения как в монорежиме, так и в комбинации этих методов.

Одной из предпосылок к развитию комбинированного лечения метастазов в позвоночник послужила работа Cully и соавт. [38], опубликованная в 1977 г. Исследование включало 12478 больных раком молочной железы, у 2467 из которых выявлены метастазы в позвоночник, в связи с чем 1735 пациенток без признаков неврологического дефицита получили лучевую терапию. Из 44 больных с клиническими проявлениями компрессии спинного мозга, подтвержденной миелографией, 18 проведена лучевая терапия, 26 – декомпрессивная ламинэктомия. Статистически значимых различий результатов лучевого и хирургического лечения получено не было. Состояние 6 пациенток ухудшилось в течение 2 месяцев после облучения. Двоим из них проведено хирургическое вмешательство, после которого у одной наблюдался регресс неврологической симптоматики, у второй развилась нижняя параплегия. По мнению авторов, в некоторых случаях облучение метастазов в позвоночник, как метод самостоятельного лечения, уступает комбинации ламинэктомии и лучевой терапии. Кроме того, больные раком молочной железы, получившие лучевую терапию по поводу метастатического поражения позвоночника, должны находиться под наблюдением нейрохирургов.

В 1978 г. Gilbert с соавт. [53] одними из первых сообщили о более высокой эффективности комбинированного лечения метастазов в позвоночник. Исследование включало 235 больных, разделенных на 2 группы. Пациенты первой группы получили только лучевую терапию, пациенты второй группы –

комбинацию лучевой терапии с хирургической декомпрессией. Положительным результатом считали сохранение или восстановление возможности самостоятельно передвигаться. Максимальный эффект отмечен у больных с радиочувствительными опухолями без признаков неврологического дефицита.

Во второй половине прошедшего столетия быстрому развитию спинальной хирургии способствовала разработка различных стабилизирующих систем, позволивших расширить спектр хирургических вмешательств [78].

До начала 1980-х годов декомпрессивная ламинэктомия была практически единственным вариантом хирургического лечения метастазов в позвоночник. Однако проведенные в то время когортные исследования [22, 43, 53, 92, 127, 160] не выявили ее преимуществ перед лучевой терапией и свидетельствовали о высокой частоте осложнений, в частности, послеоперационной нестабильности в позвоночно-двигательном сегменте. Поэтому лучевая терапия долгое время оставалась основным эффективным и безопасным методом лечения.

В 1980-х годах хирурги начали использовать различные доступы для прямой декомпрессии и максимально возможного удаления опухоли позвоночника, что в ряде случаев улучшило клинические результаты лечения [43, 55, 123]. Так, в 1984 г. Findlay с соавт. [43] впервые сообщили о высокой эффективности вентральных доступов для циркулярной декомпрессии невральных структур и одномоментной стабилизации пораженных сегментов позвоночника.

Однако лучевое воздействие все еще оставалось основным методом лечения опухолей позвоночника ввиду более удобного применения и меньшего количества осложнений. В связи с этим особого внимания заслуживает работа Klimo с соавт. [77], которые провели сравнительный мета-анализ результатов 24-х исследований хирургического лечения и 4-х исследований лучевой терапии метастазов в позвоночник. Учитывали только работы, оценивающие степень активности пациентов до и после лечения, возраст, пол, нозологическую форму первичной опухоли и степень распространения метастатического поражения в

позвоночнике. Эффективность хирургического лечения 999 пациентов составила 85%, эффективность лучевой терапии 543 больных – 64%. Несмотря на большое количество оцениваемых факторов, различия результатов были статистически достоверны. Эффективность лечения зависела от неврологического и общесоматического статусов, нозологической формы первичной опухоли и степени ее диссеминации. Результаты исследования способствовали более частому применению хирургического метода в качестве основного лечения метастазов в позвоночник, а лучевая терапия выходила на первый план только при невозможности оперативного вмешательства.

Однако ведущая роль хирургического лечения требовала разработки четких показаний, совершенствования операционной техники и создания современных стабилизирующих систем, что и произошло в последние 20 лет.

В настоящее время отработаны необходимые хирургические технологии, позволяющие выполнить максимальную декомпрессию невралгических структур со стабилизацией пораженного сегмента позвоночника и активизировать пациентов в достаточно короткие сроки.

Однозначным показанием к хирургическому лечению являются [77]:

- радиорезистентные опухоли,
- выраженная нестабильность в позвоночно-двигательном сегменте,
- компрессия невралгических структур за счет ретропульсии фрагмента тела позвонка в позвоночный канал,
- болевой синдром, не купируемый консервативными методами,
- рецидив опухолевого роста в позвонке после лучевой терапии.

Показания к лучевой терапии метастазов в позвоночник включают [77]:

- радиочувствительные опухоли (лимфома, миелома, немелкоклеточный рак легкого, семинома яичка, нейробластома, саркома Юинга),
- ожидаемую продолжительность жизни менее 3-4 мес.,
- наличие противопоказаний к хирургическому вмешательству,
- длительность неврологического дефицита более 24-48 часов,

- многоуровневое поражение позвоночника.

По данным Loblaw с соавт. [88], лечение 60,2% впервые выявленных метастазов в позвоночник начинается с лучевой терапии. В работе Klímo с соавт. [77] данный показатель составил 36%. По мнению авторов, крен в сторону лучевой терапии связан с тем, что назначить ее проще и быстрее, чем подготовить пациента к оперативному лечению. Кроме того, у многих больных неврологический дефицит обусловлен мягкотканым компонентом опухоли, а не костным фрагментом тела позвонка, который можно удалить только хирургическим путем. Важно и то, что эффективность лучевой терапии доказана временем, а большинство исследований хирургического лечения метастазов в позвоночник имеют лишь третий класс доказательной достоверности.

Однако лучевая терапия имеет и свои минусы:

- ее эффективность напрямую зависит от степени радиочувствительности опухоли;
- данный вид лечения абсолютно бесполезен при компрессии невралжных структур костным отломком тела позвонка, а также при выраженной осевой деформации.

Поэтому вопрос выбора оптимального метода лечения метастазов в позвоночник до сих пор остается открытым.

По данным мета-анализа, проведенного Klímo с соавт. [77], частота восстановления активности пациентов после операции в 1,3 раза выше аналогичного показателя лучевой терапии. Общий суммарный положительный результат в анализируемых авторами исследованиях хирургического лечения составил 85%, в работах по лучевой терапии – только 64%, восстановление степени активности соответственно 58% и 26%. Последний показатель оценивали по соотношению количества активных (способных самостоятельно передвигаться) больных до и после лечения. Более высокая эффективность хирургического лечения подтверждена также уменьшением болевого синдрома у 90% больных и восстановлением функции тазовых органов у 66%. В то время как после лучевой терапии аналогичные показатели составили только 70% и 26%,

соответственно. Средний уровень однолетней выживаемости после хирургического лечения также был выше и достиг 41% против 24% после лучевого воздействия. По мнению Klimos соавт. [77], такие различия обусловлены во многом не видом лечения, а нозологическими формами первичной опухоли. Авторы отметили, что после лучевой терапии рецидивы опухоли возникали реже, однако, в связи с неэффективностью облучения 1,6% больных потребовалось оперативное вмешательство. Объективная сравнительная оценка частоты осложнений проведенного лечения вызывала трудности ввиду большого разнообразия данных, включенных в мета-анализ, и превалирования пациентов, получивших лучевую терапию, так как в то время она считалась первой линией лечения. При этом авторы сообщают, что ни у кого не было ранних радиационных осложнений и лучевой миелопатии. После хирургического лечения частота 30-дневной смертности составила 6,3%.

Как правило, мета-анализ проводится для сравнения примерно однородных групп пациентов и видов лечения, а полученные результаты обезличиваются. При этом качество работы первично ограничено достоверностью литературных данных, включенных в анализ. Klimo с соавт. [77] опубликовали свою работу в 2005 г. и отметили значительные трудности, связанные с разнородностью групп пациентов и различными методами лечения. Однако большинство мета-анализов, проведенных до них, базировались на данных рандомизированных исследований с меньшей достоверностью с точки зрения доказательной медицины [153].

В то время лучевая терапия считалась первой линией лечения метастазов в позвоночник, однако даже сейчас многопрофильные консилиумы часто склоняются в ее сторону, и часть пациентов, которым показано хирургическое вмешательство, на первом этапе получают лучевое воздействие.

Несмотря на то, что результаты хирургического лечения метастазов в позвоночник превзошли показатели лучевой терапии, в то время еще не было достоверных критериев, однозначно определяющих показания к тому или иному методу лечения. Поэтому накопленный клинический опыт и постоянный анализ результатов лечения метастазов в позвоночник явились предпосылкой для

разработки алгоритмов принятия решений о тактике и объеме хирургического вмешательства, в частности, для создания прогностических шкал, позволяющих оценить ожидаемую продолжительность жизни больных после планируемого лечения.

1.3. Прогностические шкалы оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов для выбора метода лечения метастазов в позвоночник

Одним из сложных вопросов лечения метастазов в позвоночник является выбор оптимального метода хирургического вмешательства. Он базируется на тонком балансе между ожидаемой продолжительностью жизни пациента, возможным риском и конечным результатом операции [32]. По мере накопления опыта многие специалисты предлагали свои варианты решения данного вопроса. Все они касаются разработки алгоритма действий и прогностических шкал, основанных на ожидаемой продолжительности жизни и показаниях к хирургическому лечению.

Одна из первых классификаций, предложенная К. Harrington [56] в 1986 г., оценивает показания к хирургическому лечению по степени нестабильности позвоночника. На основе ретроспективного анализа данных 61 больного с метастазами в позвоночник выделены следующие факторы, уменьшающие продолжительность жизни:

- метастазы в висцеральные органы;
- рецидив после лучевой терапии;
- многоуровневое хирургическое вмешательство;
- локализация метастаза в шейном отделе позвоночника.

К. Harrington [56] предложил простую 5-балльную систему оценки по степени нестабильности позвоночного сегмента, пораженного метастазом, и выраженности неврологического дефицита. В то время уровень оперативной техники был невысоким, оперировали только больных с механической нестабильностью, методом выбора лечения метастазов в позвоночник оставалась лучевая терапия.

Классификация Harrington не получила широкого клинического применения, поэтому пионерами в данной области считаются японские ученые К. Tomita и Y. Tokuhashi. Разработанные ими в 1990-х годах прогностические шкалы широко используются в клинической практике и в настоящее время.

К. Tomita [139] изучил большое количество факторов и на основании статистически обоснованного уровня достоверности прогноза у больных с метастазами в позвоночник выделил три основных:

- степень злокачественности первичной опухоли,
- количество метастазов в висцеральные органы,
- количество метастазов в кости, включая позвоночник.

Основное значение автор придавал первому признаку, максимально коррелирующему с продолжительностью жизни больных, и отмечал более высокую прогностическую ценность диссеминации в висцеральные органы по сравнению с метастазами в кости.

Прогностическая шкала Tomita, представленная в таблице 1.3.1, базируется на ретроспективном анализе 67 больных с метастазами в позвоночник, получивших лечение в 1993-1996 гг. У 43 (83%) из 52 пациентов, которым провели хирургические вмешательства, локальный контроль сохранялся в течение 80% жизни.

Шкала Tomita позволяет индивидуально определить объем хирургического лечения по сумме баллов, соответствующих трем вышеперечисленным группам признаков. Так, широкая или краевая резекция (тотальная спондилэктомия) показана больным, набравшим 2-3 балла, их ожидаемая продолжительность жизни составляет 60 и более месяцев. При 4-5 баллах методом выбора может быть так называемая внутриопухолевая резекция или кюретаж опухоли; ожидаемая продолжительность жизни колеблется от 36 до 59 мес. Паллиативное хирургическое лечение в объеме декомпрессии спинного мозга с последующей стабилизацией показано пациентам, набравшим 6-7 баллов, ожидаемая продолжительность жизни у них составляет 24-35 мес. При сумме 8, 9 и 10 баллов хирургическое лечение не показано, проводится симптоматическая терапия

(чрескожная стабилизация, чрескожная кифо– вертебропластика, лучевая терапия), ожидаемая продолжительность жизни – 12 и менее месяцев (Таблица 1.3.1).

Таблица 1.3.1 - Прогностическая шкала Tomita

Прогностические факторы				Баллы	Ожидаемая продолжительность жизни	Объем хирургического лечения
	Рост первичной опухоли	Метастазы в висцеральные органы*	Метастазы в кости**			
1	Медленный		Солидарные	2	≥60 мес.	Широкая или краевая резекция (тотальная спондилэктомия)
				3		
				4	36-59 мес.	Краевая или внутриопухолевая резекция
				5		
2	Быстрый	Курабельные	Множественные	6	24-35 мес.	Паллиативные операции
				7		
3	Молниеносный	Некурабельные		8	≤12 мес.	Симптоматическое лечение
				9		
				1		
				0		
* - нет метастазов в висцеральные органы - 0 баллов						
** - метастазы в кости, включая позвоночник						

Оценивая шкалу Tomita, многие специалисты [17, 74, 86, 100, 105, 142] подчеркивают высокую достоверность прогноза жизни пациентов и простоту

применения, благодаря чему шкала получила широкое распространение в клинической практике и используется как самостоятельно, так и в комбинации со шкалой Tokuhashi [11, 134]. Многие клиницисты отдают предпочтение шкале Tomita, так как ее основополагающим прогностическим фактором является степень злокачественности первичной опухоли [105, 86, 94].

Прогностическая шкала Tokuhashi [135], представленная в таблице 1.3.2, также имеет широкое применение. Она учитывает уже шесть факторов с оценкой от 0 до 15 баллов. Следует отметить, что на первом этапе исследования авторы провели однофакторный анализ и не выявили ни одного признака, достоверно влияющего на выживаемость больных. Статистические значимые различия появились только при многофакторном анализе и позволили объединить 6 параметров в прогностическую шкалу. Это оценка общего состояния больного по шкале Karnofsky, количество метастазов в кости, позвоночник и висцеральные органы, нозологическая форма первичной опухоли и степень выраженности неврологического дефицита по шкале Frankel. Основным прогностическим фактором признана нозологическая форма первичной опухоли, поэтому ей присвоено максимальное количество баллов.

В тех случаях, когда суммарная оценка состояния пациента по шкале Tokuhashi:

- менее 8 баллов, ожидаемая продолжительность жизни не превышает 6 мес.,
- 9-11 баллов – от 6 до 12 мес.,
- 12-15 баллов – больше 1 года

Таблица 1.3.2 - Прогностическая шкала Tokuhashi

1. Общее состояние больного		Баллы
Тяжелое	Индекс Karnofsky 10-40%	0
Средней степени тяжести	Индекс Karnofsky 50-70%	1

Удовлетворительное	Индекс Karnofsky 80-100%	2
2. Количество метастазов в кости		
Множественные	≥ 3	0
Единичные	1-2	1
Нет	0	2
3. Количество метастазов в позвоночник		
Множественные	≥ 3	0
Единичные	1-2	1
Нет	0	2
4. Метастазы в висцеральные органы		
Невозможно удаление (множественные)		0
Возможно удаление (единичные)		1
Нет		2
5. Нозологическая форма первичной опухоли		
Рак легкого, желудка, пищевода, мочевого пузыря		0
Остеосаркома, рак поджелудочной железы, желчного пузыря		1
Другие, метастазы из НПО*		2
Рак молочной железы, матки		3
Рак прямой кишки		4
Рак щитовидно железы, предстательной железы, почки		5
Карциноидные опухоли		5

6. Неврологический дефицит		
Нижняя параплегия	Шкала Frankel A,B	0
Парапарез	Шкала Frankel C,D	1
Нет дефицита	Шкала Frankel E	2
* - НПО – невыявленный первичный очаг		

Таким образом, важна совокупность всех 6 значимых признаков, так как, использование каждого по отдельности даст существенную разницу выживаемости и не может служить прогнозом. Например, если опираться только на неврологическую форму первичной опухоли без учета степени ее диссеминации, статуса пациента и других факторов, то полученные результаты не могут считаться статистически значимыми.

В более поздних публикациях Tokuhashi с соавт. [136] на основании большего клинического материала подтвердили 6 статистически значимых признаков, которые вошли в прогностическую шкалу. Интересно отметить, что авторы выделили параплегию как прогностический признак, в то время как другие исследователи [42, 128] не нашли четкой корреляции между неврологическим дефицитом и продолжительностью жизни. Кроме того, Enkaoua с соавт. [42] показали, что прогноз пациентов с метастазами в позвоночник из невыявленного первичного очага хуже, чем у больных с верифицированными первичными опухолями.

Оценки прогностической ценности шкалы Tokuhashi неоднозначны [12]. По данным различных исследований, они варьируют от 51% до 88% [49, 59, 60, 90, 108, 130], что не позволяет считать шкалу Tokuhashi оптимальным прогностическим инструментом.

Однако Zeng с соавт. [161] показали высокую прогностическую достоверность шкалы Tokuhashi ($r=0,833$; $p < 0,001$), сравнив фактическую и

ожидаемую продолжительность жизни 447 пациентов, оперированных по поводу метастазов в позвоночник.

В исследовании Park с соавт. [106], средняя общая выживаемость больных, набравших по шкале Tokuhashi 9-11 баллов, достигла 15 мес. и статистически значимо превысила показатель тех, кто набрал 0-8 баллов. Их выживаемость составила только 9 мес. ($p < 0,01$). Аналогичную зависимость отметили и корейские ученые Vanek с соавт. [145].

Zou с соавт. [163] сообщают о высокой эффективности и достоверности шкалы Tokuhashi у больных с короткой продолжительностью жизни, в то время как прогноз по шкале Tomita в их исследовании чаще совпадал у долго живущих пациентов. Однако в последующем группа Zoccali [162] изучила результаты 10 работ по анализу прогностической ценности шкалы Tokuhashi, опубликованных в 2007-2013 гг., и пришла к противоположному выводу о большей достоверности шкалы у больных с благоприятным прогнозом жизни, превышающим 1 год.

В работе Grainger с соавт. [54] ожидаемая и фактическая продолжительность жизни по шкалам Tokuhashi и Tomita совпали у половины больных в группах благоприятного, умеренного и неблагоприятного прогнозов ($p < 0,05$). Однако авторы считают, что шкала Tomita менее чувствительна у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

По данным групп Tan [131] и Amelot [10], использование шкалы Tokuhashi у больных миеломой и диссеминированным раком легкого имеет небольшую значимость. В то же время Ulmar с соавт. [143] показали, что у больных диссеминированным раком почки результаты прогностической шкалы Tokuhashi статистически более достоверны, чем шкалы Tomita.

Padalkar с соавт. [104] провели многофакторный анализ данных 102 больных с метастазами в позвоночник. В их исследовании достоверность оценки продолжительности жизни по шкале Tomita выше, чем по шкале Tokuhashi. Факторами, максимально влияющими на продолжительность жизни пациентов, были общее состояние больного, оцененное по шкале Karnofsky ($p = 0,0001$),

наличие висцеральных метастазов ($p=0,0002$) и количество внепозвоночных костных метастазов ($p=0,0058$). Авторы считают, что обе шкалы пригодны для определения прогноза жизни пациентов, однако рекомендуют шкалу Tomita, как более достоверную и простую в применении.

Cassidy с соавт. [28] провели сравнительный анализ результатов прогностических шкал Tomita и Tokuhashi путем ступенчатой логистической регрессии для трех- и шестимесячной выживаемости и показали, что шкала Tomita более достоверна, чем шкала Tokuhashi. Хотя исследования, выполненные ранее, свидетельствовали о более высокой прогностической эффективности шкалы Tokuhashi. Возможно, это связано с тем, что в шкалу Tokuhashi включены факторы, не оказывающие существенного влияния на выживаемость, такие как наличие нижней параплегии и количество метастазов в позвоночник [103]. Cassidy с соавт. [28] проанализировали все шесть прогностических признаков шкалы Tokuhashi и пришли к выводу, что только три из них значимо влияют на выживаемость. Эти общее состояние больного, оцененное по шкале Karnofski, количество метастазов в висцеральные органы и экстраспинальных метастазов в кости.

В модифицированной шкале Tokuhashi фактор «нозологическая форма первичной опухоли» имеет пять градаций, однако такое деление не подтвердило своей прогностической значимости ($p=0,9131$) в отличие от варианта оригинальной шкалы, в которой представлено три градации ($p=0,027$).

Еще одной распространенной сегодня прогностической шкалой является шкала Bauer (Таблица 1.3.3), разработанная в 1995 г. на основании результатов лечения 241 больного злокачественными опухолями с метастазами в кости конечностей ($n=153$) и позвоночник ($n=88$) [19]. Предложенная авторами тактика лечения зависит от полученной суммы баллов:

- 0-1 балл – консервативная терапия,
- 2 балла – паллиативное хирургическое лечение,
- 3-4 балла – радикальное хирургическое лечение.

Таблица 1.3.3 - Прогностическая шкала Bauer

Баллы	Благоприятный фактор прогноза
1	Нет висцеральных метастазов
1	Морфологические формы опухоли, исключая рак легкого
1	Первичный очаг: рак молочной железы, рак почки, остеодеструктивный процесс при лимфоме, множественной миеломе
1	Солидарный костный метастаз

Leithner с соавт. [86] сравнили шкалы Tomita и Bauer и показали, что для прогноза продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник статистически значимы три основных признака: нозологическая форма первичной опухоли, наличие метастазов в кости и висцеральные органы. В модифицированной шкале Bauer, дополненной наличием патологического перелома, этот признак имеет статистическую значимость у больных с переломами длинных трубчатых костей. Leithner с соавт. [86] считают, что достоверность шкалы Bauer выше, чем шкалы Tomita, поэтому ее можно использовать в клинической практике для определения ожидаемой продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник.

Опираясь на прогностическую ценность шкал Tokuhashi, Tomita и Bayer, Balain с соавт. [17] разработали Oswestry Spinal Risk Index (OSRI) – Освестровскую шкалу оценки спинального риска и опубликовали ее 2013 г. Авторы сопоставили прогноз 199 больных с метастазами в позвоночник по шкалам Tokuhashi, Tomita и Bayer и с помощью методов регрессии Кокса и коэффициентов конкордантности Nagelkerke's и Harrell's выделили наиболее значимые прогностические признаки, объединив их в новой шкале OSRI (Таблица 1.3.4), которая имеет примерно такую же конкордантность, как и три вышеуказанные основополагающие шкалы, но гораздо более высокий коэффициент детерминации. Как утверждают авторы, индекс OSRI является

удобным клиническим инструментом и позволяет достоверно определять прогноз жизни пациентов с метастазами в позвоночник.

Таблица 1.3.4 - Освестровская Шкала оценки спинального риска (Oswestry Spinal Risk Index)

Характеристика	Описание	Баллы
Нозологическая форма первичной опухоли		
Медленный рост	Рак молочной железы, щитовидной железы, миелома, гемангиома, эндотелиома, неходжкинская лимфома	1
Умеренный рост	Рак почки, матки, слюнной железы, гортаноглотки, саркома, метастатическая тимома	2
Быстрый рост	Рак желудка, толстой кишки, печени, сигмовидной кишки, прямой кишки, поджелудочной железы, меланома, метастазы из НПО	4
Очень быстрый	Легкое	5
Общее состояние по шкале Karnofsky		
Хорошее	80-100%	0
Умеренное	50-70%	1
Плохое	10-40%	2
Индекс OSRI = оценка нозологической формы опухоли + оценка общего состояния		

В отличие от вышеперечисленных шкал прогностическая шкала Van der Linden [144] не нашла широкого клинического применения. Она опубликована в 2005 г. и включает 3 критерия: оценку соматического статуса (индекс Karnofsky),

локализацию первичной опухоли (молочная железа, предстательная железа, легкое, другие локализации) и наличие висцеральных метастазов (Таблица 1.3.5).

В 2014 г. группа Van der Linden [24] представила результаты ретроспективного анализа данных 1043 больных с метастазами в позвоночник, указав на прогностическую значимость нозологической формы первичной опухоли, индекса Karnofsky, наличия висцеральных метастазов и метастазов в головной мозг. Авторы считают, что в дальнейшем им следует уточнить и классифицировать фактор «нозологическая форма первичной опухоли», так как современные лекарственные препараты значительно изменяют выживаемость пациентов с различными морфологическими подтипами опухоли, например, больных раком молочной железы с различным рецепторным статусом.

Анализируя прогностическую шкалу Van der Linden [144], Kataoka с соавт. [73] отметили, что при ее разработке авторы опирались только на данные пациентов с метастазами в позвоночник без неврологического дефицита, поэтому оценка прогноза больных с неврологическими проявлениями компрессии будет не достоверной.

Таблица 1.3.5 - Прогностическая шкала Van der Linden

Прогностический фактор	Баллы
Соматический статус по шкале Karnofsky	
80-100	2
50-70	1
20-40	0
Локализация первичной опухоли	
Молочная железа	3
Предстательная железа	2
Легкое	1
Другие	0
Висцеральные метастазы	

Висцеральные метастазы	
Да	1
Нет	0
Количество баллов	
Группа А	0-3
Группа В	4-5
Группа С	6
Группа А - медиана выживаемости 3 мес.	
Группа В - медиана выживаемости 9 мес.	
Группа С - медиана выживаемости 18,7 мес.	

Прогностическая шкала Katagiri [71] также не нашла широкого клинического применения (Таблица 1.3.6).

Таблица 1.3.6 - Прогностическая шкала Katagiri

		Количество баллов
Первичная опухоль	Быстрый рост (рак желудка, легкого, гепатоцеллюлярный)	3
	Медленный рост (рак молочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, множественная миелома, лимфома)	0
	Умеренный рост (саркомы и другие виды опухолей)	2
Висцеральные и церебральные метастазы		2
Общее состояние (по шкале ECOG 3-4)		1
Химиотерапия в анамнезе		1
Множественные метастазы в кости		1

Шкала базируется на результатах многофакторного анализа данных 350 больных, оперированных по поводу метастазов в позвоночник и включает 5 прогностических факторов, определяющих продолжительность жизни пациентов. Это нозологическая форма первичной опухоли, общее состояние больного по шкале ECOG, наличие церебральных и висцеральных метастазов, проведение химиотерапии в анамнезе и наличие множественных метастазов в кости. Прогноз определяли по сумме баллов всех пяти факторов:

- при 6 и более баллах продолжительность жизни составила 6 мес. у 31% больных и 12 мес. у 11%,
- при 0-1-2 баллах – 6 мес. у 98% больных и 12 мес. у 89%.

По мнению авторов, данную шкалу можно использовать для определения оптимального метода лечения у пациентов с патологическими переломами позвонков и эпидуральной компрессией невралгических структур [71].

Определенный интерес представляет шкала прогноза амбулаторного статуса больных после лучевой терапии метастазов в позвоночник, опубликованная Rades с соавт. [117] в 2008 г. и учитывающая в качестве предикторов:

- нозологическую форму первичной опухоли,
- продолжительность периода от диагностики опухоли до выявления метастазов в позвоночник,
- наличие висцеральных метастазов,
- амбулаторный статус и
- длительность неврологического дефицита до начала лучевой терапии.

Шкала разработана на основе многофакторного анализа данных 2096 больных и применяется в основном у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом в виде параплегии.

Прогностические шкалы Tomita, Tokuhashi, Bauer, Katagiri, Rades, Van der Linden и OSRI базируются на различных группах факторов, однако ни одна из них не отвечает всем требованиям прогноза многочисленных нозологических и морфологических форм первичной опухоли.

Многие исследователи [73, 116, 129, 157] считают, что основные прогностические факторы, определяющие ожидаемую продолжительность жизни пациентов с метастазами в позвоночник, связаны с биологическими особенностями первичной опухоли и её чувствительностью к лечению. Так, Катаока с соавт. [73] проанализировали результаты лечения 143 пациентов с метастазами в позвоночник и выделили 11 прогностических факторов: пол и возраст больных, их общее состояние по шкале ECOG, степень неврологического дефицита по шкале Frankel, наличие болевого синдрома, характер роста первичной опухоли, наличие метастазов в жизненно важных органах, факт проведения химиотерапии, продолжительность периода до выявления метастазов в позвоночник, наличие множественных метастазов в позвоночник и другие кости (Таблица 1.3.7).

Таблица 1.3.7 - Факторы, выделенные Катаока с соавторами как определяющие прогноз жизни пациентов с метастазами в позвоночник

Прогностический фактор		Количество больных
1. Пол		
	Мужской	91
	Женский	52
2. Возраст		
	> 60 лет	54
	< 60 лет	89
3. Общее состояние по шкале ECOG		
	0 – 2 балла	99
	3 – 4 балла	44
4. Неврологический дефицит по шкале Frankel		
	A,B,C	47
	D,E	96

5. Болевой синдром		
	Есть	104
	Нет	39
6. Нозологическая форма первичной опухоли		
	Медленный рост: рак молочной железы, предстательной железы, щитовидной железы	39
	Умеренный рост: саркома и др.	49
	Быстрый рост: рак легкого, мочевого пузыря, печени, желудка, толстой кишки	55
7. Метастазы в жизненно важные органы		
	Да	23
	Нет	120
8. Химиотерапия в анамнезе		
	Да	75
	Нет	68
9. Продолжительность периода до выявления метастазов в позвоночник		
	>12 мес.	58
	<12 мес.	85
10. Множественные метастазы в позвоночник		
	Да	85
	Нет	58
11. Множественные экстраспинальные костные метастазы		
	Да	31
	Нет	112

По результатам однофакторного анализа на выживаемость пациентов с метастазами в позвоночник статистически значимо повлияли:

- нозологическая форма первичной опухоли ($p=0,04$),

- наличие метастазов в жизненно важных органах ($p=0,0038$),
- продолжительность периода до выявления метастазов в позвоночник ($p=0,0014$)
- наличие болевого синдрома в спине ($p=0,04$).

При многофакторном анализе статистически значимыми были:

- нозологическая форма первичной опухоли ($p<0,001$),
- наличие метастазов в жизненно важных органах ($p=0,005$),
- продолжительность периода до выявления метастазов в позвоночник ($p=0,028$),
- наличие экстраспинальных костных метастазов ($p=0,017$).

Таким образом, Kataoka с соавт. [73] выделили 4 последних фактора как достоверные признаки прогноза продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник. Следует отметить, что авторы не выявили прогностической значимости таких факторов, включенных в шкалу Tokuhashi, как общее состояние больного, степень неврологического дефицита и количество метастазов в позвоночник. Об этом сообщили и другие исследователи [86, 116].

Многие клиницисты считают метастазы в жизненно важные органы одним из основных предикторов продолжительности жизни больных [19, 71, 96, 116, 139, 157]. Так, в работе Yamashita с соавт. [157] прогностическая значимость висцеральных метастазов рака молочной железы была выше, чем множественных метастазов в кости.

Наряду с метастазами в жизненно важные органы и нозологической формой первичной опухоли специалисты отмечают и важное прогностическое значение продолжительности периода от выявления первичной опухоли до диагностики метастазов в позвоночник. Как правило, он короче у более злокачественных опухолей и соответствует неблагоприятному прогнозу жизни [58, 71, 91, 158].

North с соавт. [102] оценили влияние на продолжительность жизни больных с метастазами в позвоночник 9 факторов: нозологической формы опухоли, пола и возраста пациентов, их пред- и послеоперационного статуса по шкале Karnofsky,

наличия нарушений функции тазовых органов, факта проведения лучевой терапии, метода хирургического вмешательства и количества уровней компрессии невральных структур. Прогностическую значимость имели только 4 фактора:

- хирургическое вмешательство на двух и более уровнях,
- наличие рецидива после лучевой терапии позвонка, пораженного метастазом,
- нозологическая форма первичной опухоли (кроме рака молочной железы),
- локализация метастаза на шейном уровне позвоночника.

Hirabayashi с соавт. [61] выделили 2 значимых прогностических фактора, влияющих на продолжительность жизни больных с метастазами в позвоночник:

- нозологическую форму первичной опухоли,
- общий послеоперационный статус пациента.

По данным Arrigo с соавт. [13], прогностическую значимость имеют:

- нозологическая форма первичной опухоли,
- степень ее радиочувствительности,
- предоперационный статус больного.

Moop с соавт. [98] считают основными прогностическими факторами

- статус больного по шкале ECOG,
- статус по шкале Tomita.

Следует отметить, что во многих опубликованных работах проанализированы небольшие группы больных с определенной нозологической формой опухоли. Крупные исследования, включающие более 100 пациентов, начали проводить в основном только в 2000-х годах. Среди них необходимо выделить работу Soon Bum Yang с соавт. [126], опубликованную в 2012 г. Авторы включили в исследование 217 больных с метастазами в позвоночник, оперированных в 2001-2009 гг. в Korea Cancer Center Hospital. Проанализированные признаки и показатели их статистической значимости,

полученные в результате однофакторного анализа, приведены в таблице 1.3.8, из которой видно, что прогностическую значимость имели нозологическая форма первичной опухоли, пол больных, их предоперационный соматический статус, оцененный по шкале Tomita, и общий амбулаторный статус до и после операции. При многофакторном анализе достоверность продемонстрировали только пред- и послеоперационный амбулаторный статусы. Все остальные факторы оказались статистически незначимыми.

Обсуждая результаты своей работы, Soom Bum Yang с соавт. [126] подчеркивают важную роль хирургического метода в лечении метастазов в позвоночник, однако считают, что его влияние на продолжительность жизни больных остается пока не изученным. К настоящему времени на эту тему опубликовано уж несколько работ, но ни одна из них не дает однозначного ответа на этот вопрос [27, 57, 160].

Особого внимания заслуживает алгоритм принятия решений по тактике ведения пациентов с метастазами в позвоночник, разработанный Gasbarrini с соавт. [50] и представленный на рисунке 1.3.1. В его основу положена логическая последовательность результатов обследования 182 больных, из которых 170 получили хирургическое лечение метастазов в позвоночник, 3 – лучевую терапию. Общее состояние остальных 9 пациентов не позволило провести оперативное вмешательство. Авторы подчеркивают, что основную роль в определении тактики лечения метастазов в позвоночник сыграли нозологическая форма первичной опухоли, степень ее диссеминации и чувствительность к лечению, а также степень выраженности неврологического дефицита.

Таблица 1.3.8 - Прогностические факторы, выделенные Soom Bum Yang с соавторами

Прогностические факторы	Кол-во больных	Средняя выживаемость (мес)	Доверительный интервал	р (при однофакторном анализе)
Пол				0,003
Мужской	128	5,0	3,6-6,4	
Женский	89	8,0	5,5-10,5	
Возраст				0,067
Меньше 55 лет	98	5,0	3,9-6,1	
Больше 56 лет	119	7,0	4,7-9,3	
Нозологическая форма первичной опухоли				< 0,001
Рак молочной железы, щитовидной железы, предстательной железы	50	12,0	2,8-21,2	
Рак мочевого пузыря, шейки матки, яичников, почки, языка, меланома, остеосаркома, липосаркома опухоли назофарингеальной локализации	47	6,0	3,3-8,7	
Рак желудка, пищевода, легкого, колоректальный, гепатоцеллюлярный холангиокарцинома, метастазы из невыявленного первичного очага	120	5,0	3,9-6,1	

Уровень поражения позвоночника				0,725
Шейный	32	4,0	0-10,6	
Грудной	100	6,0	4,7-7,3	
Поясничный	65	8,0	5,1-10,9	
Лучевая терапия				0,470
Предоперационная	53	5,0	3,4-6,6	
После операции	104	7,0	4,8-9,2	
Не проводилась	60	5,0	3,8-6,2	
Метод и объем хирургического лечения				0,129
Задняя декомпрессия без стабилизации	48	5,0	2,7-7,3	
Задняя декомпрессия со стабилизацией	40	9,0	6,5-11,5	
Корпорэктомия передней стабилизацией	с 74	5,0	4,1-5,9	
Корпорэктомия задней стабилизацией	с 55	7,0	4,9-9,1	
Предоперационный статус пациента (по шкале Tomita)				<0,001
Благоприятный (1-5 бал. по Tomita)	80	10,0	7,1-12,9	
Неблагоприятный (6-10 бал. по Tomita)	137	5,0	4,1-5,9	
Предоперационный амбулаторный статус				0,004
Ходит	64	7,0	4,8-9,2	
Лежачий	153	3,0	1,6-4,4	
Послеоперационный амбулаторный статус				<0,001
Ходит	179	8,0	6,3-9,7	
Лежачий	38	1,0	0,5-1,5	

Продолжение таблицы 1.3.8.

Количество позвонков, пораженных метастазами				0,211
Солитарное	106	7,0	4,5-9,5	
Множественное	111	5,0	3,4-6,6	
Период от выявления первичной опухоли до диагностики метастазов в позвоночник				0,845
< 21 мес.	148	5,0	3,3-6,7	
> 21 мес.	69	7,0	4,8-9,2	
Осложнения хирургического лечения				0,581
Были	46	4,0	2,0-6,0	
Нет	171	7,0	5,7-8,3	

Алгоритм построен по необычной схеме. В нем нет суммы баллов, которую нужно набрать для определения прогноза заболевания, и предусмотрено использование только тех прогностических признаков, которые необходимы в каждом конкретном случае. Так, пациенты в тяжелом соматическом состоянии не могут быть кандидатами для хирургического лечения, поэтому им не проводят весь спектр анализов, предусмотренных алгоритмом.

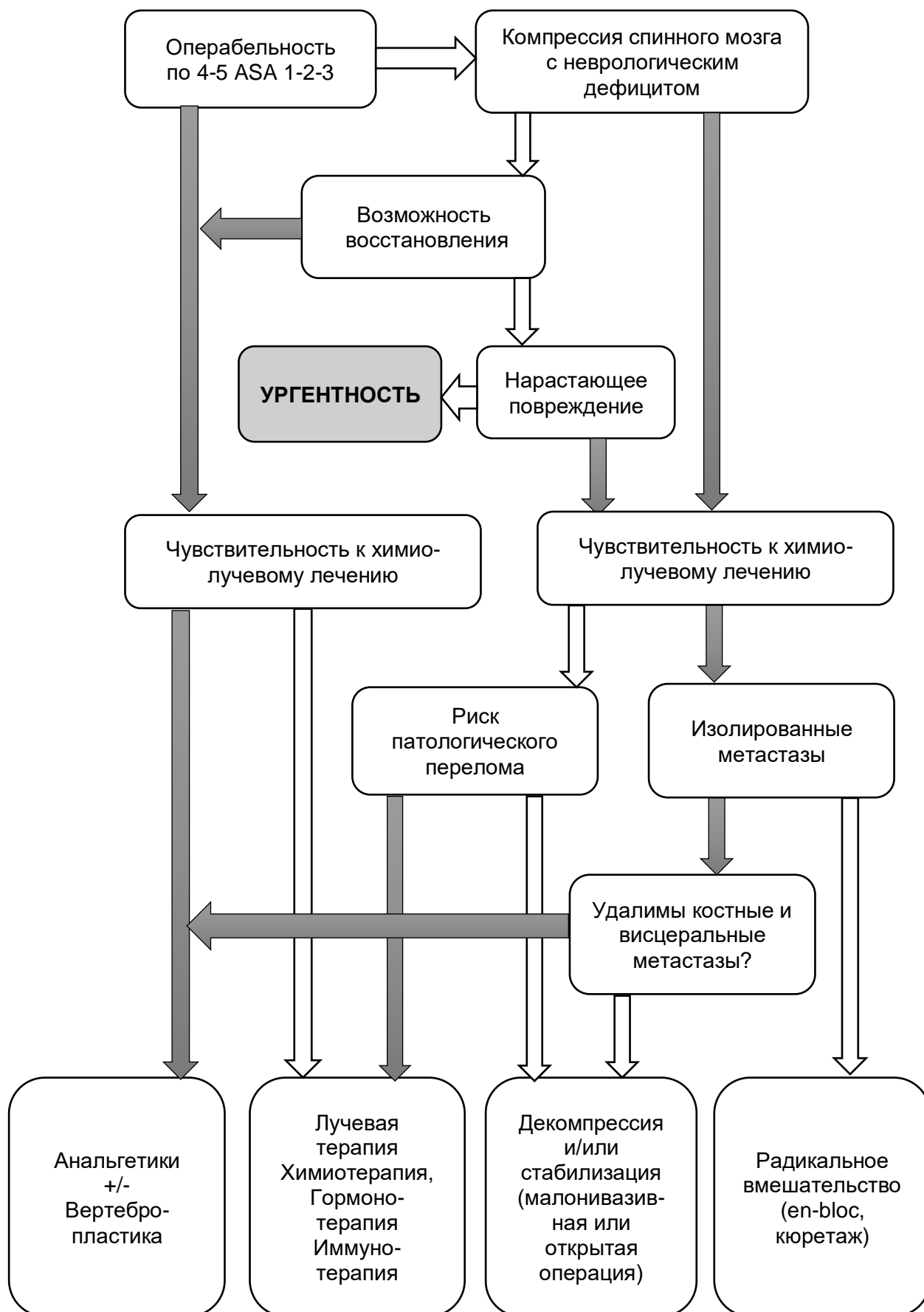


Рисунок 1.3.1 - Алгоритм принятия решения для пациентов с метастатическим поражением позвоночника (стрелка без заливки – «да», стрелка с серой заливкой – «нет»)

В поиске оптимальных прогностических факторов и шкал определения продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник Вакар с соавт. [15] проанализировали 4148 работ по этой теме, представленных в базах данных MEDLINE, Scopus и Web of Science. Результаты исследования соответствовали 2 уровню доказательности и опубликованы в 2016 г., поэтому их можно считать достаточно актуальными. Учитывая требования доказательной медицины, авторы выбирали в основном работы, включающие большие массивы данных. Критериям включения соответствовали только 36 работ, опубликованных в 1992-2015 гг., 28 из них представляют собой ретроспективные исследования и 8 – проспективные. Количество пациентов варьирует от 21 до 711. В 15 работах представлены данные больных раком легкого, в 14 – раком предстательной железы, в 13 – раком молочной железы, в 6 – раком почки, в 8 – опухолями желудочно-кишечного тракта.

Все пациенты получили хирургическое лечение метастазов в позвоночник в различном объеме, который варьировал от задней декомпрессивной ламинэктомии без стабилизации до субтотального удаления опухоли задним доступом со стабилизацией позвоночных сегментов. У многих хирургическое лечение сочетали с лучевой терапией в до- или послеоперационном периоде. В трех работах отмечено уменьшение неврологического дефицита после хирургического лечения. Однако авторы практически всех исследований пришли к выводу, что независимо от объема оперативного вмешательства состояние больных с нижней параплегией практически не улучшилось. В 22 публикациях основным осложнением признана раневая инфекция и вторичное заживление раны.

Из 36 работ по хирургическому лечению метастазов в позвоночник, проанализированных Вакар с соавт. [15], только в пяти проводится сравнение результатов различных вариантов оперативных вмешательств. При этом практически все авторы указывают на необходимость больших рандомизированных исследований для определения оптимального объема хирургического лечения.

Предикторам послеоперационного амбулаторного статуса и степени восстановления моторных функций после хирургического лечения посвящено 16 работ, из которых только одна проспективная. В 11 исследованиях представлены результаты только хирургического лечения, в 5 – хирургического вмешательства и лучевой терапии. В 8 из 16 работ отмечено, что предоперационный амбулаторный статус пациента и степень неврологического дефицита определяют состояние больного после операции.

Предикторы продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник после хирургического лечения обсуждаются в 19 из 36 работ. В 3 из них достоверным прогностическим фактором признан статус больного по шкале Karnofsky $\geq 80\%$, в 8 – предоперационный неврологический статус и степень активности пациента. Период от момента компрессии невралных структур до хирургического лечения не фигурирует ни в одном исследовании.

Таким образом, по данным мета-анализа Вакар с соавт. [15], предоперационный амбулаторный статус пациента, оцененный по шкале Karnofsky, является одним из основных прогностических факторов, определяющих степень активности больного после хирургического вмешательства, а опосредованно и прогноз жизни.

Следует отметить, что шкалу Karnofsky применяют в онкологии с 1948 г. [68]. В настоящее время это золотой стандарт оценки состояния онкологического больного [65, 70, 101], о высокой прогностической ценности которого сообщают многие исследователи [37, 64, 104 и др.]. Высокое значение индекса Karnofsky до хирургического лечения метастазов в позвоночник, составляющее 80% и более, является достоверным предиктором благоприятного прогноза. Так, по данным Radalkar соавт. [104] средняя выживаемость больных с индексом Karnofsky 80-100% после декомпрессии и стабилизации позвоночного сегмента составляет 13 мес., 50-70% – 4 мес. и 10-40% – только 2 мес.

Некоторые исследователи пользуются аналогом шкалы Karnofsky – шкалой ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [72, 138, 139]. Однако в отличие от таких объективных критериев, как нозологическая форма опухоли

или количество метастатических очагов, оценка общего состояния больного по любой из этих шкал достаточно субъективна, поэтому прогностическая роль данного фактора в настоящее время дискуссионна и в ряде шкал его нет [39, 86, 139, 154].

Chong с соавт. [34] считают, что благоприятными признаками прогноза жизни пациентов после хирургического лечения метастазов в позвоночник являются:

- поражение менее 3 уровней позвоночного столба и
- проведение послеоперационного адъювантного лечения (лучевая и/или химиотерапия).

Radalkar с соавт. [104] проанализировали данные 102 пациентов и выявили, что достоверные факторы неблагоприятного прогноза жизни пациентов – это метастазы во внутренние органы и большое количество метастазов в кости.

Park с соавт. [106] посредством многофакторного анализа показали, что независимые предикторы благоприятного прогноза – это период времени до развития неврологического дефицита, проведение послеоперационной химиотерапии и статус больного по шкале ECOG.

Quraishi с соавт. [115] не выявили никаких различий выживаемости трех групп больных, оперированных в первые 24 часа после развития неврологического дефицита, а также в сроки от 24 до 48 часов и более 48 часов.

Patchell с соавт. [110] показали, что комбинация хирургического лечения с лучевой терапией обеспечивает более высокие показатели выживаемости по сравнению только с хирургическим лечением: 126 и 100 дней, соответственно.

Vakker с соавт. [16] выявили значимую корреляцию между показателями шкалы Motzer и выживаемостью больных. Так, у пациентов с метастазами рака почки в позвоночник и средними показателями по шкале Motzer выживаемость составила 6 мес., в то время как при высоких показателях – только 2 мес.

Некоторые исследователи считают, что современные прогностические шкалы должны учитывать все нюансы подтипов одной нозологической формы опухоли и при этом быть достаточно простыми в использовании [37, 80, 118].

Однако включение даже одного дополнительного фактора, характеризующего подтип опухоли, может повысить уровень сложности и значимо снизить степень достоверности существующих шкал [132].

Так как современные прогностические шкалы должны быть не только простыми в использовании, но и учитывать все известные прогностические аспекты каждой нозологической формы опухоли некоторые исследователи пошли по пути создания прогностических шкал для отдельных нозологических форм, например, рака предстательной железы, рака легкого, рака желудка и др. [37, 80, 84, 118]. Так, Crnalic с соавт. [37] разработали шкалу оценки продолжительности жизни больных раком предстательной железы после хирургического лечения метастазов в позвоночник. Она учитывает гормональный статус, индекс Karnofsky, наличие метастазов в висцеральных органах и уровень ПСА до операции. Одним из важных и достоверных факторов прогноза считается состояние гормонального статуса, при этом у пациентов с гормонорефрактерным раком наибольшее прогностическое значение имеет оценка соматического статуса по шкале Karnofsky.

Lei с соавт. [85] предложили шкалу для больных раком легкого, в которой прогностическими факторами продолжительности жизни после хирургического лечения метастазов в позвоночник являются индекс Karnofsky, наличие висцеральных метастазов и время до развития неврологического дефицита. В другой своей работе Lei с соавт. [84] опубликовали шкалу оценки продолжительности жизни больных немелкоклеточным раком легкого после хирургического лечения метастазов в позвоночник. В нее включены следующие факторы: индекс ECOG, количество позвонков, пораженных метастазами, наличие висцеральных метастазов и время до развития неврологического дефицита.

Из работ, оценивающих предикторы послеоперационного амбулаторного статуса больных и степень восстановления их моторных функций, следует отметить исследование Chaichana с соавт. [29], которое показало, что возможность пациента самостоятельно передвигаться до хирургического лечения

метастазов в позвоночник является точным предиктором хорошего амбулаторного статуса после операции. В то время как патологический перелом позвонка является неблагоприятным фактором прогноза.

В работе Kondo с соавт. [79] к признакам негативного прогноза отнесены висцеральные метастазы в жизненно важные органы, метастазы рака почки, наличие выраженного неврологического дефицита и тяжелое общее состояние больного.

Ghogawala с соавт. [52] выявили четкую связь между уровнем неврологического дефицита до хирургического лечения метастазов в позвоночник и состоянием амбулаторного статуса после операции.

В исследовании Lei с соавт. [83] достоверными предикторами улучшения двигательной функции в послеоперационном периоде являлись метастазы в поясничный отдел позвоночника, высокий уровень амбулаторной активности до хирургического вмешательства и длительный промежуток времени до развития неврологического дефицита.

В нескольких работах высказаны необычные предположения, основанные на результатах многофакторного логистического регрессионного анализа. Например, Park с соавт. [106] рекомендовали считать хороший амбулаторный статус и силу сгибателей нижних конечностей, превышающую 3 балла, перед хирургическим лечением метастазов в позвоночник предикторами хорошего амбулаторного статуса больных в послеоперационном периоде.

Chaichana с соавт. [30] предположили, что у больных с метастазами рака легкого больше рисков в послеоперационном периоде, чем у пациентов с другими нозологическими формами опухолей.

Vakar с соавт. [15] проанализировали подходы к хирургическому лечению метастазов в позвоночник и отметили их вариабельность от минимальных объемов в виде задней декомпрессивной ламинэктомии без стабилизации до максимально возможных оперативных вмешательств в объеме субтотального удаления опухоли задним доступом со стабилизацией позвоночных сегментов [5, 48, 95, 121]. Выделены и работы, описывающие

малоинвазивное хирургическое лечение метастазов в позвоночник. В исследовании Wang с соавт. [148] описаны положительные результаты хирургической транспедикулярной декомпрессии и показана ее высокая клиническая эффективность в виде уменьшения болевого синдрома у 96% больных. В двух работах приводятся положительные результаты минимально инвазивных хирургических вмешательств. Так, Miscusi с соавт. [95] не нашли существенных различий клинической эффективности и частоты осложнений малоинвазивных и открытых операций на грудном уровне. При этом малоинвазивные вмешательства статистически значимо отличались:

- меньшей продолжительностью (2,2 часа против 3,2),
- меньшим средним уровнем кровопотери (240 мл против 900 мл),
- более ранней активизацией пациентов (через 2 дня против 4),
- более высоким качеством жизни через 1 мес. после хирургического лечения метастазов в позвоночник.

Такие же хорошие результаты представили и Tancioni с соавт. [133]. Авторы выполнили малоинвазивные вмешательства 25 пациентам и отметили у 96% из них регресс болевого синдрома, у 88% – снижение уровня неврологического дефицита.

Abel с соавт. [5] сообщили об аналогичной эффективности передних и задних доступов на грудном уровне.

Учитывая отсутствие единых показаний и общепризнанного объема хирургического лечения нестабильности позвоночника, пораженного опухолью, Fisher с соавт. [45] разработали систему оценки нестабильности позвоночника при новообразованиях (Spine Instability Neoplastic Scoring (SINS)); (Таблица 1.3.9). Она основана на большом клиническом материале 22 клиник, занимающихся лечением опухолей позвоночника.

Таблица 1.3.9 - Шкала оценки нестабильности позвоночника при новообразованиях (Spine Instability Neoplastic Scoring)

Локализация поражения	Баллы
Уровень	
Сочленения (C0-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Мобильный отдел (C3-C6, L2-L4)	2
Полуригидный отдел (T3-T10)	1
Ригидный отдел (S2-S5)	0
Болевой синдром	
Да	3
Периодическая боль (не механическая)	1
Боли нет	0
Характер деструкции	
Литическая	2
Смешанная	1
Бластическая	0
Сагиттальный баланс	
Вывих, значительная деформация	4
Деформация (кифоз/ сколиоз)	2
Нормальный баланс	0
Снижение высоты тела позвонка	
>50% тела	3
<50% тела	2
Высота не изменена при поражении более 50% тела	1
Ничего из перечисленного	0
Вовлечение задних элементов позвонка	
Двухстороннее	3
Одностороннее	1
Ничего из перечисленного	0

Сумма баллов	Степень нестабильности
0-6	Стабильно
7-12	Может быть нестабильно
13-18	Нестабильно

Шкала SINS не учитывает ни нозологическую форму первичной опухоли, ни степень ее диссеминации, ни общее состояние пациента. Она может служить только подспорьем при определении объема хирургического лечения в каждом конкретном случае, подсказывая, нужна ли фиксация позвоночного сегмента, пораженного опухолью, или нет. Так, при сумме баллов:

- от 0 до 6 – позвоночник стабильный,
- 7-12 – неопределенная стабильность, может потребоваться фиксация,
- 13-18 – нестабильность поражённого сегмента, требуется фиксация.

Исследования группы Fourney [46] показали высокую точность прогноза риска нестабильности позвоночника по шкале SINS. Чувствительность и специфичность для нестабильности и промежуточной нестабильности составила соответственно 95,7% и 79,5%.

Особого внимания заслуживают результаты исследования Cassidy с соавт. [28], представленные в сентябре 2018 г. Авторы провели мета-анализ работ, опубликованных до февраля 2017 г. в PubMed, Embase и Google Scholar, и сравнили прогностическую ценность 8 популярных шкал, из которых семь ориентированы на прогноз состояния и продолжительность жизни пациентов с метастазами в позвоночник (шкалы Tokuhashi, Tomita, Bauer, OSRI,

Van der Linden, Rades и Katagiri), восьмая – на прогноз развития нестабильности сегментов позвоночника, пораженных метастазами (шкала SINS). Абстракты и презентации не учитывали.

Все работы, включенные в мета-анализ, соответствовали следующим критериям:

- содержали достоверные материалы, на базе которых разработаны прогностические шкалы,
- представленные шкалы должны быть простыми в клиническом использовании,
- шкалы, по которым возможно определить показания к хирургическому лечению метастазов в позвоночник,
- шкалы, представленные в различных литературных источниках,
- прогностические шкалы, разработанные или модифицированные не позже 2006 г.

Cassidy с соавт. [28] проанализировали прогностическую ценность, все плюсы и минусы шкал Tokuhashi, Tomita, Bauer, OSRI, Van der Linden, Rades, Katagiri, SINS и отметили, что в настоящее время прогностические шкалы должны отвечать повышенным требованиям, так как запланировано их использование не только для определения индивидуального прогноза, но и для аудита многоцентровых исследований.

Однако, по мнению Popović с соавт. [113], существующие сегодня прогностические шкалы подходят для решения достаточно специфичных задач. До появления шкалы OSRI практически все они включали три основных группы признаков: нозологическую форму первичной опухоли, оценку общего состояния больного и степень диссеминации опухоли в виде висцеральных и/или костных метастазов. Каждая из этих групп имеет свои особенности и прогностические «недостатки» [31].

Cassidy с соавт. [28] считают, что эффективность существующих прогностических шкал недостаточна, прежде всего, потому, что ни одна из них не учитывает подтип первичной опухоли, определяющий так называемый онкологический статус пациента, который имеет основное значение в выборе метода хирургического лечения метастазов в позвоночник [29, 52, 79, 83, 107, 109]. Авторы обсуждают различное течение заболевания в рамках одной нозологической формы опухоли. Так, по классическим канонам, большие диссеминированным раком легкого имеют неблагоприятный прогноз

продолжительности жизни. Однако в настоящее время уже опубликованы результаты исследований, свидетельствующие о неоднородности данной когорты пациентов и их зависимости от возможностей лечения и чувствительности опухоли. Аналогичная закономерность наблюдается и у больных диссеминированным раком молочной железы. Wang с соавт. [150] показали, что на выживаемость пациенток с метастазами рака молочной железы влияет их гормональный статус, что затрудняет интерпретацию прогноза по шкалам Tomita и Tokuhashi. Учитывая данный факт, Tan с соавт. [132] попытались увеличить точность прогноза у 132 больных раком молочной железы с метастазами в позвоночник, однако полученные различия не имели статистической значимости.

Трудности разработки прогностических шкал во многом обусловлены тем, что добавление новых предикторов требует проведения дополнительных исследований, что не всегда возможно. Шкалы Tomita, Tokuhashi, Bauer и другие включают факторы, характеризующие диссеминацию опухоли в висцеральные органы, которая может препятствовать проведению хирургического лечения метастазов в позвоночник. При создании шкалы OSRI Balain с соавт. [17] показали, что наличие или отсутствие висцеральных метастазов в значительной мере влияет на выживаемость больных, однако не включили этот признак в свою прогностическую шкалу, объяснив это тем, данный параметр имел прогностическую ценность, аналогичную факторам, уже включенным в шкалу OSRI, а введение новых предикторов требует более детального и длительного исследования.

К другим важным аспектам невысокой эффективности существующих прогностических шкал можно отнести их «старение» на фоне значительного эволюционного рывка в лечении онкологических больных в последние 10-15 лет. Поэтому факторы, которые раньше считались важными для прогноза, в какой-то момент теряют свою актуальность из-за появления других маркеров. Так, использование тирозинкиназы в лечении диссеминированного рака почки и легкого значительно увеличило выживаемость больных [40, 81], а широкое применение малоинвазивных хирургических методик, таких как чрескожная

стабилизация позвоночника, позволило существенно снизить риск хирургических осложнений по сравнению с прошлым [36].

Кроме того, следует отметить, что существующие прогностические шкалы малоэффективны и редко бывают руководством к действию у пациентов с нарастающим неврологическим дефицитом, требующим urgentных диагностических и лечебных мероприятий, как правило, хирургического вмешательства.

Большинство больных с метастазами в позвоночник в принципе не являются кандидатами для хирургического лечения и нуждаются в консервативном купировании болевого синдрома и улучшении качества жизни. Однако, благодаря прогрессу в лекарственной терапии злокачественных опухолей, в настоящее время метастатическая болезнь может иметь хроническое течение с ожидаемой продолжительностью жизни от месяцев до нескольких лет. Поэтому определение точного прогноза жизни является ключевым фактором в выборе метода лечения данной категории пациентов [86].

Анализ большого количества литературы, касающейся прогноза продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник, не дает однозначного ответа на вопрос о степени достоверности существующих сегодня прогностических шкал. Хотя для решения данного вопроса использовано большое количество статистических методик: расчет коэффициента корреляции, индекса риска каппа, процента достоверности, коэффициента детерминации и другие, однако, даже такое разнообразие не позволяет клиницистам оценить, какая из прогностических шкал более достоверна. При этом клиническая необходимость в прогностических шкалах несомненна ввиду высокой потребности в достоверной оценке ожидаемой продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник, от которой зависит метод лечения.

Постоянное развитие теоретических знаний о биологии опухоли и прогресс в лекарственном лечении способствуют увеличению выживаемости онкологических больных и диктуют необходимость изменения прогностических шкал для получения достоверных результатов [66].

С 2007 г. появляются публикации, оценивающие прогностические шкалы Tomita и Tokuhashi как недостаточно достоверные [49, 59, 60, 108]. Поэтому многие исследователи предлагают усовершенствовать существующие шкалы, добавив новые признаки, например лабораторные данные, или модернизировать их под определенные нозологические формы опухолей [31, 89, 99, 100, 141, 142, 149]. Так, в 2017 г. Luksanaprukksa с сотр. [89] опубликовали результаты мета-анализа прогностических факторов у пациентов с метастазами в позвоночник и обосновали необходимость модернизации существующих прогностических шкал путем добавления опухоль-ассоциированных прогностических факторов и признаков, не связанных с опухолевым ростом.

В настоящее время в литературе представлено много результатов сравнительных аналитических исследований, оценивающих прогностические факторы различных шкал [39, 86, 154 и др.], однако консенсуса до сих пор нет. Считается, что самые распространенные в мире прогностические шкалы Tomita и Tokuhashi достаточно плохо работают у пациентов с умеренным и благоприятным прогнозом, и шкала Tomita не может дать дифференцированный прогноз между ожидаемой продолжительностью жизни 2-3 года и 4-5 лет [39].

Следует учитывать, что недостоверные результаты существующих прогностических шкал могут быть связаны не только с увеличившейся продолжительностью жизни больных, получивших современную лекарственную терапию, но и с гетерогенностью групп пациентов и различными подходами к лечению в разных странах. Так, результаты прогноза по шкале Tokuhashi значительно отличаются между популяциями больных в Канаде, Иране и Южной Корее [11, 97, 108].

Прогностические шкалы не могут быть самостоятельным инструментом, не связанным с особенностями системы здравоохранения в определенном регионе и доступом к терапевтическим ресурсам. Как отметили Pointillart с сотр. [112], в настоящее время выбор объема хирургического вмешательства зависит не от прогноза, полученного с помощью шкалы, а от возможности использовать эффективные и апробированные методы лечения, заведомо обеспечивающие

хороший результат. Такой позиции придерживаются многие исследователи [23, 39, 60, 62, 82, 99, 152], отмечая, что основная роль в разработке индивидуального плана лечения принадлежит многопрофильному консилиуму, который может расширить показания к хирургическому лечению метастазов в позвоночник.

Может так случиться, что достоверность разработанных сегодня прогностических шкал и в дальнейшем будет снижаться на фоне быстрого прогресса лекарственного лечения отдельных нозологических форм опухоли. В опубликованных работах пока нет однозначного решения этой проблемы. Одно из предложений авторитетных онкологов-вертебрологов – это шкала нестабильности SINS, в которой ключевым фактором, определяющим показания к хирургическому лечению, является нестабильность позвоночного сегмента, пораженного метастазом. Среди других предложений можно отметить дополнения существующих шкал прогноза оценками:

- функционального статуса пациента,
- экономической эффективности планируемого лечения,
- степени уменьшения болевого синдрома, и соответственно, улучшения качества жизни.

Но очевидно, что это также не решит всех проблем [14, 33, 140].

1.4. Заключение

Разработка новых противоопухолевых препаратов и усовершенствование хирургических технологий позволили в последние два десятилетия значительно увеличить продолжительность жизни онкологических больных. Многие из них стали доживать до диссеминации опухоли в позвоночник. Поэтому своевременная диагностика и адекватное лечение таких метастазов в настоящее время являются актуальной проблемой.

К началу 2000-х годов эффективность хирургического лечения метастазов в позвоночник постепенно достигла 85%. Значительно расширился арсенал оперативных вмешательств. Сегодня он варьирует от малоинвазивных процедур, позволяющих выполнить декомпрессию и стабилизацию через мини-доступ, до

обширных операций в объеме тотальной спондилэктомии с радикальным удалением метастатической опухоли en bloc.

С ростом хирургической активности возникла острая потребность в адекватной оценке ожидаемой продолжительности жизни больных для определения адекватного объема лечения метастазов в позвоночник. Поиски оптимального решения этой проблемы привели к созданию первых прогностических шкал, которые по замыслу авторов должны ответить на вопрос, кого и в каком объеме нужно оперировать, в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни. С 1990-х годов создано более 20 таких шкал. Однако в настоящее время большинство из них нельзя считать достоверными, так как они не учитывают разновидности отдельных морфологических, молекулярно-генетических и иммунологических свойств опухолей, существенно влияющих на ее рост и метастатическую активность.

Как видно из вышеизложенного обзора литературы, за прошедшие годы изучено много факторов, влияющих на продолжительность жизни больных с метастазами в позвоночник, однако в настоящее время на первое место выходит онкологический статус, который зависит от морфологической формы первичной опухоли, степени ее диссеминации, чувствительности к химио-лучевому воздействию. Именно он определяет продолжительность жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник.

От ожидаемой продолжительности жизни напрямую зависит объем хирургического лечения метастазов в позвоночник. Выбор метода лечения является сложной задачей и базируется на тонком балансе между ожидаемой продолжительностью жизни, возможным риском и конечным результатом операции. Однако единых стандартов хирургического лечения метастазов в позвоночник до сих пор нет. Необходимы дополнительные исследования. Проведенная научная работа по созданию электронной универсальной шкалы прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник и разработке алгоритма их рационального обследования и лечения внесет свою

лепту в повышение эффективности клинической помощи данной категории больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены все больные, проходивших обследование и лечение по поводу метастатического поражения позвоночника в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина Минздрава России в период с января 1997 г. по декабрь 2017 г. Это 460 пациентов с различными нозологическими формами опухоли: 278 женщин (60,4%) и 182 (39,6%) мужчины.

Средний возраст всех пациентов составил 57 ± 23 лет и варьировал от 23 до 82 лет; средний возраст мужчин и женщин был практически аналогичным, соответственно, $56,7\pm 24$ лет (от 40 до 82 лет) и $57,7\pm 22$ лет (от 23 и до 77 лет).

Распределение больных в зависимости от нозологической формы первичной опухоли представлено в таблице 2.1 в порядке снижения частоты встречаемости. У большинства (68,2%) был рак молочной железы (29,5%), легкого (20%) и почки (18,7%).

Все пациенты прошли комплексное обследование и лечение по разработанному в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России алгоритму, представленному на рисунке 2.1. При подозрении на метастазы в позвоночник в обязательном порядке проводили сбор анамнеза, клинический осмотр с оценкой:

- интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS и Watkins (Приложения 1 и 2),
- соматического статуса с определением индекса Karnofsky (Приложение 3),
- ортопедического статуса,
- неврологического статуса с оценкой по шкале Frankel (Приложение 4).

Таблица 2.1 - Распределение пациентов в зависимости от нозологической формы первичной опухоли (n=460)

Нозологическая форма опухоли	Количество пациентов	
	Абс.	%
Рак молочной железы	135	29,4
Рак легкого	92	20
Рак почки	87	18,8
Меланома	22	4,8
Рак предстательной железы	14	3
Рак желудка	14	3
Рак тела матки	15	3,2
Рак шейки матки	11	2,4
Рак толстой кишки	12	2,6
Рак слюнной железы	8	1,7
Рак гортаноглотки	8	1,7
Метастазы из невыявленного первичного очага (НПО)	8	1,7
Рак мочевого пузыря	6	1,3
Рак поджелудочной железы	5	1,2
Адренкортикальный рак	6	1,3
Лейомиосаркома матки	6	1,3
Рак щитовидной железы	5	1,0
Рак языка	4	0,9
Ангиосаркома перикарда	2	0,4

Всем пациентам проводили забор клинических и биохимических анализов крови, КТ- и МРТ-исследования пораженного отдела позвоночника. При выявлении опухолевого образования выполняли его биопсию с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. При необходимости для оценки распространенности первичной опухоли проводили КТ грудной и брюшной полостей и малого таза с внутривенным контрастированием, КТ-ангиографию, ПЭТ, УЗКТ.

Следует отметить, что некоторые пациенты в течение нескольких лет находились под наблюдением в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина Минздрава России и проходили там плановое обследование или имели результаты комплексного обследования, выполненного по месту жительства, поэтому им дополнительно проводили только необходимые исследования и готовили к многопрофильному консилиуму для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

В работе многопрофильного консилиума принимали участие хирург-онколог, вертебролог, химиотерапевт, лучевой терапевт и при необходимости невролог. Для каждого пациента составляли индивидуальный план лечения, опираясь на данные анамнеза, общий, ортопедический и неврологический статусы, результаты лабораторных и инструментальных обследований. Дополнительно на этапе подготовки к консилиуму у всех больных оценивали ожидаемую продолжительность жизни по наиболее распространенным прогностическим шкалам Tomita, Tokuhashi и Bauer.

Пациентам с быстро прогрессирующей неврологической симптоматикой в виде нарастающих парезов и параличей хирургическое лечение проводили по экстренным и срочным показаниям.

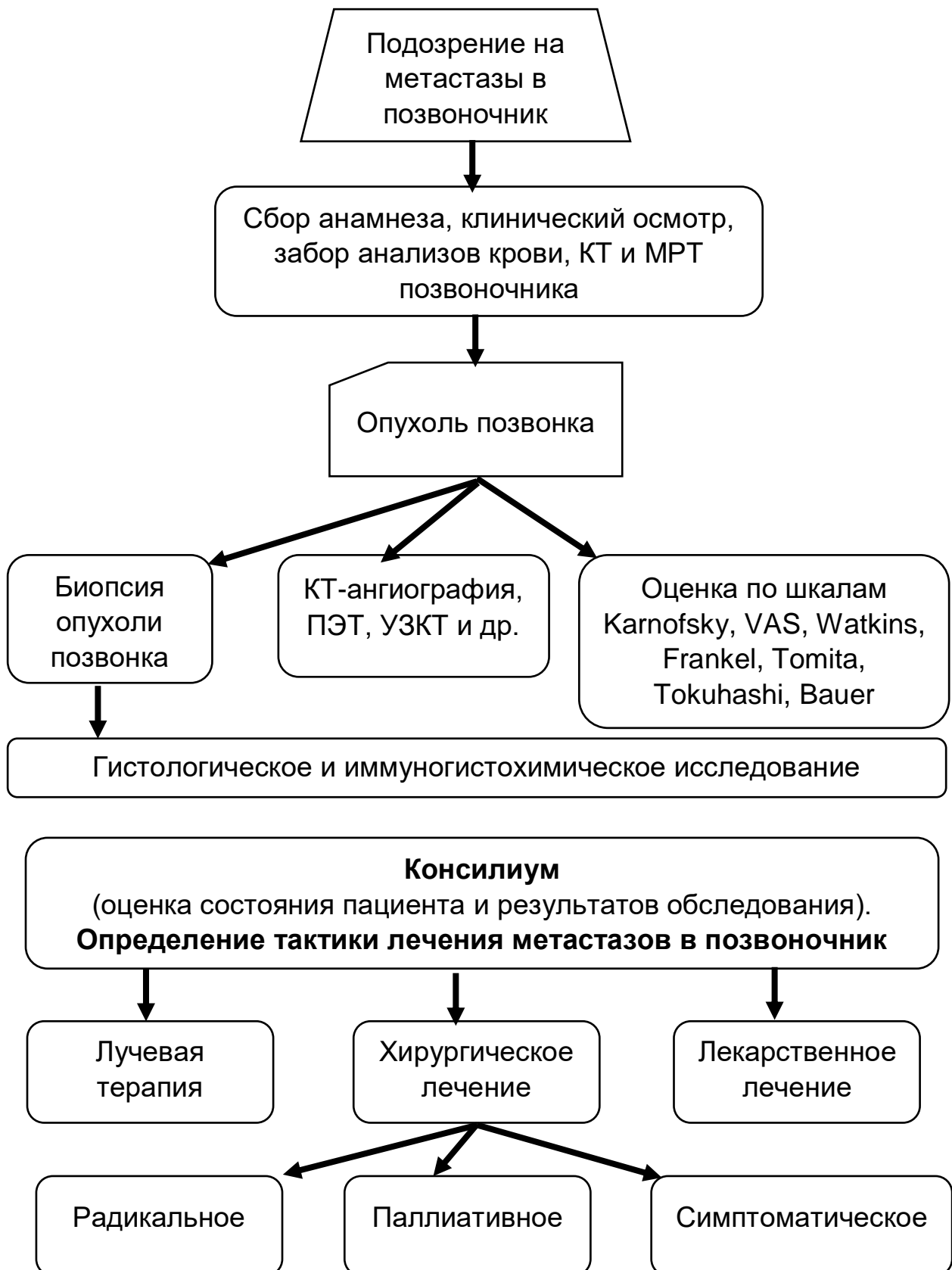


Рисунок 2.1 - Алгоритм диагностики и лечения метастазов в позвоночник

2.1. Методы обследования пациентов с метастазами в позвоночник

1. Обзорная цифровая рентгенография органов грудной клетки в прямой переднезадней и боковой проекциях на аппаратах «Clinodigit Compact» (фирма Italray, Италия) и «Аxiom Luminos dRF» (фирма Siemens, Германия). Интенсивность облучения подбиралась индивидуально (в среднем не более 0,03 мЗв).

2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, щитовидной железы, почек, надпочечников, предстательной железы, матки, яичников и мочевого пузыря с помощью аппаратов «Logiq S8» (фирма General Electric Healthcare, Великобритания и «Acuson S2000» (фирма Siemens, Германия). Для трансвагинального ультразвукографического исследования использовали конвексный датчик 3,5 МГц для точного определения локализации, размеров и распространенности опухоли, наличия метастазов и их связи с крупными кровеносными сосудами.

3. Спиральная компьютерная томография (СКТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза на 16-канальном томографе «SOMATOM Emotion» (фирма Siemens, Германия) и томографе «SOMATOM Definition AS 64» (фирма Siemens, Германия) с параметрами 100 мАс, напряжение на трубке 120 кВ, коллимация 6x0,75 мм, питч 1, толщина среза 3 мм, скорость ротации трубки 0,5 с. По показаниям проводили болюсное внутривенное введение контрастного вещества Омнипак-350.

4. Магнитно-резонансная томография на томографах «GE Signa Excite» (фирма General Electric Healthcare, Великобритания) мощностью 1,5 Тесла и «Magnetom ESPREE» (фирма Siemens, Германия) мощностью 1.5 Тесла. МРТ головного мозга, шейного, грудного, поясничного и крестцового отделов позвоночника проводили с контрастным усилением, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) грудной, брюшной полостей и органов таза с контрастным внутривенным или пероральным усилением.

5. Эзофагогастродуоденоскопия с помощью японских аппаратов «Olympus CIF-E3» и «FG-24W Pentax, Япония». По показаниям проводили

фиброскопическую аппаратурами «Olympus CF-V70» и «Olympus 60 CL-40» (Япония-США).

6. По показаниям выполняли однофотонную эмиссионную томографию (ОФЭКТ) скелета с введением изотопа Tc99 для выявления метастатических очагов.

7. Морфологическое исследование биоптатов первичной опухоли, полученных при диагностической лапароскопии, и препаратов, удаленных во время хирургического вмешательства. При макроскопическом исследовании оценивали размеры и характер роста опухоли, а также размеры и строение удаленных лимфатических узлов. Для микроскопического исследования из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 4-5 мкм (окраска растворами гематоксилина и эозина; Блик Медикл Продакшн, Россия). Для морфологических исследований использовали световые микроскопы «Leica DM 2000» (фирма Leica Microsystems, Германия) с увеличением x70 и x240 и «Eclipse E-200 CV RC» (фирма Nikon, Япония) с увеличением x100 и x400. В ходе исследования материала опухоли определяли ее гистологическое строение.

Во всех случаях выполняли иммуногистохимические исследования и молекулярно-генетический анализ ткани первичной опухоли.

2.2. Методы лечения пациентов с метастазами в позвоночник

Согласно индивидуальному плану, разработанному многопрофильным консилиумом, все пациенты с метастазами в позвоночник, включенные в исследование, получили различные варианты хирургического и/или консервативного лечения. Так, на *первом этапе* из 460 человек:

- 358 (77,9%) проведено хирургическое лечение,
- 66 (14,3%) – лучевая терапия,
- 36 (7,8%) – химиотерапия.

Учитывая многокомпонентную модальность лечения, 448 (97,39%) из 460 больных проведен *второй этап* лечения:

- 42 (9,4%) выполнено хирургическое вмешательство,

- 65 (14,3%) – лучевая терапия,
- 341 (76,3%) – химиотерапия.

2.2.1. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение пациентов с метастазами в позвоночник проводили для декомпрессии невральных структур и стабилизации пораженного позвоночно-двигательного сегмента. По показаниям выполняли либо декомпрессивные, либо декомпрессивно-стабилизирующие операции.

Основные варианты проведенного хирургического лечения представлены на рисунке 2.2.1.1. Во всех случаях подход был персонализированным с учетом рекомендации международной группы по изучению опухолей позвоночника (Global Spinal Tumor Study Group).

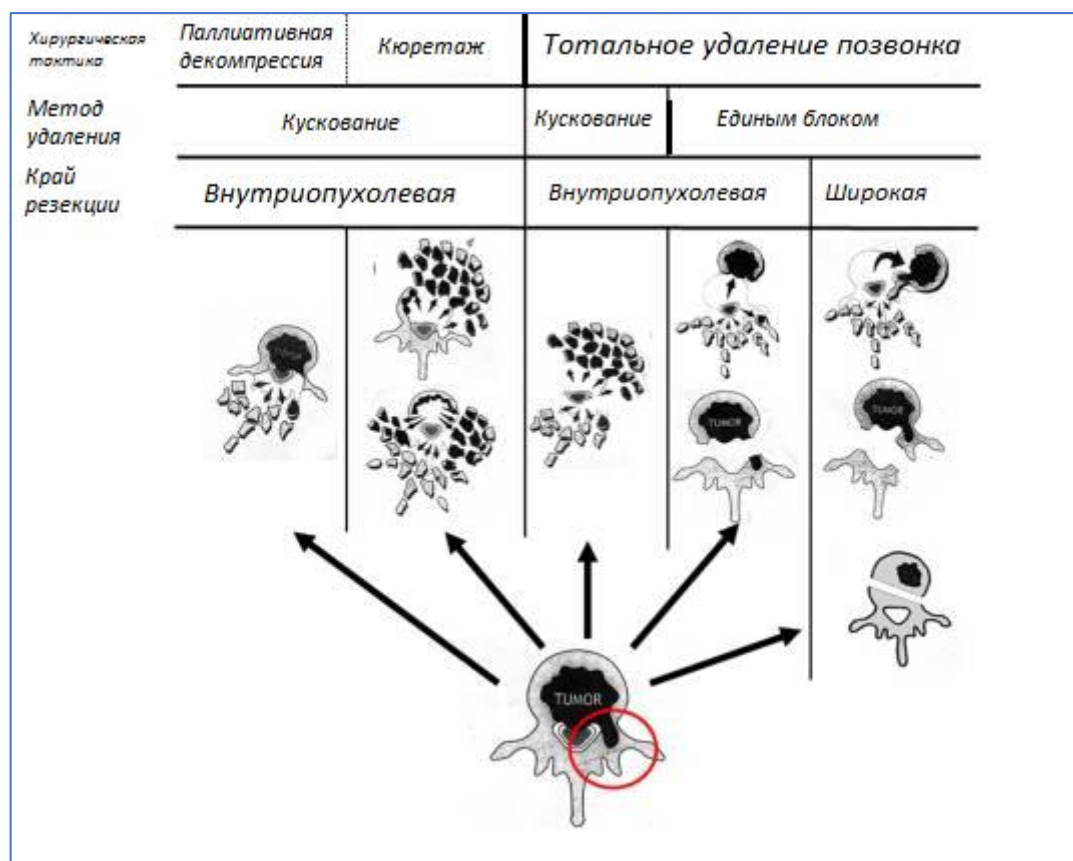


Рисунок 2.2.1.1 - Варианты хирургического лечения метастазов в позвоночник, использованные в данном исследовании по рекомендациям [32]

По хирургической тактике среди выполненных оперативных вмешательств можно выделить:

- паллиативную декомпрессию,
- кюретаж,
- тотальное удаление позвонка.

По методу удаления опухоли:

- удаление единым блоком (*en bloc*),
- удаление кускованием (*piecemeal*).

По состоянию края резекции:

- внутриопухолевую резекцию,
- широкую резекцию в пределах здоровых тканей.

Так как радикальные вмешательства позволяют свести к минимуму риск рецидива заболевания за счет полного удаления опухолевой ткани как *en bloc*, так и кускованием, по показаниям проводили либо *спондилэктомию* – полное удаление всего пораженного опухолью позвонка в пределах здоровых тканей, либо *корпорэктомию* – тотальное удаление тела позвонка в тех случаях, когда опухоль не выходила за его пределы и вызывала вентральную компрессию невральных структур. В ряде случаев корпорэктомия была составной частью спондилэктомии. Ввиду значительной травматичности и продолжительности таких операций их выполняли только больным с:

- благоприятным прогнозом жизни более 12 мес.,
- солитарным метастазом в позвоночник,
- показателями соматического статуса по шкале Karnofski 70-100%.

Паллиативные хирургические вмешательства в данном исследовании проводили в объеме декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией и чрескожной задней стабилизации.

Посредством *декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией* ликвидировали сдавление невральных структур (Рисунок 2.2.1.2) и фиксировали оперированный сегмент.

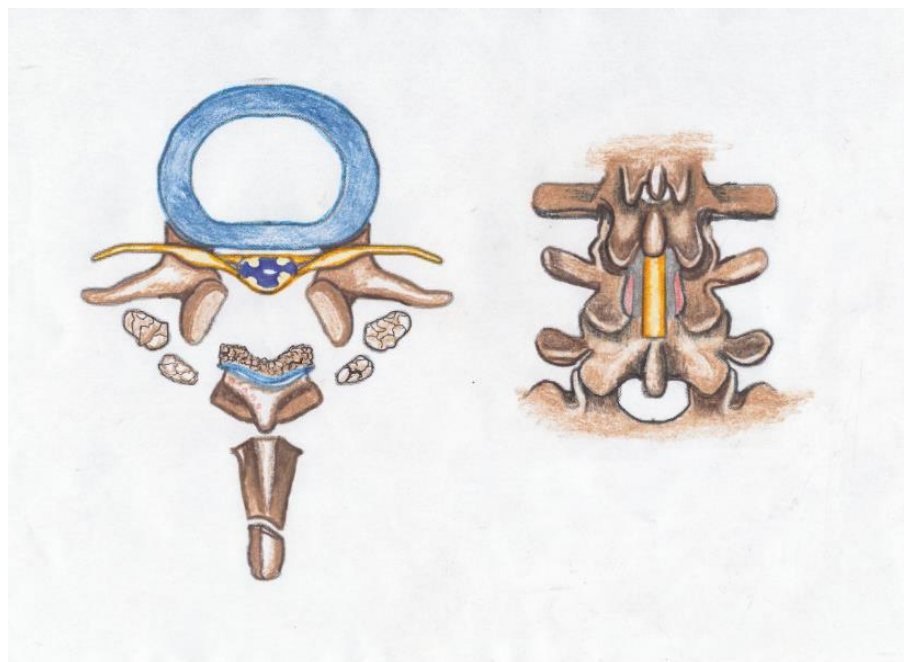


Рисунок 2.2.1.2 - Схема декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией

Во всех случаях, за исключением шейного отдела позвоночника, использовали задний доступ к пораженным позвонкам, так как это уменьшало объем операционной травмы. При поражении шейного отдела выполняли малотравматичную переднюю декомпрессию ввиду анатомических особенностей строения шейного отдела позвоночника и возможных доступов к нему.

Декомпрессивную ламинэктомию с задней стабилизацией проводили больным с неблагоприятным (не более 6 мес.) или умеренным (от 6 до 12 мес.) прогнозом жизни по следующим показаниям:

- метастатическое поражение позвонков с компрессией невральных структур,
- увеличение неврологического дефицита, вызванного компрессией невральных структур метастазом,
- патологический перелом позвонка, обусловленный метастазом,
- болевой синдром, сохраняющийся после лучевой терапии метастазов в позвоночник.

Следует отметить, что современный уровень хирургических технологий позволяет проводить декомпрессию позвоночного канала и стабилизацию

пораженного сегмента позвоночника без увеличения операционной травмы и продолжительности хирургического вмешательства.

Чрескожную заднюю стабилизацию, как метод малоинвазивного хирургического вмешательства, выполняли пациентам с нестабильностью позвоночно-двигательного сегмента без клинических и рентгенологических признаков компрессии невральных структур. Пораженный сегмент стабилизировали посредством чрескожной установки фиксирующей системы (Рисунок 2.2.1.3). Послеоперационный период не превышал нескольких дней, что позволило быстро перейти к следующему этапу лечения. Следует отметить, что чрескожную стабилизацию позвоночника использовали не только как самостоятельный метод хирургического лечения, но и как стабилизирующий этап после корпорэктомии.

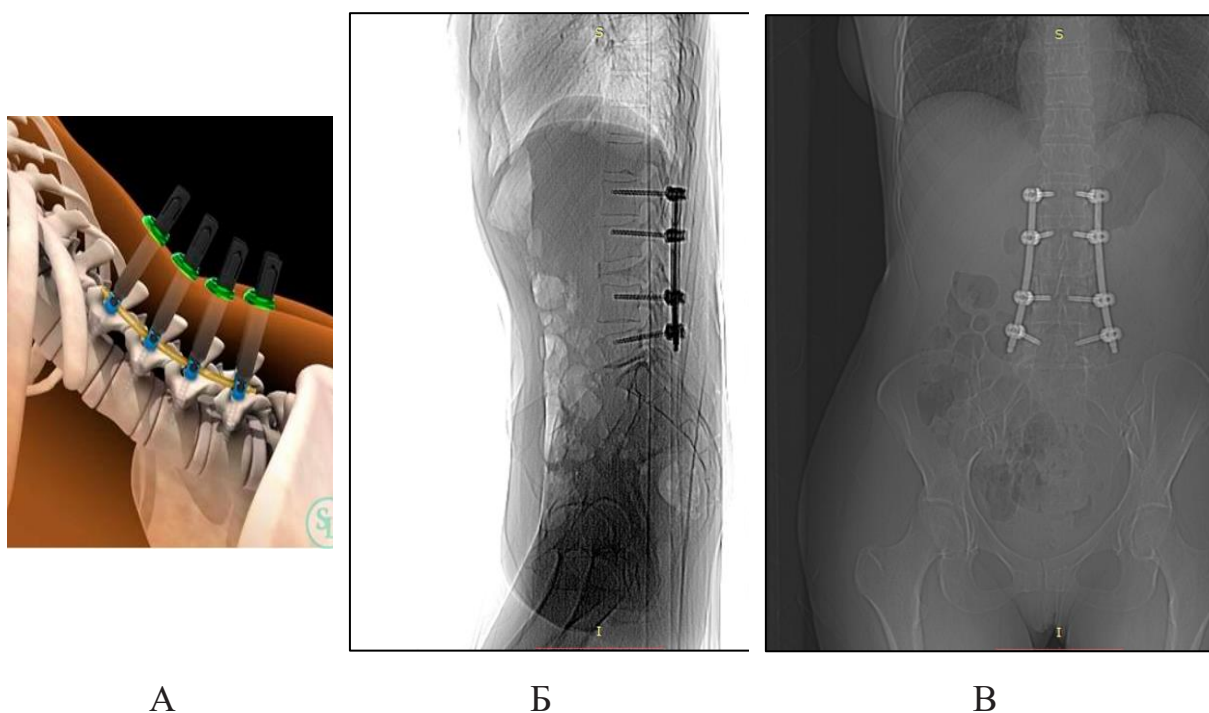


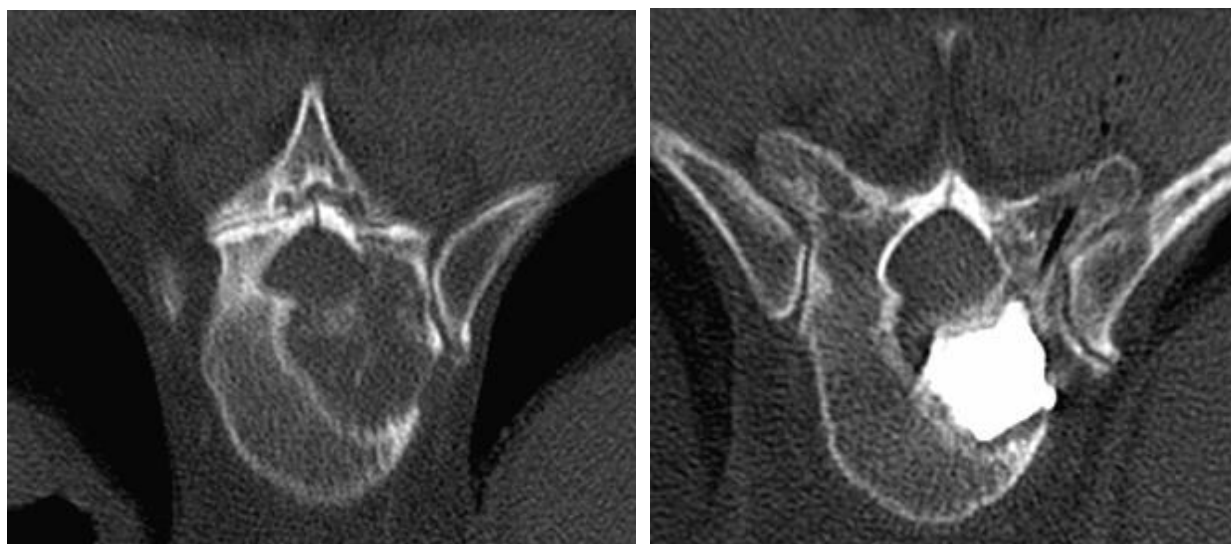
Рисунок 2.2.1.3 - Схема чрескожной задней стабилизации (Рисунок А) и рентгенограммы пациентки У. после чрескожной задней стабилизации (Рисунок Б – боковая проекция, рисунок В – прямая проекция)

Смптоматическое хирургическое лечение в данном исследовании включало *чрескожную вертебропластику*. Основу метода составляет чрескожное введение

костного цемента в зону литической деструкции позвонка. Цемент заполняет дефект позвонка и тем самым стабилизирует пораженный сегмент, обеспечивая анальгезирующий эффект (Рисунок 2.2.1.4).

Чрескожную вертебропластику выполняли по следующим показаниям:

- боль в спине на фоне литической деструкции позвонка, обусловленной метастатическим поражением,
- угроза патологического перелома позвонка с литической деструкцией, вызванной метастазом,
- патологический перелом пораженного метастазом позвонка без инвазии его фрагментов в позвоночный канал.



А

Б

Рисунок 2.2.1.4 - Компьютерные томограммы Th8-позвонка до (Рисунок А) и после (Рисунок Б) чрескожной вертебропластики

При выполнении чрескожной вертебропластики прогноз заболевания не учитывали. Во всех случаях лечение проводили под местной анестезией для сохранения вербального контакта с пациентом. Все манипуляции выполняли под контролем компьютерной томографии или флюороскопии для обеспечения точного введения иглы в зону поражения и адекватного заполнения полости костным цементом. Пациентов активизировали через

15 мин после процедуры и сразу оценивали клинический эффект. Практически все больные отметили уменьшение или исчезновение боли.

2.2.2. Лучевая терапия

Лучевую терапию проводили пациентам с радиочувствительными опухолями для купирования болевого синдрома по следующим показаниям:

- незначительные боли в пораженном метастазом позвоночном сегменте без признаков его механической нестабильности,
- длительно существующая нижняя параплегия с болевым синдромом.

Лучевую терапию метастазов в позвоночник проводили по индивидуальным схемам, разработанным лучевыми терапевтами в зависимости от состояния больного, на двух аппаратах:

- линейном ускорителе Clinac 2300iX,
- линейном ускорителе Halcyon (оба аппарата фирмы Varian, США).

Дистанционную лучевую терапию проводили на линейном ускорителе электронов Clinac (фирма Varian, США) с использованием многолепесткового коллиматора Millenium 120 и динамических клиновидных фильтров с энергией фотонов 6 МэВ в режиме стандартного фракционирования дозы, суммарной дозой 40 Гр и разовой облученной дозой 2-4 Гр.

2.2.3. Химиотерапия

Схемы и режимы химиотерапии разрабатывали индивидуально в зависимости от морфологической формы первичной опухоли и проведенного ранее противоопухолевого лечения. Во всех случаях персонализированный режим химиотерапии был одобрен многопрофильным консилиумом с участием химиотерапевта.

2.3 Статистическая обработка материала исследования

Все данные исследования формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц MS EXCEL, входящих в состав пакета MICROSOFT OFFICE.

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Для обработки результатов исследований использовали методы параметрической и непараметрической статистики и стандартные встроенные функции статистической обработки. Нормально распределенные количественные величины описывали с использованием средних математических значений и стандартного отклонения от среднего значения. Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывали с помощью медианы и оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Сравнение независимых показателей проводили по критерию Манна-Уитни. Для сравнения трех или более выборок использовали критерий Краскела-Уоллиса, который проверяет нулевые гипотезы, согласно которым различные выборки были взяты из одного и того же распределения или из распределений с одинаковыми медианами. Достоверность различий качественных показателей между группами определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для обработки таблиц сопряженности KxL использовали χ^2 -критерий Брандта-Снедекора.

Отдаленные результаты лечения и выживаемость пациентов оценивали по методу кумулятивной выживаемости Kaplan – Meier с использованием встроенной надстройки «Анализ выживаемости» пакета STATISTICA 10.0.

Отдаленные результаты лечения больных, включенных в исследование, оценены по следующим показателям:

- общая выживаемость. Рассчитывали от начала лечения первичной опухоли до летального исхода по любой причине;
- выживаемость после хирургического лечения метастазов в позвоночник;
- период после проведения локального лечения метастазов в позвоночник до летального исхода по любой причине;
- общая продолжительность жизни больных от начала лечения первичной опухоли до летального исхода по любой причине;

- продолжительность жизни больных после хирургического лечения метастазов в позвоночник.

Прогностическую значимость признаков в отношении общей выживаемости и выживаемости без признаков отдаленных метастазов оценивали с помощью обобщенного критерия Гехана – Вилкоксона. Для одно- и многофакторного регрессионного анализа использовали метод регрессии Кокса с помощью встроенной надстройки «Регрессионные модели Кокса» пакета STATISTICA 10.0. Регрессионный анализ провели путем пошагового отбора в модель статистически значимых факторов с заданным порогом значимости. Многофакторный анализ показателей, повлиявших на выживаемость пациентов после хирургического лечения метастазов в позвоночник и общую выживаемость, проводили путем пошагового регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса.

Статистическую оценку значимости прогноза по прогностическим шкалам и фактического срока жизни больных с метастазами в позвоночник, включенных в исследование, проводили при помощи таблиц сопряженности.

Количественную оценку эффективности использования этих шкал для оценки фактического срока жизни данной категории больных проводили путем расчета показателей чувствительности, специфичности и точности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов по общепринятым формулам.

Для построения математической модели прогноза ожидаемой продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник и возможного объема лечения, включая хирургическое вмешательство, использовали логические функции троичной логики.

Значения троичных логических переменных кодировали числами $\{+1; 0; -1\}$, соответствующими записи в вербальной нотации {"хорошо"; "удовлетворительно"; "плохо"}.

Из большого количества логических операций с троичными логическими переменными использовали операцию «дизъюнкция» с математическим обозначением $A \vee B$, которая является обобщением двузначной

операции и определяется следующим образом: если есть две троичные переменные, например, A и B , то дизъюнкция ($A \vee B$) имеет следующие значения истинности:

$\{1\}$, если $A=\{1\}$ (каково бы ни было B) или $B=\{1\}$ (каково бы ни было A);

$\{-1\}$, если $A=\{-1\}$ или $B=\{-1\}$;

$\{0\}$ во всех остальных случаях.

Результат логической операции определяли с помощью таблиц истинности, в которой каждая строка для первых двух столбцов соответствует одной из возможных комбинаций переменных A и B , а в третьем столбце указывается значение результата (Таблица 2.3.1).

Таблица 2.3.1 - Таблица истинности трехзначной функции дизъюнкции

A	B	$A \vee B$
-1	-1	-1
-1	0	0
-1	1	1
0	-1	0
0	0	0
0	1	1
1	-1	1
1	0	1
1	1	1

Для наглядности таблицы истинности представляли в виде карты Карно, каждой клетке которой соответствует строка таблицы истинности. По осям карты – значения переменных, внутри карты – значения функции в виде плюсов, нулей и минусов в префиксной нотации.

A ∨ B		B		
		+	0	-
A	+	+	+	+
	0	+	0	0
	-	+	0	-

Практическую реализацию вычислительной схемы осуществили с помощью программы в составе MS OFFICE – табличного процессора MS EXCEL с добавлением свободно распространяемой надстройки AtteStat, v.13. Для расчета критерия прогноза использовали встроенную EXCEL-функцию ЗНАК, для расчета статистических показателей и критериев – функцию МЕДИАНА и критерий Манна-Уитни из пакета AtteStat.

Для оценки качества прогноза использовали таблицу сопряженности 3x3 (Таблица 2.3.2), где n_{ij} – количество пациентов, которое определяется содержанием столбца и строки. Например, n_{11} – количество больных, у которых прогноз и исход одинаково неблагоприятны.

Таблица 2.3.2 - Таблица сопряженности для оценки качества прогноза

ИСХОД					
ПРОГНОЗ		Неблагоприятный	Умеренный	Благоприятный	Сумма по строкам
		неблаг	n_{11}	n_{12}	n_{13}
	умерен	n_{21}	n_{22}	n_{23}	$n_{02}=n_{21}+n_{22}+n_{23}$
	благопр	n_{31}	n_{32}	n_{33}	$n_{03}=n_{31}+n_{32}+n_{33}$
Сумма по столбцам		$n_{10}=n_{11}+n_{21}+n_{31}$	$n_{20}=n_{12}+n_{22}+n_{32}$	$n_{30}=n_{13}+n_{23}+n_{33}$	N
$N=n_{10}+n_{20}+n_{30}=n_{01}+n_{02}+n_{03}$					

Оценки качества прогноза и формулы для их расчета приведены в таблице 2.3.3. Наиболее существенными критериями оценки качества прогноза

для трехзначных переменных являются чувствительность, специфичность и точность.

Таблица 2.3.3 - Оценка качества прогноза и формулы их расчета

Прогноз	Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностичность	Отрицательная прогностичность
неблаг	n_{11} / n_{10}	$(n_{22} + n_{33}) / (n_{20} + n_{30})$	n_{11} / n_{01}	$(n_{22} + n_{33}) / (n_{02} + n_{03})$
умерен	n_{22} / n_{20}	$(n_{11} + n_{33}) / (n_{10} + n_{30})$	n_{22} / n_{02}	$(n_{11} + n_{33}) / (n_{01} + n_{03})$
благопр	n_{33} / n_{30}	$(n_{11} + n_{22}) / (n_{10} + n_{20})$	n_{33} / n_{03}	$(n_{11} + n_{22}) / (n_{01} + n_{02})$
			точность	$(n_{11} + n_{22} + n_{33}) / N$

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ПОЗВОНОЧНИК

3.1. Оценка данных анамнеза пациентов с метастазами в позвоночник

Мы проанализировали анамнез 460 пациентов с метастазами в позвоночник. Частота нозологических форм первичных опухолей этих больных отражена в представленной ранее таблице 2.1. У 29,4% диагностирован рак молочной железы, у 20% - рак легкого, у 18,8% - рак почки. Частота меланомы, рака предстательной железы, желудка, тела и шейки матки, толстой кишки варьировала от 2,6 до 4,8%, частота рака слюнной железы, гортаноглотки, мочевого пузыря, поджелудочной железы, аденокортикального рака, лейомиосаркомы матки и метастазов в позвоночник из невыявленного первичного очага не превысила 1,7%. В исследование включены также единичные случаи метастазов в позвоночник рака щитовидной железы (0,9%), языка (0,9%) и ангиосаркомы перикарда (0,4%).

По данным анамнеза, из 460 больных, включенных в исследование, у 136 (29,6%) метастазы в позвоночник были первым проявлением опухоли. У остальных (70,4%; 324/460) они диагностированы в различные сроки после выявления первичной опухоли:

- у 60,5% (196/324) этот период превысил 12 мес.,
- у 13,6% (44/324) – варьировал от 6 до 12 мес.
- у 25,9% (84/324) – был менее 6 мес.

В среднем период между выявлением первичной опухоли и метастазов в позвоночнике у 324 человек составил $32,2 \pm 29,3$ мес. и варьировал от 1 до 372 мес. В таблице 3.1.1 отражены показатели больных раком молочной железы, почки, легкого, матки, предстательной железы, толстой кишки, желудка, щитовидной железы и меланомы. Остальные нозологические формы не представлены ввиду малочисленности групп. Минимальная средняя продолжительность периода между выявлением первичной опухоли и метастазов

в позвоночнике наблюдалась у больных раком желудка (2,7 мес.), максимальная – у больных раком щитовидной железы (82,3 мес.). При раке легкого метастазы в позвоночник выявлены через 8,1 мес., раке предстательной железы, толстой кишки, почки и меланоме – в течение третьего года болезни, раке молочной железы и матки – в течение четвертого года. Наименьший разброс между минимальным и максимальным периодами без метастазов отмечен у больных раком желудка – от 1 до 10 мес., наибольший – при раке молочной железы (6-372 мес.).

Таблица 3.1.1 - Период между диагностикой первичной опухоли и метастазами в позвоночник (n=324)

Нозологическая форма опухоли	n	Период (мес.)	
		Min-max	m±б
Рак молочной железы	108	6-372	42,9±34,2
Рак почки	60	3-168	33,7±27,8
Рак легкого	47	2-96	8,1±5,6
Рак матки	21	3-114	44,7±36,5
Рак предстательной железы	14	9-108	27,6±12,3
Рак толстой кишки	12	14-58	28,2±10,7
Меланома	13	24-69	31,3±11,5
Рак желудка	3	1-10	2,7±1,1
Рак щитовидной железы	4	56-96	82,3±27,3

До включения в исследование все 324 пациента, у которых метастазы в позвоночник выявлены после диагностики первичной опухоли, получили различные виды противоопухолевой терапии (Таблица 3.1.2). Большинству (39,5%; 127/324) проведено комплексное лечение в объеме оперативного вмешательства, лучевой и химиотерапии; 11,7% (38/324) получили только

хирургическое лечение; 9,9% (32/324) – только химиотерапию. Остальным проведено комбинированное лечение в различных вариантах: хирургическое лечение и химиотерапию получили 22,2% (72/324), хирургическое лечение и лучевую терапию – 6,2% (20/324) и химио-лучевое лечение – 10,5% (35/324).

Таблица 3.1.2 - Варианты противоопухолевого лечения до включения в исследование (n=324)

Вид лечения	Количество пациентов	
	Абс.	%
Хирургическое и химиолучевое	127	39,5
Химиотерапия и хирургическое	72	22,2
Хирургическое	38	11,7
Химиолучевое	35	10,5
Химиотерапия	32	9,9
Лучевое и хирургическое	20	6,2

Первичные опухоли удалены у всех оперированных пациентов (79,6%; 258/324).

Из 266 больных, перенесших химиотерапию, у 115 (42,8%) была 1 линия лечения, у 112 (42,1%) – 2 линии, у 33 (12,8%) – 3 линии, у 4 (1,5%) – 4 линии и у 2 (0,8%) – 5 линий.

Проведенный анализ анамнестических данных 460 пациентов показал, что до включения в исследование 74 (16,1%) из них получили различные варианты лечения метастазов в позвоночник (Таблица 3.1.3).

Лучевую терапию получили 82,4% (61/74) больных, хирургическое лечение – 8,1% (6/74), чрескожную вертебропластику – 5,4% (4/74) и комбинированное лечение в объеме оперативного вмешательства и лучевой терапии – 4,0% (3/74).

Таблица 3.1.3 - Варианты лечения метастазов в позвоночник до включения в исследование (n=74)

Вид лечения	Количество пациентов	
	Абс.	%
Лучевое	61	82,4
Хирургическое	6	8,1
Чрескожная вертебропластика	4	5,4
Лучевое и хирургическое	3	4,0

3.2. Результаты диагностического обследования пациентов с метастазами в позвоночник

При включении в исследование была выполнена оценка онкологического, соматического, ортопедического и неврологического статуса всех 460 пациентов с метастазами в позвоночник. Для объективизации оценки использовали диагностические шкалы VAS, Watkins, Karnofsky и Frankel (Приложения 1-4).

При первичном осмотре 80% (369/460) пациентов (Таблица 3.2.1) жаловались только на боли различной локализации и интенсивности, у 12% (55/460) боль сочеталась с неврологическими расстройствами, у 4% (18/460) были только неврологические симптомы – параличи, парезы, нарушения чувствительности и функции тазовых органов. Средняя продолжительность указанных жалоб составила $3,1 \pm 2,3$ мес. и колебалась от 0,1 до 36 мес.

У 18 (3,9%) из 460 больных метастазы в позвоночник не имели клинических проявлений и были диагностической находкой во время контрольного обследования.

Таблица 3.2.1 - Частота основных жалоб пациентов с метастазами в позвоночник при включении в исследование (n=460)

Жалобы	Количество пациентов	
	Абс.	%
Боль	369	80
Неврологический дефицит	18	4
Боль и неврологический дефицит	55	12
Нет	18	4

Проведенная оценка болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (VAS) у 424 пациентов, предъявлявших жалобы на боль, показала, что у 61,3% (259/424) субъективное восприятие интенсивности боли соответствовало 7 и более баллам (Таблица 3.2.2), то есть, боль была очень сильной и у 1,4% (6/424) – даже нестерпимой. Треть пациентов (33%; 141/424) оценили боль как умеренную и только 5,7% (24/424) – как слабую.

Таблица 3.2.2 - Распределение пациентов в зависимости от субъективной оценки интенсивности боли по шкале VAS при включении в исследование (n=424)

Баллы	Описание боли	Количество пациентов	
		Абс.	%
1	Слабая	6	1,4
2		8	1,9
3		10	2,4
4	Умеренная	18	4,2
5		35	8
6		88	20,8

7	Сильная	102	24,1
8		127	30,2
9		24	5,7
10	Нестерпимая	6	1,4

Объективная оценка интенсивности болевого синдрома по шкале Watkins, учитывающей частоту приема анальгетиков различных групп (Таблица 3.2.3), подтвердила высокую частоту выраженного болевого синдрома. Так, для купирования боли 69,4% (294/424) пациентов использовали наркотические анальгетики (3 и 4 балла), 22,6% (96/424) указали на нерегулярный прием ненаркотических анальгетиков (2 балла). Без обезболивающих препаратов (1 балл) обходились 8% (34/424) пациентов, хотя, согласно субъективной оценке по шкале VAS, слабую боль ощущали только 5,7% (24/424).

Таблица 3.2.3 - Распределение пациентов в зависимости от типа обезболивания по шкале Watkins при включении в исследование (n=424)

Баллы	Описание	Количество пациентов	
		Абс.	%
1	Минимальная боль, не требующая приема анальгетиков, не нарушающая сон	34	8
2	Нерегулярный прием ненаркотических анальгетиков	96	22,6
3	Непостоянный прием наркотических анальгетиков.	182	43
4	Непрекращающиеся сильные боли с постоянным приемом наркотических анальгетиков	112	26,4

Оценку неврологического статуса проводили по общепринятой шкале Frankel. При включении в исследование неврологический дефицит выявили у 74 (16,1%) из 460 пациентов (Таблица 3.2.4). Большинство (64,9%; 48/74) не могли самостоятельно передвигаться из-за нижней параплегии с полным (19%) или частичным (24,3%) нарушением чувствительности (степени А и В) и глубоких парезов (21,6%; степень С). Следует отметить, что из 42 больных с парезами различной степени выраженности у 20 были нарушения функции тазовых органов.

Проведенный анализ показал, что сроки развития парезов колебались от 1 до 120 суток и в среднем составили $13,9 \pm 12,3$ суток. Сроки развития нижней параплегии, обусловленной компрессией спинного мозга, не превысили 30 суток и в среднем составили $9,3 \pm 9,1$ суток.

Таблица 3.2.4 - Распределение пациентов в зависимости от степени неврологического дефицита по шкале Frankel при включении в исследование (n=74)

Степень неврологического дефицита		Количество пациентов			
		Абс.	%	Абс.	%
А	Плегия с полным нарушением чувствительности	14	19	14	19
В	Плегия с частичным нарушением чувствительности	18	24,3	18	24,3
С	Глубокий парез (<i>лежащий больной</i>), имеется незначительная двигательная активность				
Са	Нарушение тазовых функций по паралитическому типу	7	9,5	16	21,6
Сb	Нейрогенный мочевой пузырь	5	6,7		
Сс	Тазовые функции сохранены	4	5,4		

Продолжение таблицы 3.2.4

D	Слабый парез (может ходить сам или с помощью дополнительных приспособлений), неполное нарушение чувствительности, возможно нарушение тазовых функций				
D2	Ходит с помощью трости	2	2,7	26	35,1
D3	Ходит самостоятельно, без дополнительных приспособлений				
D3a	Нарушение тазовых функций по паралитическому типу	2	2,7		
D3b	Нейрогенный мочевой пузырь	6	8,1		
D3c	Тазовые функции сохранены	16	21,6		

Распределение пациентов в зависимости от распространенности первичной опухоли представлено в таблице 3.2.5.

Таблица 3.2.5 - Распределение пациентов в зависимости от распространенности первичной опухоли при включении в исследование (n=460)

Количество зон поражения	Количество пациентов	
	Абс.	%
Метастазы в позвоночник		
Солитарный	174	37,8
Множественные	36	7,9
Множественные + костные экстраспинальные	250	54,3
Метастазы в висцеральные органы (количество зон поражения)		
Нет	194	42,2
1-2	210	45,6
> 2	56	12,2

По данным клинико-инструментального обследования, у 174 (37,8%) из 460 пациентов были солитарные метастазы в позвоночник, у остальных (62,2%; 286/460) – множественные. У 250 (54,3%) больных выявлены и метастазы в позвоночник, и метастазы в другие кости.

Следует отметить, что у 18 (3,9%) из 460 человек метастазы в позвоночник не имели клинических проявлений и оказались диагностической находкой во время контрольного обследования. У остальных боли и неврологический дефицит были обусловлены поражением шейного отдела в 34 (7,4%) случаях, грудного – в 237 (51,8%) и пояснично-крестцового – в 171 (36,9%).

Множественные метастазы в позвоночник выявлены в основном у больных раком молочной железы (32,9%), легкого (20%) и почки (13,9%). Частота остальных нозологических форм не превысила 6% (Таблица 3.2.6).

Таблица 3.2.6 - Распределение пациентов с множественными метастазами в позвоночник в зависимости от нозологической формы первичной опухоли при включении в исследование (n=286)

Нозологическая форма опухоли	Количество пациентов	
	Абс.	%
Рак молочной железы	93	32,9
Рак легкого	59	20,3
Рак почки	40	14
Меланома	15	5,2
Рак предстательной железы	10	3,7
Рак желудка	10	3,7
Рак гортаноглотки	8	2,8
Метастазы из НПО	6	2
Рак толстой кишки	7	2,8

Продолжение таблицы 3.2.6

Рак тела матки	6	2
Рак шейки матки	6	2
Адренокортикальный рак	6	2
Рак щитовидной железы	4	1,4
Рак поджелудочной железы	4	1,4
Лейомиосаркома матки	4	1,4
Рак мочевого пузыря	4	1,4
Рак слюнной железы	3	1,0

Как видно из представленных таблице 3.2.5 данных, у 266 (57,8%) из 460 больных были метастазы в висцеральные органы, причем у 56 (12,2%) человек выявлено более 2 зон поражения. Из наиболее значимых отметим метастазы в печень у 84 пациентов и метастазы в головной мозг у 14 больных, причем, соответственно у 52,4% и у 28,6% из них было множественное поражение.

Анализ результатов обследования 136 больных, у которых метастазы в позвоночник были первым проявлением опухоли, показал, что:

- у 46 (33,8%) человек солитарные метастазы в позвоночник сочетались с метастазами в другие кости,
- у остальных (66,2%; 90/136) выявлено множественное поражение костей скелета,
- у 67,6% (92/136) больных были висцеральные метастазы, в 45,6% (62/136) случаев они имели 1-2 локализации, в остальных 22% (30/136) наблюдалось множественное поражение внутренних органов,
- у 22,1% (30/136) пациентов диагностировано сочетанное множественное поражение и костных структур, и висцеральных органов.

Общее функциональное состояние пациентов оценивали по общепринятой шкале Karnofsky. У всех больных индекс был 50% и более (Таблица 3.2.7).

Таблица 3.2.7 - Распределение пациентов в зависимости от общего функционального состояния по шкале Karnofsky при включении в исследование (n=460)

Индекс Karnofsky (%)	Описание	Количество пациентов	
		Абс.	%
100	Состояние нормальное, жалоб нет	10	2
90	Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	14	3
80	Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания	56	12
70	Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	135	30
60	Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	161	35
50	Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	84	18

Как видно из представленных в таблице 3.2.7 данных, только 5% (24/460) больных с индексом Karnofsky 90-100% сохранили способность к нормальной деятельности и имели лишь незначительные проявления заболевания. В помощи и медицинском обслуживании нуждались 18% (84/460) пациентов с индексом

Karnofsky 50%. У большинства статус соответствовал индексу Karnofsky 60-70%:

- 35% (161/460) больных нуждались в периодической помощи, но могли удовлетворить большую часть своих потребностей самостоятельно (индекс Karnofsky 60%)
- 30% (135/460) пациентов обслуживали себя, но не могли сохранять обычную деятельность (индекс Karnofsky 70%).

3.3. Оценка прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник

Для оценки прогноза жизни 460 пациентов с метастазами в позвоночник были использованы общепризнанные специализированные шкалы Tomita, Tokuhashi и Bauer (Приложения 5-7).

Как видно из таблицы 3.3.1, благоприятный прогноз по шкале Tomita (2-5 баллов), подразумевающий возможность радикального хирургического лечения, получен у 40% больных, умеренный прогноз (6-7 баллов), при котором показано паллиативное лечение, – у 24,3% и неблагоприятный прогноз (8-10 баллов) с планируемым симптоматическим лечением – у 35,7%.

Таблица 3.3.1 - Распределение пациентов в зависимости от прогноза по шкале Tomita (n=460)

Балл	Прогноз продолжительности жизни	Рекомендованное лечение	Количество пациентов			
			Абс.	%	Абс.	%
2	Благоприятный (>12 мес.)	Радикальное	21	4,8	184	40
3			84	18,3		
4			41	8,7		
5			38	8,3		
6	Умеренный (6-12 мес.)	Паллиативное	59	12,8	112	24,3
7			53	11,5		

Продолжение таблицы 3.3.1

8	Неблагоприятный (<6 мес.)	Симптомати- ческое	58	12,6	164	35,7
9			30	6,5		
10			76	16,5		

Частота благоприятного прогноза по шкале Tokuhashi (Таблица 3.3.2) была практически аналогичной – 39,1%, однако частота неблагоприятного прогноза составила только 24,8%, что на 10,9% ниже аналогичного показателя по шкале Tomita.

Таблица 3.3.2 - Распределение пациентов в зависимости от прогноза по шкале Tokuhashi (n=460)

Балл	Прогноз продолжительности жизни	Рекомендован- ное лечение	Количество пациентов			
			Абс.	%	Абс.	%
2	Неблагоприятный (<6 мес.)	Симптомати- ческое	16	3,5	114	24,8
3			22	4,8		
4			32	7		
5			44	9,6		
6	Умеренный (6-12 мес.)	Паллиативное	64	13,9	166	36,1
7			72	15,7		
8			30	6,5		
9	Благоприятный (>12 мес.)	Радикальное	47	10	180	39,1
10			52	11,3		
11			32	7		
12			38	8,3		
13			10	2,2		
14			1	0,4		

Частота благоприятного прогноза по шкале Bauer (Таблица 3.3.3) кардинально отличалась от предыдущих двух шкал и составила только 8,3%, что примерно в 5 раз ниже результатов оценки по шкалам Tomita и Tokuhashi.

По шкале Bauer у 55,2% больных получен умеренный прогноз с возможностью паллиативного лечения. Это наиболее высокий показатель среди трех использованных шкал, он в 2,3 раза превысил частоту аналогичной оценки по шкале Tomita и в 1,5 раза по шкале Tokuhashi.

Таблица 3.3.3 - Распределение пациентов в зависимости от прогноза по шкале Bauer (n=460)

Балл	Прогноз продолжительности и жизни	Рекомендованное лечение	Количество пациентов			
			Абс.	%	Абс.	%
0	Неблагоприятный (<6 мес.)	Симптоматическое	66	14,3	168	36,5
1			102	22,2		
2	Умеренный (6-12 мес.)	Паллиативное	130	28,3	254	55,2
3			124	26,9		
4	Благоприятный (>12 мес.)	Радикальное	38	8,3	38	8,3

Описание клинического случая больной М., у которой прогноз по шкале Tomita не соответствовал прогнозу по шкалам Tokuhashi и Bauer.

Больная М., 63 лет.

Диагноз: рак левой молочной железы, стадия T2N1M0. Состояние после комбинированного лечения. Метастазы в кости скелета, патологический перелом С6 позвонка, болевой синдром.

Из анамнеза известно, что за три года до обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по месту жительства больной поставлен диагноз: рак левой молочной железы, стадия T2N1M0 и проведено комбинированное лечение в

объеме предоперационной химиотерапии, мастэктомии и лучевой терапии. При патогистологическом исследовании выявлен инфильтративно-протоковый рак с положительным рецепторным статусом. В дальнейшем больная получала гормонотерапию и регулярно проходила контрольные обследования. За 3 мес. до обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина стала жаловаться на нарастающую боль в шейном отделе позвоночника. При обследовании выявлены метастазы в кости скелета (не более 5) и С6 позвонок, патологический перелом С6 позвонка с кифотической деформацией (Рисунок 3.3.1). Метастазов в висцеральные органы не обнаружено.

При обследовании в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина общее состояние по шкале Karnofsky -70%, болевой синдром по шкале VAS - 7 баллов, по шкале Watkins – 3 балла. Признаков неврологического дефицита нет (оценка по шкале Frankel – E).

Оценка по шкале Tomita – 3 балла (прогноз благоприятный, ожидаемая продолжительность жизни более 12 мес.), возможно проведение радикального хирургического вмешательства.



Рисунок 3.3.1 - Компьютерная томограмма (сагиттальный срез) больной М. до хирургического лечения

Оценка по шкале Tokuhashi – 11 баллов (прогноз умеренный, ожидаемая продолжительность жизни от 6 до 12 мес.), возможно хирургическое лечение в паллиативном объеме.

Оценка по шкале Bauer – 3 балла (прогноз умеренный, ожидаемая продолжительность жизни больше 6 мес.), возможно паллиативное лечение.

Учитывая нозологическую форму первичной опухоли (рак молочной железы), наличие метастазов только в кости скелета, поражение шейного отдела позвоночника с умеренно выраженным болевым синдромом, длительный период до развития метастазов (3 года) и хороший соматический статус больной, на многопрофильном консилиуме с участием хирурга-онколога, вертебролога, лучевого терапевта и химиотерапевта принято решение о проведении хирургического лечения в радикальном объеме (корпорэктомия С6), несмотря на разночтения в рекомендациях шкалы Tomita со шкалами Tokuhashi и Bauer. Выполнена корпорэктомия С6 позвонка кускованием с замещением дефекта эндопротезом тела позвонка. Время операции 80 мин, кровопотеря 250 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка активизирована на 3 сутки.

На рисунке 3.3.2 представлены рентгенограммы шейного отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях после хирургического лечения.



А



Б

Рисунок 3.3.2 - Рентгенограммы больной М. после корпорэктомии С6 позвонка кускованием с замещением дефекта эндопротезом тела позвонка (А – прямая проекция, Б – боковая проекция)

В послеоперационном периоде проведен курс дистанционной лучевой терапии на область шейного отдела позвоночника, РОД 2 Гр, до СОД 30 Гр. В период наблюдения в течение 48 мес. признаков рецидива опухоли в зоне операции не было.

Таким образом, отсутствие универсальной прогностической шкалы во многом затрудняет выбор вида лечения метастазов в позвоночник. Однако, несмотря на разночтения прогноза по шкале Tomita со шкалами Tokuhashi и Bauer, больной М. по решению многопрофильного консилиума выбран и выполнен адекватный объем радикального хирургического лечения: корпорэктомия С6 позвонка. Совпадение решения многопрофильного консилиума с реальной продолжительностью жизни пациентки в течение 4 лет свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к лечению метастазов в позвоночник.

В заключении раздела приводим описание клинического случая больного А., у которого было полное совпадение оценок прогноза по шкалам Tomita, Tokuhashi и Bauer с решением многопрофильного консилиума и реальной продолжительностью жизни после симптоматического лечения метастаза в позвоночник.

Больной А. 63 года.

Диагноз: аденокарцинома правого легкого, стадия T3N1M1. Состояние после комбинированного лечения. Метастазы в кости скелета, лимфатические узлы, печень. Метастаз в Th9 позвонок. Болевой синдром, нестабильность в позвоночно-двигательном сегменте.

Из анамнеза известно, что по месту жительства проведено комбинированное лечение аденокарциномы правого легкого. Через 9 мес. после окончания лечения выявлено прогрессирование заболевания в виде метастазов в кости скелета, включая Th9 позвонок, лимфатические узлы, печень.

Компьютерные томограммы Th9 позвонка в этот период представлены на рисунке 3.3.3.

При включении в исследование общее состояние по шкале Karnofsky – 70%, интенсивность болевого синдрома по шкале VAS – 4 балла, по шкале Watkins – 2 балла, оценка неврологического статуса по шкале Frankel – E (признаков неврологического дефицита нет).

Оценка по шкале Tomita – 10 баллов (прогноз неблагоприятный, показано симптоматическое лечение).

Оценка по шкале Tokihash – 4 балла (прогноз неблагоприятный, показано симптоматическое лечение).

Оценка по шкале Bauer – 0 баллов (прогноз неблагоприятный, показано симптоматическое лечение).

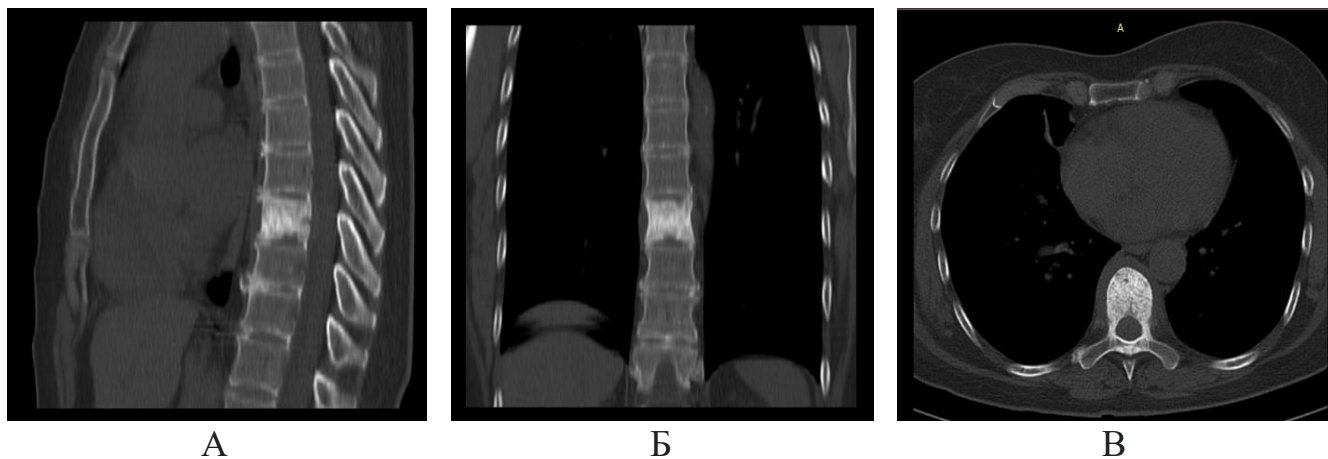


Рисунок 3.3.3 - Компьютерные томограммы Th9 позвонка больного А. до хирургического лечения (А – сагиттальная проекция, Б – фронтальная проекция, В – аксиальная проекция)

Учитывая множественные метастазы аденокарциномы легкого в кости, лимфатические узлы и печень, свидетельствующие о значительной диссеминации опухоли и неблагоприятном прогнозе заболевания, умеренно выраженный болевой синдром, отсутствие неврологического дефицита, многопрофильный консилиум с участием хирурга-онколога, вертебролога, химиотерапевта и лучевого терапевта принял решение о симптоматическом хирургическом лечении в объеме чрескожной стабилизации пораженного позвонка. Оперативное вмешательство длилось 70 мин,

кровопотери не было. На следующий день больной активизирован. Боли полностью купированы. Рентгенограммы пациента после операции представлены на рисунке 3.3.4. В дальнейшем пациент получал лекарственное лечение по поводу рака легкого. Срок жизни составил 9 мес.

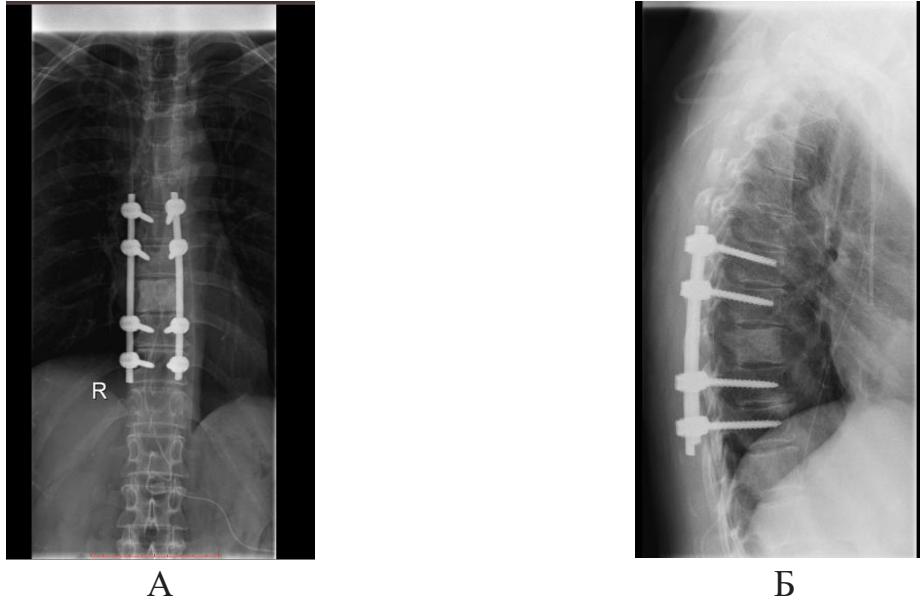


Рисунок 3.3.4 - Рентгенограммы больного А. после чрескожной стабилизации Th9 позвонка (А – фронтальная проекция, Б – сагиттальная проекция)

Таким образом, в данной ситуации неблагоприятный прогноз жизни, определенный по шкалам Tomita, Tokuhashi, Bauer и решение многопрофильного консилиума совпали. Выполнена чрескожная стабилизация позвоночника – малоинвазивная процедура, направленная на решение симптоматической задачи. Благодаря ей, несколько последних месяцев пациент имел удовлетворительное качество жизни. Боль в грудном отделе позвоночника не беспокоила.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ПОЗВОНОЧНИК

За время исследования 460 больных получили различные виды лечения метастазов в позвоночник. На первом этапе 77,9% (358/460) пациентов проведено хирургическое лечение, 14,3% (66/460) – лучевая терапия и 7,8% (36/460) – химиотерапия (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Виды лечения метастазов в позвоночник во время исследования

Вид лечения	Количество пациентов	
	Абс.	%
1 этап (n=460)		
Хирургическое лечение	358	77,9
Лучевая терапия	66	14,3
Химиотерапия	36	7,8
2 этап (n=448)		
Химиотерапия	341	76,3
Лучевая терапия	65	14,3
Хирургическое лечение	42	9,4

В течение 20-летнего периода исследования 448 (97,3%) из 460 больных по показаниям прошли 2-ой этап лечения метастазов в позвоночник: 341 (76,3%) пациента получили химиотерапию, 65 (14,3%) – лучевую терапию и 42 (9,4%) – хирургическое лечение.

Оценивая эффективность проведенного лечения метастазов в позвоночник у 460 больных, было выполнено сравнение динамики:

- интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS и Watkins,
- степени неврологического дефицита по шкале Frankel,

- общего функционального состояния по шкале Karnofsky.

При включении в исследование боль различной интенсивности испытывали 424 человека. Динамика болевого синдрома по шкале VAS наглядно отражает хороший эффект лечения метастазов в позвоночник. Как видно на рисунке 4.1,

- боль полностью купирована у 0,5% пациентов,
- практически в 3 раза уменьшилась частота нестерпимой боли: 1,4% до 0,5% ($p=0,0087$).
- в более чем в 10 раз снизилась частота сильной боли: с 59,9% до 5,7% ($p=0,0074$).

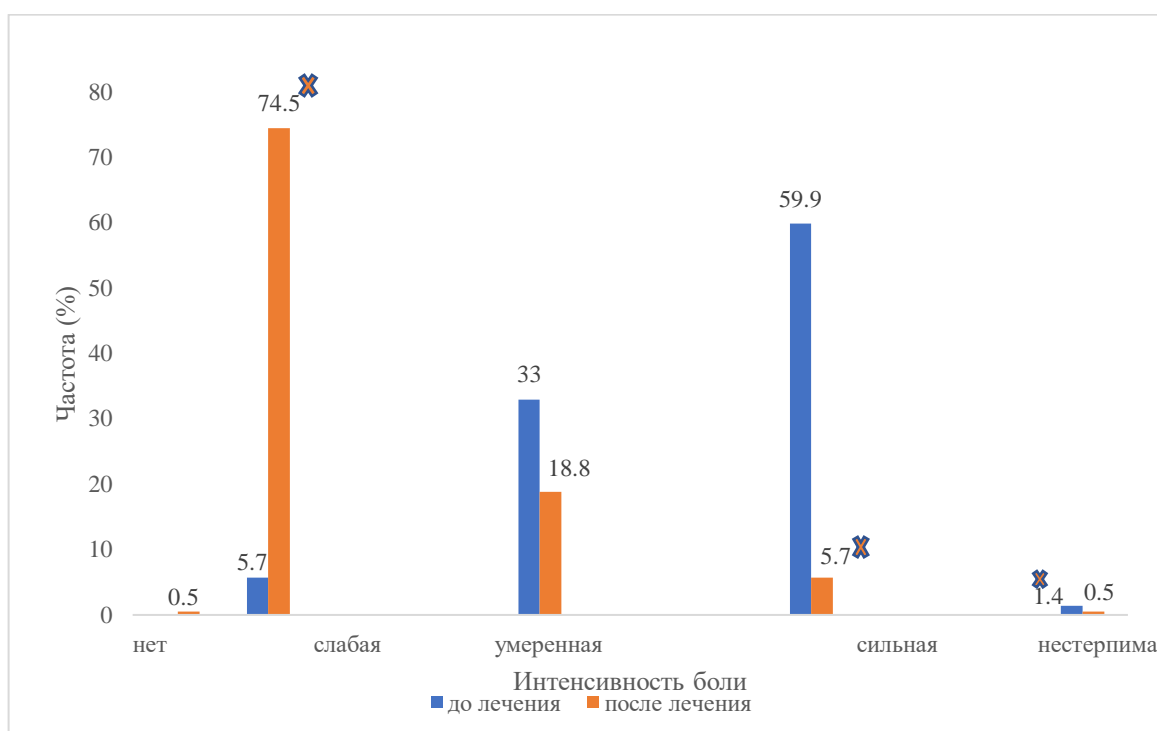


Рисунок 4.1 - Субъективная оценка интенсивности боли по шкале VAS до и после лечения метастазов в позвоночник ($n=424$; X- различия достоверны по сравнению с показателем до лечения при $p<0,05$)

Динамика интенсивности болевого синдрома по шкале Watkins показала, что лечение метастазов в позвоночник в 4,5 раза снизило частоту приема наркотических анальгетиков (3-4 балла) – с 69,4% до 15,1% ($p=0,0046$), при этом количество пациентов, испытывающих минимальную боль,

не требующую приема анальгетиков (1 балл), статистически значимо возросло в 6 раз – с 8% до 49,1% ($p=0,011$; Рисунок 4.2).

Как уже было отмечено в главе 3, при включении в исследование неврологический дефицит различной степени тяжести выявлен у 74 пациентов. Лечение метастазов в позвоночник (Рисунок 4.3):

- способствовало полному исчезновению неврологических симптомов (степень E по шкале Frankel) у 21,6% больных ($p=0,000...$),
- снизило частоту нижней параплегии (степень A+B по шкале Frankel) в 1,6 раза – с 43,3% до 27% ($p=0,027$);).

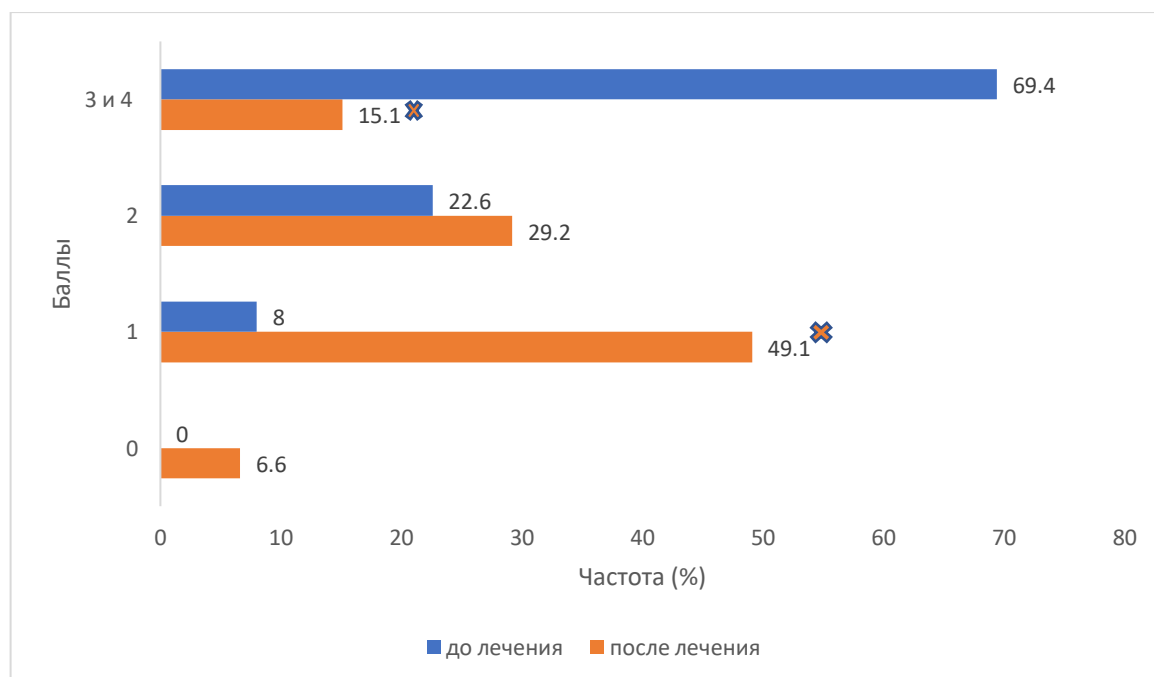


Рисунок 4.2 - Объективная оценка болевого синдрома по шкале Watkins до и после лечения метастазов в позвоночник ($n=424$; X - различия достоверны по сравнению с показателем до лечения при $p<0,05$)

Проведенное лечение улучшило и общее функциональное состояние пациентов. Так,

- 7,5% больных с индексом Karnofsky 50% перестали нуждаться в значительной посторонней помощи (Рисунок 4.4),

- более чем в 2 раза (с 35% до 16,5%; $p=0,018$) снизилось количество больных с индексом 60%, периодически нуждавшихся в посторонней помощи,
- при этом в 2 раза выросла частота индекса 80% ($p=0,015$) и в 3 раза частота индекса 90% ($p=0,021$), то есть пациенты вернулись к нормальной активности с незначительными ограничениями

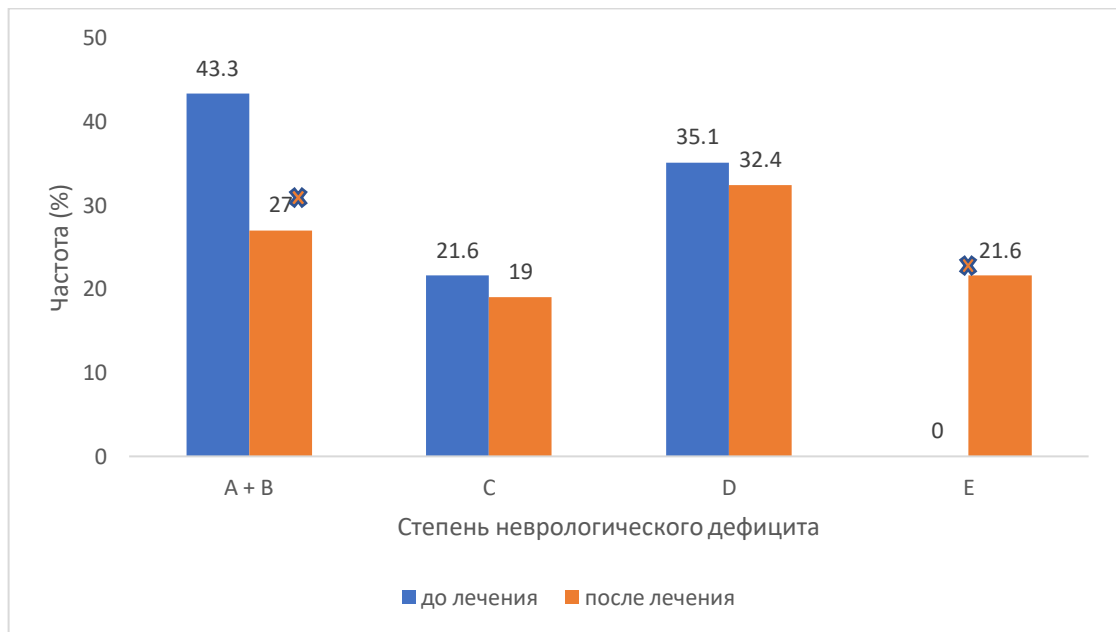


Рисунок 4.3 - Оценка степени неврологического дефицита по шкале Frankel до и после лечения метастазов в позвоночник ($n=74$; X - различия достоверны по сравнению с показателем до лечения при $p<0,05$)

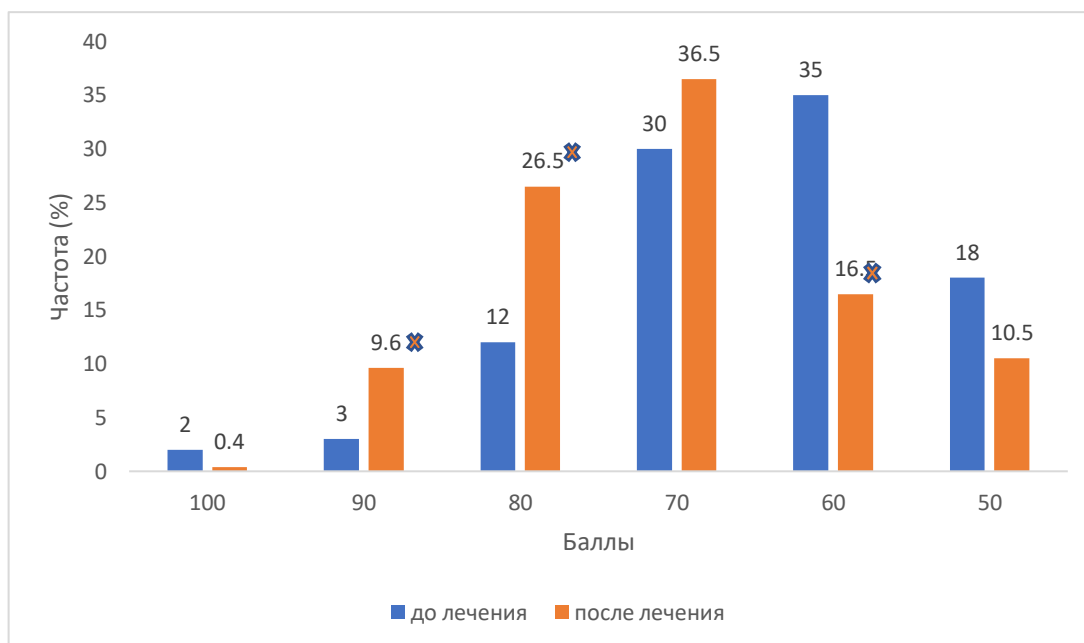


Рисунок 4.4 - Общее функциональное состояние пациентов по шкале Karnofsky до и после лечения метастазов в позвоночник (n=460; X - различия достоверны по сравнению с показателем до лечения при $p < 0,05$)

Показатели общей выживаемости 460 пациентов после лечения метастазов в позвоночник представлены в таблице 4.2. Медиана выживаемости составила 15 мес., однолетняя выживаемость – $57,1 \pm 3,2\%$, пятилетняя – $28,3 \pm 3,2\%$, десятилетняя – $21,6 \pm 4,2\%$ (Рисунок 4.5).

Таблица 4.2 - Общая выживаемость 460 пациентов, включенных в исследование, после лечения метастазов в позвоночник

Показатель выживаемости	Выживаемость ($\% \pm \delta$)
1-летняя	$57,1 \pm 3,2$
3-летняя	$34 \pm 3,1$
5-летняя.	$28,3 \pm 3,2$
10-летняя	$21,6 \pm 4,2$
15-летняя	$21,6 \pm 4,2$
Медиана	15 мес.

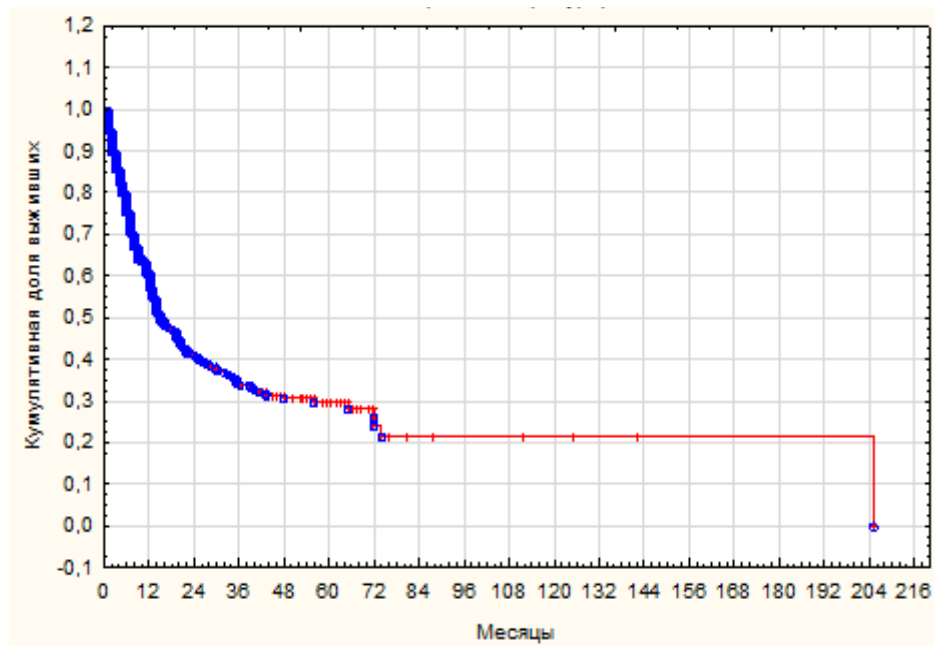


Рисунок 4.5 - Диаграмма общей выживаемости 460 пациентов, включенных в исследование, после лечения метастазов в позвоночник

Проведенный анализ отдаленных результатов лечения метастазов в позвоночник показал, что после окончания исследования из 460 пациентов 136 (29,6%) живы и 324 (70,4%) умерли от проявлений опухоли:

- 114 (35,2%) из них умерли в первые 6 мес. после лечения метастазов в позвоночник,
- 94 (29%) – в сроки от 6 до 12 мес.,
- 116 (35,8%) – прожили больше года.

Показатели выживаемости 114 пациентов, умерших в первые 6 мес. после лечения метастазов в позвоночник, отражены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 - Общая выживаемость 114 пациентов, умерших в первые 6 мес. после лечения метастазов в позвоночник

Показатель выживаемости	Выживаемость (%±δ)
1-месячная	78,9±5,4
2-месячная	57,9±6,5

Продолжение таблицы 4.3

3-месячная	50±0,6
4-месячная	29,8±6,0
5-месячная	19,3±5,2
6-месячная	0,00
Медиана	3 мес.

Медиана выживаемости составила 3 мес., одномосячная выживаемость – 78,9±5,4%, 3-месячная – 50±0,6%, 5-месячная – 19,3±5,2% (Рисунок 4.6).

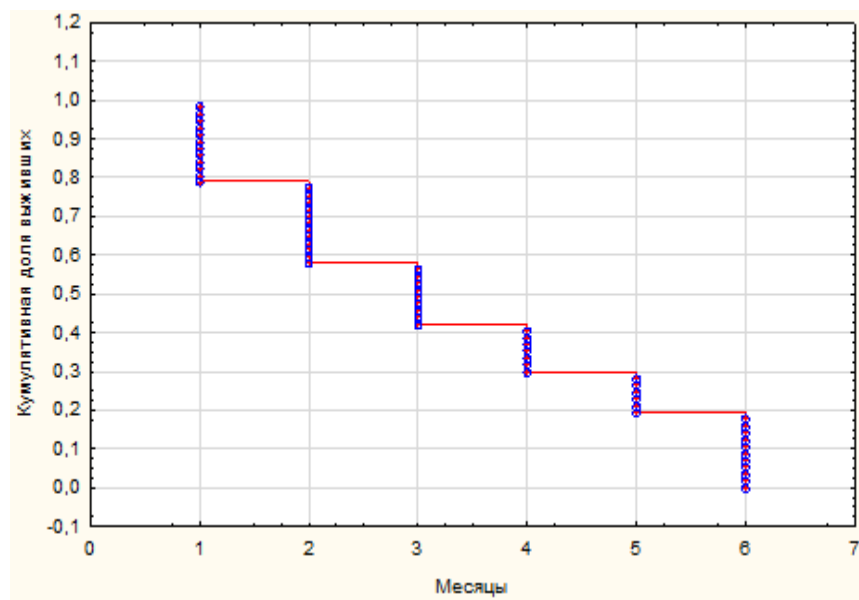


Рисунок 4.6 - Диаграмма общей выживаемости 114 пациентов, умерших в первые 6 мес. после лечения метастазов в позвоночник

Показатели выживаемости 94 пациентов, умерших в сроки от 6 до 12 мес. после лечения метастазов в позвоночник, представлены в таблице 4.4.

Медиана выживаемости составила 9 мес., 7-месячная выживаемость – 74,5±6,3%, 9-месячная – 50±7,4%, 11-месячная – 22,8±6,82% (Рисунок 4.7).

Таблица 4.4 - Общая выживаемость 94 пациентов, умерших в сроки от 6 до 12 мес. после лечения метастазов в позвоночник

Показатель выживаемости	Выживаемость (%±δ)
7-месячная	74,5±6,3
8-месячная	59,6±7,2
9-месячная	50±7,4
10-месячная	39,9±7,5
11-месячная	22,8±6,8
12-месячная	0,00
Медиана	9 мес.

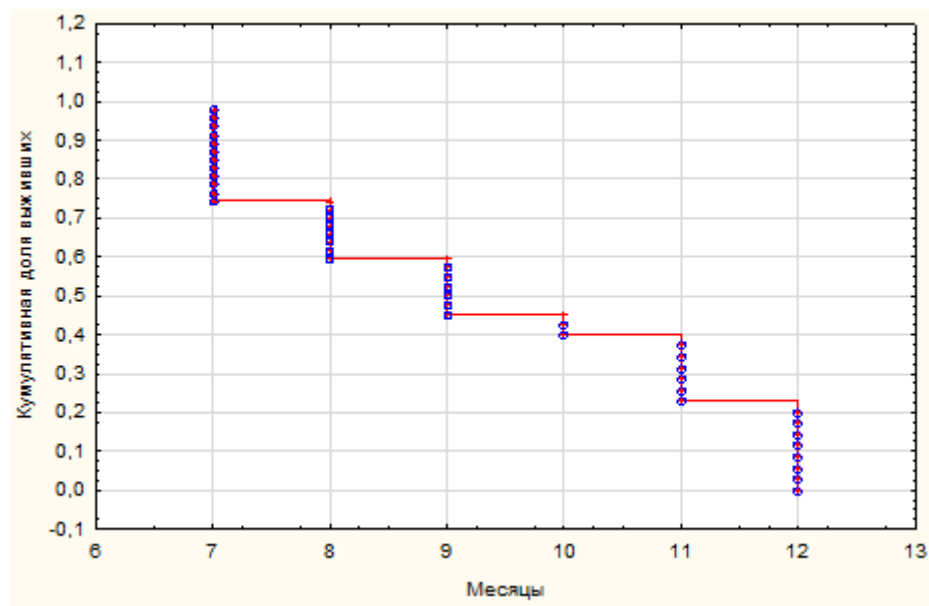


Рисунок 4.7 - Диаграмма общей выживаемости 94 пациентов, умерших в сроки от 6 до 12 мес. после лечения метастазов в позвоночник

Показатели общей выживаемости 116 пациентов, умерших более чем через 12 мес. после лечения метастазов в позвоночник, отражены в таблице 4.5. Медиана выживаемости составила 22 мес., однолетняя выживаемость 92,2±2,7%, пятилетняя – 7,81±4,1%, десятилетняя – 1,52±1,5% (Рисунок 4.8).

Таблица 4.5 - Общая выживаемость 116 пациентов, умерших более чем через 12 мес. после лечения метастазов в позвоночник

Показатель выживаемости	Выживаемость (%±δ)
1-летняя	92,2±2,7
3-летняя	20,3±5,1
5-летняя.	7,81±4,1
10-летняя	1,52±1,5
15-летняя	1,52±1,5
Медиана	22 мес.

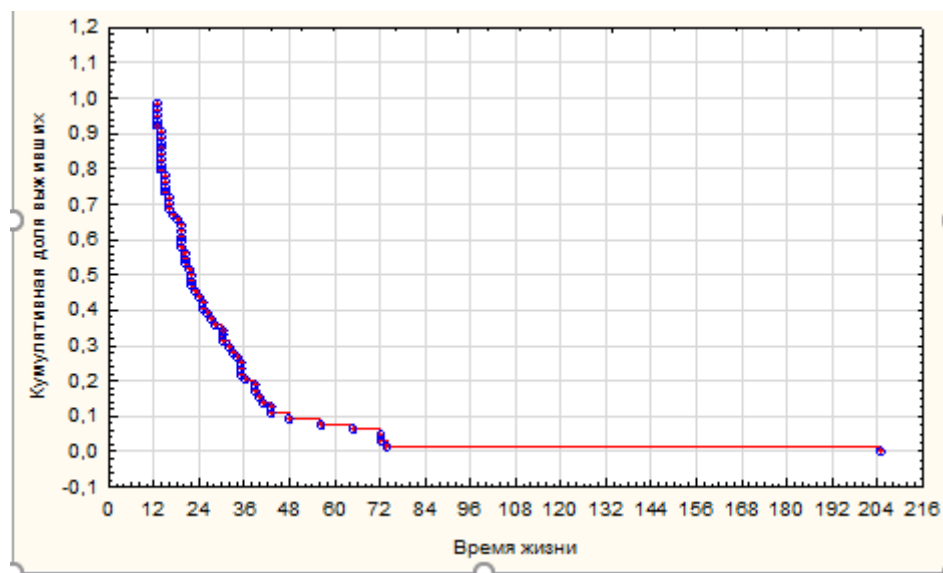


Рисунок 4.8 - Диаграмма общей выживаемости 116 пациентов, умерших более чем через 12 мес. после лечения метастазов в позвоночник

Сравнение медиан реальной продолжительности жизни 324 больных, умерших в различные сроки после лечения метастазов в позвоночник, показало статистически значимые различия между:

- 1) группами больных, умерших в первые 6 мес. (n=114) и в сроки от 6 до 12 мес. (n=94) после лечения. По критерию Гехана-Вилкоксона $p = 0,00000001$; по критерию Кокса-Ментела $p = 0,00000001$, по лог-ранговому критерию $p = 0,00000001$;

- 2) группами больных, умерших в первые 6 мес. (n=114) и более чем через 12 мес. (n=116) после лечения. По критерию Гехана-Вилкоксона $p = 0,00000001$; по критерию Кокса-Ментела $p = 0,00000001$, по лог-ранговому критерию $p = 0,00000001$;
- 3) группами больных, умерших в сроки от 6 до 12 мес. (n=94) и более чем через 12 мес. (n=116) после лечения. По критерию Гехана-Вилкоксона $p = 0,00000001$; по критерию Кокса-Ментела $p = 0,00000001$, по лог-ранговому критерию $p = 0,00000001$;

Ниже представим особенности отдельных видов проведенного лечения метастазов в позвоночник.

4.1. Хирургическое лечение метастазов в позвоночник

Как отмечено выше, хирургическое лечение метастазов в позвоночник на 1 этапе получили 358 пациентов:

- 140 (39,1%) из них проведены открытые оперативные вмешательства,
- 218 (60,9%) выполнена малоинвазивная процедура – чрескожная вертебропластика.

Анализ этих видов хирургического лечения был выполнен с учетом существенных различий в уровне инвазии, кровопотери, продолжительности и степени тяжести осложнений.

4.1.1. Открытое хирургическое лечение метастазов в позвоночник

Из 140 открытых операций 62,9% выполнены у больных раком почки (38,6%) и молочной железы (24,3%). Частота остальных нозологических форм колебалась от 1,4 до 8,6% (Таблица 4.1.1.1).

Из 140 оперированных пациентов 18 (12,8%) получили радикальное лечение метастазов в позвоночник. Это 8 больных раком молочной железы, по 4 больных раком языка и почки и 2 больных раком мочевого пузыря.

Таблица 4.1.1.1 - Распределение пациентов, получивших открытое хирургическое лечение метастазов в позвоночник, в зависимости от нозологической формы первичной опухоли (1 этап; n=140)

Нозологическая форма опухоли	Количество пациентов	
	Абс.	%
Рак почки	55	38,6
Рак молочной железы	34	24,3
Рак легкого	11	8,6
Рак тела матки	8	5,7
Лейомисаркома матки	6	4,2
Меланома	6	4,2
Рак предстательной железы	5	3,1
Рак толстой кишки	4	2,9
Рак шейки матки	3	2,7
Рак языка	4	2,9
Метастазы из НПО	2	1,4
Рак мочевого пузыря	2	1,4

Как видно из таблицы 4.1.1.2, 85,8% операций составила декомпрессивная ламинэктомия с задней стабилизацией, далее по частоте выполнения следовали корпорэктомия (11,4%), спондилэктомия (1,4%) и чрескожная задняя стабилизация (1,4%). Спондил- и корпорэктомии выполнены в радикальном объеме.

Хирургическая декомпрессия на одном уровне проведена 114 (81,4%) из 140 пациентов, на двух уровнях – 21 (15%) больному, на трех и более уровнях – 5 (3,6%).

Таблица 4.1.1.2 - Варианты открытого хирургического лечения метастазов в позвоночник (1 этап; n=140)

Вид лечения	Количество пациентов	
	Абс.	%
Декомпрессивная ламинэктомия с задней стабилизацией	120	85,8
Корпорэктомия	16	11,4
Спондилэктомия	2	1,4
Чрескожная задняя стабилизация	2	1,4

Из 140 операций:

- 113 (80%) выполнены в плановом порядке,
- 10 (7,1%) – по ургентным показаниям,
- 17 (12,9%) – в срочном порядке.

Все экстренные хирургические вмешательства выполнены пациентам с нижней параплегией, развившейся в течение суток до операции. При срочном хирургическом лечении этот период варьировал от 1 до 3 суток.

Продолжительность хирургического вмешательства у 140 пациентов в среднем составила 154 ± 79 мин. и колебалась от 70 до 300 мин.

Средний объем кровопотери составил 1100 ± 853 мл (от 200 до 6000 мл).

Из 140 хирургических операций 18 (12,9%) выполнены в радикальном объеме (корпор- и спондилэктомии).

Паллиативное хирургическое лечение в виде корпорэктомии со стабилизацией или декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией получили 20 (14,3%) больных.

Симптоматические декомпрессивные или декомпрессивно-стабилизирующие хирургические вмешательства провели 102 (72,8%) пациентам.

При индивидуальном планировании лечебной стратегии использовали данные анамнеза, клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов. Окончательное решение о виде и объеме лечения метастазов в позвоночник принимал многопрофильный консилиум в составе хирурга-онколога, вертебролога, химиотерапевта, радиолога и невролога (при необходимости). Дополнительно у всех больных оценили ожидаемую продолжительность жизни по прогностическим шкалам Tomita, Tokuhashi и Bauer. После окончания исследования провели сравнение количества выполненных радикальных, паллиативных и симптоматических открытых оперативных вмешательств с аналогичными объемами лечения, рекомендованными в прогностических шкалах. Как видно из таблицы 4.1.1.3, только количество радикальных оперативных вмешательств практически совпало с рекомендациями шкалы Tokuhashi – 12,9% и 11,4%, соответственно. Частота выполненных паллиативных операций была в 1,6-3,1 раза ниже, а симптоматических – в 1,3-2,7 раз выше рекомендаций шкал Tomita, Tokuhashi и Bauer.

Ввиду многокомпонентной модальности лечения, на 2 этапе проведены 14 открытых хирургических вмешательств:

- 7 декомпрессивно-стабилизирующих операций,
- 4 корпорэктомии,
- 2 спондилэктомии,
- 1 повторную декомпрессивную ламинэктомию.

Продолжительность хирургического вмешательства у 14 пациентов в среднем составила 185 ± 119 мин. и варьировала от 60 до 420 мин.

Средний объем кровопотери составил 900 ± 387 мл (от 500 до 8000 мл).

На 2 этапе радикальное хирургическое лечение в объеме корпор- и спондилэктомии проведено больным, которым на 1 этапе выполнена либо только декомпрессивная ламинэктомия, либо декомпрессивная ламинэктомия со стабилизацией. Далее в рамках комбинированного лечения эти пациенты получили химио- или лучевую терапию. Такие массивные реконструктивные

вмешательства с декомпрессией 360° или циркулярной декомпрессией провели только больным с благоприятным прогнозом жизни, превышающим 12 мес.

Таблица 4.1.1.3 - Сравнение различных объемов открытого хирургического лечения, проведенного во время исследования, с рекомендованными шкалами Tomita, Tokuhashi и Bauer (n=140)

Объем хирургического лечения	Данное исследование		Шкала					
			Tomita		Tokuhashi		Bauer	
	Количество пациентов							
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Радикальное	18	12,9	70	50	16	11,4	12	8,6
Паллиативное	20	14,3	32	22,9	50	35,7	63	45
Симптоматическое	102	72,8	38	27,1	74	52,9	65	46,4

Поскольку радикальную спондилэктомию относительно редко выполняют у больных с метастазами в позвоночник, приводим описание клинического случая больной С. и хотим подчеркнуть, что спондилэктомию показана только пациентам с солитарным метастазом в позвоночник и благоприятным прогнозом жизни, превышающим 12 мес. Во время исследования были выполнены 4 таких операции.

Больная С., 67 лет.

Поступила в городскую клиническую больницу по месту жительства с острой болью в поясничном отделе позвоночника. При обследовании выявлен патологический перелом L1 позвонка. Учитывая быстро нарастающий нижний парапарез и выраженный болевой синдром (4 балла по шкале Watkins), в экстренном порядке выполнена декомпрессивная ламинэктомия с задней стабилизацией и биопсия из пораженного L1 позвонка. При патогистологическом исследовании выявлено метастатическое поражение - рак. Пациентка переведена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

В анамнезе: 3 года назад цистэктомия по поводу рака мочевого пузыря. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России проведены, ПЭТ-КТ и УЗКТ брюшной полости, во время которых выявлено солитарное поражение L1 позвонка с мягкотканым компонентом, тесно прилежащим к телам Th12 и L2 позвонков. На рисунке 4.1.1.1 представлены рентгенограмма и компьютерная томограмма (аксиальный срез) больной при поступлении в клинику.

При включении в исследование оценка болевого синдрома по шкале VAS составила 6 баллов, по шкале Watkins – 4 балла, общее функциональное состояние по шкале Karnofski – 60%. Признаков неврологического дефицита нет (оценка по шкале Frankel – E).

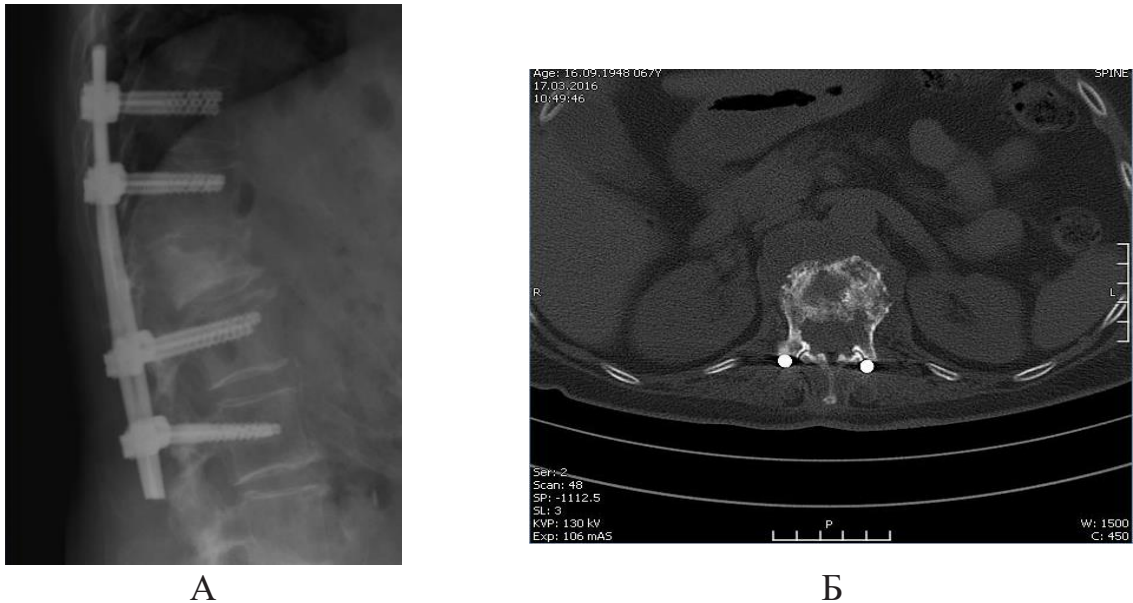


Рисунок 4.1.1.1 - Рентгенограмма и компьютерная томограмма (аксиальный срез) больной С. (объяснение в тексте)

В рамках исследования был составлен прогноз ожидаемой продолжительности жизни больной и соответствующего ей объема лечения метастатического поражения позвоночника поспециализированным шкалам. Оценка по шкале Tomita – 5 баллов (ожидаемая продолжительность жизни 36-59 мес.; показана паллиативная краевая или внутриопухолевая резекция). Результат по шкале Tokihashi – 8 баллов (ожидаемая продолжительность жизни не превышает 6 мес., показано паллиативное хирургическое вмешательство без

уточнения объема). Оценка по шкале Bauer – 3 балла, показано радикальное хирургическое лечение.

Учитывая наличие солитарного метастаза в позвоночник, длительный период до его развития (3 года) и нозологическую форму первичной опухоли (рак мочевого пузыря), на многопрофильном консилиуме с участием хирурга-онколога, вертебролога, лучевого терапевта и химиотерапевта принято решение о проведении радикального хирургического лечения в объеме тотальной спондилэктомии Th12-L2 позвонков с задней стабилизацией и замещением дефекта эндопротезом тела позвонка.

На 1 этапе операции выполнили переустановку системы задней транспедикулярной стабилизации с Th11-Th12 и L2-L3 на уровни Th10-Th11 и L3-L4, заднюю декомпрессивную ламинэктомию с перевязкой Th12-L1-L2 корешков с двух сторон (Рисунок 4.1.1.2).

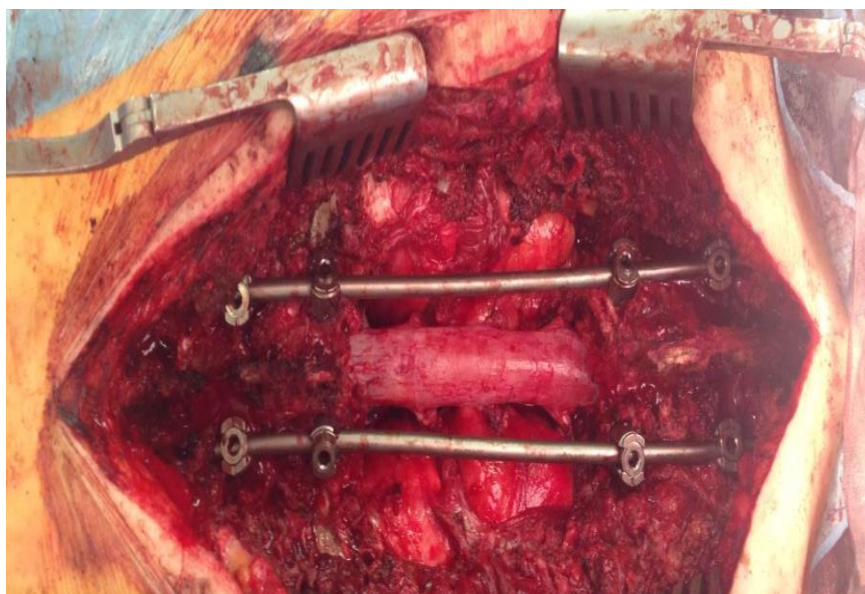


Рисунок 4.1.1.2 - Декомпрессивная ламинэктомия Th12-L2 с задней стабилизацией на уровне Th10-Th11 и L3-L4 у больной С. (объяснение в тексте)

На 2 этапе операции выполнили корпорэктомию Th12-L1 позвонков *en block* (передняя декомпрессия). Фото и компьютерную томограмму препарата представляем на рисунке 4.1.1.3.

Таким образом, больной раком мочевого пузыря с солитарным метастазом в позвоночник проведено радикальное хирургическое лечение в объеме

спондилэктомии пораженного позвонка. Послеоперационные компьютерные томограммы представлены на рисунке 4.1.1.4.

Оперативное вмешательство продолжалось 300 мин., кровопотеря составила 4200 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная активизирована на 5 сутки. После операции оценка болевого синдрома по шкале VAS снизилась до 4 баллов, по шкале Watkins – до 2 баллов и через месяц – до 1 балла. Боль полностью пошла через 3 месяца.

Пациентка находилась под наблюдением онколога по месту жительства и регулярно проходила контрольные обследования в течение 48 мес. Признаков рецидива в позвоночнике не было. В дальнейшем связь потеряна.

Клинический случай больной С. свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к лечению метастазов в позвоночник, так как отсутствие универсальной прогностической шкалы в настоящее время во многом затрудняет выбор вида и объема оперативного вмешательства. Несмотря на неблагоприятный прогноз жизни по шкале Tokuhashi, многопрофильный консилиум, проведенный в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, принял правильное решение о радикальном хирургическом лечении в объеме спондилэктомии. Это позволило пациентке прожить без рецидива заболевания в позвоночнике еще минимум 2 года при хорошем качестве жизни. Следует отметить, что в данном случае решение консилиума совпало с прогнозом по шкале Bauer.



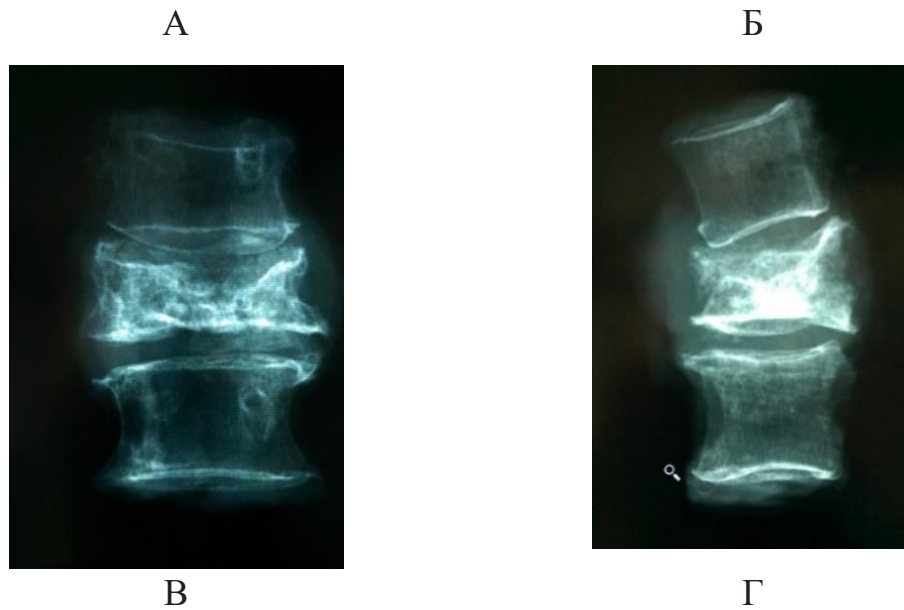


Рисунок. 4.1.1.3 - Фото (А – вид сзади; Б – вид спереди) и компьютерные томограммы (В – фронтальный срез; Г – сагитальный срез) удаленного en bloc препарата больной С.

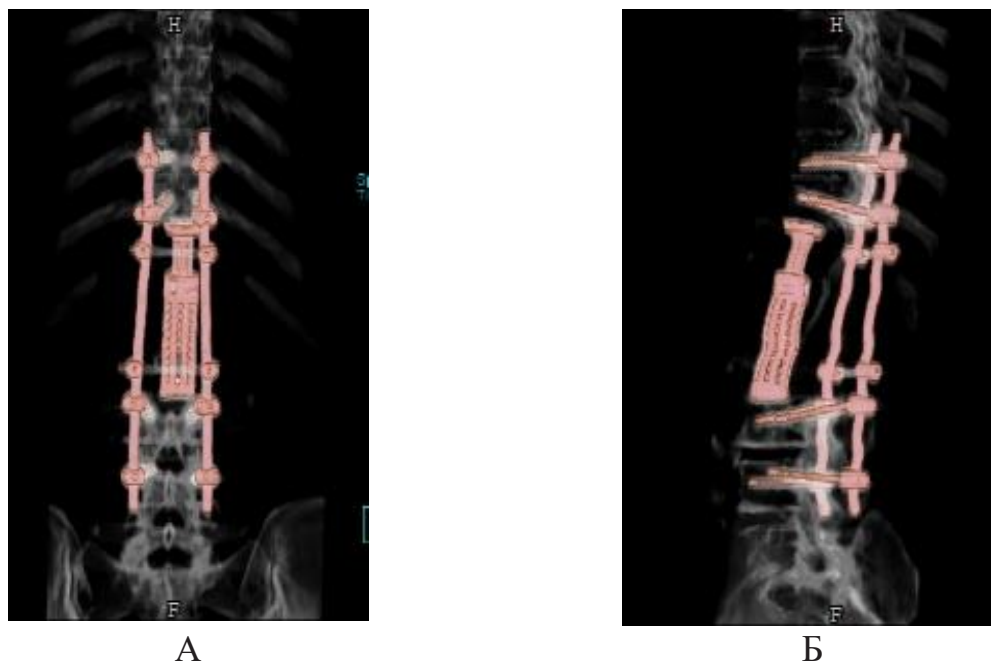


Рисунок 4.1.1.4 - Компьютерные томограммы больной С. после хирургического лечения в объеме спондилэктомии Th12-L2 позвонков с комбинированной стабилизацией (А – фронтальный срез; Б – сагиттальный срез)

Суммарно, в течение 20 лет исследования проведено 154 операции в объеме корпорэктомии, спондилэктомии, декомпрессивной ламинэктомии

с задней стабилизации, чрескожной задней стабилизации. Частота осложнений, составила 20,7% (32/154). Это:

- 6 (3,9%) случаев кровотечения,
- 5 (3,2%) – инфицирования операционной раны, которое потребовало удаления фиксирующей системы, что привело к развитию нестабильности в оперированном сегменте у 2 (1,3%) пациентов, вынужденных в последствии носить жесткий корсет,
- 17 (11%) случаев усугубления неврологического дефицита в виде нарастания степени пареза вплоть до плегии у 4 человек,
- 2 (1,3%) – развития пареза кишечника.

4.1.2. Чрескожная вертебропластика

Чрескожную вертебропластику, как малоинвазивный метод лечения метастатических поражений позвоночника, использовалась на 1 этапе лечения у 218 больных. Их распределение в зависимости от нозологической формы первичной опухоли представлено в таблице 4.1.2.1 в порядке убывания частоты. Большинство оперированных – больные раком молочной железы (37,6%), легкого (20,1%) и почки (10,1%). Частота остальных нозологических форм не превысила 4,6%.

На втором этапе лечения чрескожную вертебропластику провели 28 больным.

Приведем описание клинического случая больного В., у которого рак желудка дебютировал метастатическим поражением С2 позвонка и при дальнейшем обследовании выявлены метастазы в сальник, печень, забрюшинные лимфатические узлы и кости скелета. Учитывая неблагоприятный прогноз пациенту проведено эффективное малоинвазивное лечение – чрескожная вертебропластика С2 позвонка, позволившая купировать болевой синдром и улучшить качество жизни.

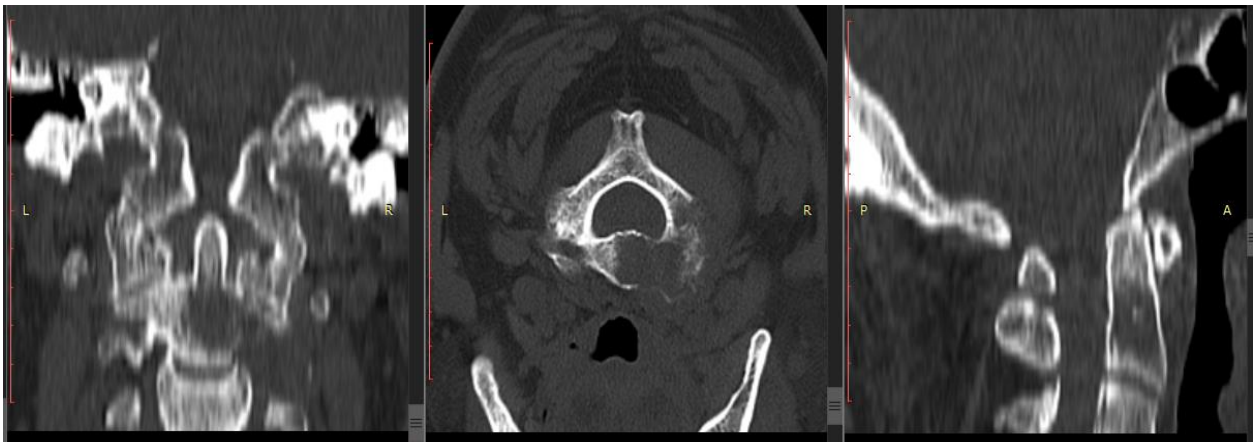
Таблица 4.1.2.1 - Распределение пациентов, которым выполнена чрескожная вертебропластика, в зависимости от нозологической формы первичной опухоли (n=218)

Нозологическая форма	Количество пациентов	
	Абс.	%
Рак молочной железы	83	37,6
Рак легкого	44	20,1
Рак почки	23	10,1
Рак толстой кишки	10	4,6
Меланома	10	4,6
Рак предстательной железы	8	3,7
Рак слюнной железы	8	3,7
Рак желудка	6	2,8
Метастазы из НПО	6	2,8
Рак гортаноглотки	6	2,8
Ангиосаркома перикарда	4	1,8
Рак шейки матки	4	1,8
Рак тела матки	3	1,2
Рак поджелудочной железы	2	0,9
Рак мочевого пузыря	2	0,9
Адренокортикальный рак	1	0,6

Больной В., 70 лет. Диагноз: Рак желудка, стадия T3N1M1. Метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, в кости, сальник и печень. Патологический перелом С2 позвонка. Болевой синдром.

Из анамнеза известно, что в течение 6 мес. беспокоила боль в шейном отделе позвоночника, усилившаяся в последние 2 мес. По месту жительства диагностирована литическая деструкция С2 позвонка, вероятно, метастатической природы. При дальнейшем обследовании выявлена инфильтративно-язвенная форма умеренно дифференцированной аденокарциномы желудка, метастазы в сальник, обе доли печени, забрюшинные лимфатические узлы и кости скелета. Пациент направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

На рисунке 4.1.2.1 представлены компьютерные томограммы шейного отдела позвоночника до начала лечения.



А

Б

В

Рисунок 4.1.2.1 - Компьютерные томограммы шейного отдела позвоночника больного В. до чрескожной вертебропластики (А – фронтальный срез, Б – аксиальный срез, В – саггитальный срез)

При включении в исследование общее состояние пациента по шкале Karnofsky - 60%, интенсивность боли по шкале VAS - 7 баллов, по шкале Watkins – 3 балла (несистематический прием сильнодействующих анальгетиков). Признаков неврологического дефицита нет (оценка по шкале Frankel – E). Прогноз по шкале Tomita – 8 баллов (прогноз неблагоприятный, показано симптоматическое лечение), по шкале Tokuhashi - 4 балла (прогноз неблагоприятный, показано симптоматическое лечение), по шкале Bauer - 2 балла (показано паллиативное хирургическое лечение). Учитывая

нозологическую форму первичной опухоли (рак желудка), наличие метастазов в сальник, обе доли печени, забрюшинные лимфатические узлы, кости скелета, патологический перелом пораженного метастазом С2 позвонка с выраженным болевым синдромом, неблагоприятный прогноз заболевания и отсутствие противоопухолевого лечения в анамнезе на многопрофильном консилиуме с участием хирурга-онколога, вертебролога, лучевого терапевта и химиотерапевта принято решение о выполнении чрескожной вертебропластики С2 позвонка с последующим проведением химиотерапии.

Под местной анестезией выполнена чрескожная вертебропластика С2 позвонка, продолжавшаяся 35 мин. Осложнений не было. Результаты лечения отражены на рисунке 4.1.2.2.

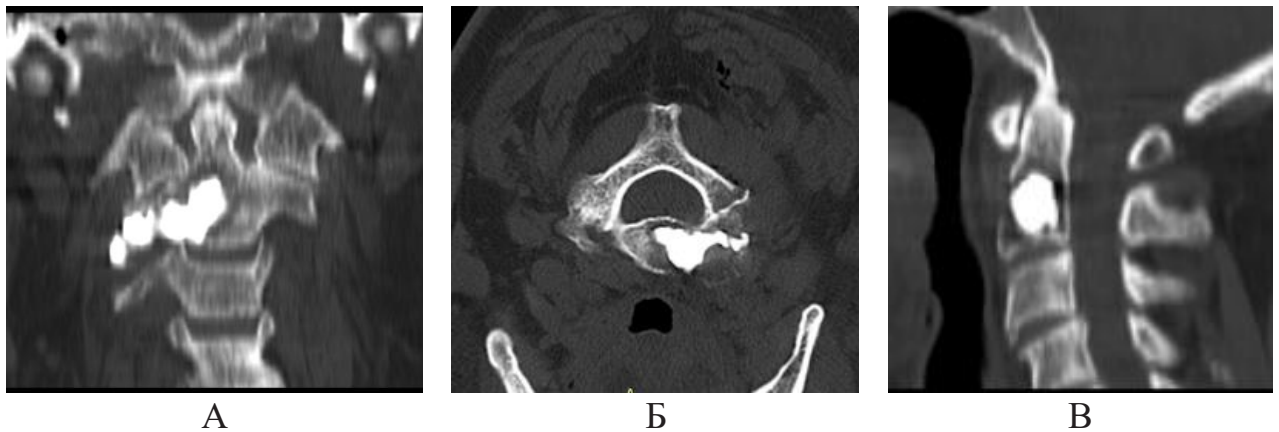


Рисунок 4.1.2.2 - Компьютерные томограммы шейного отдела позвоночника больного В. после чрескожной вертебропластики (А – фронтальный срез, Б – аксиальный срез, В – саггитальный срез)

Пациент активизирован через 2 часа после чрескожной вертебропластики. На вторые сутки отмечен регресс болевого синдрома по шкале VAS с 7 до 3 баллов, по шкале Watkinse – с 3 до 1 балла. Начата химиотерапия. Больной умер через 3 мес. после чрескожной вертебропластики от прогрессирования опухоли.

Частота осложнений 246 чрескожных вертебропластик, выполненных на 1 (n=218) и 2 (n=28) этапах лечения метастазов в позвоночник, составила 1,2% (3/246). У 3 пациентов наблюдалось экстравертебральное распространение костного цемента с последующим развитием радикулопатии.

4.2. Лучевая терапия метастазов в позвоночник

Лучевая терапия метастазов в позвоночник проведена 66 пациентам на первом этапе лечения и 64 – на втором этапе. У всех больных были либо радиочувствительные опухоли и болевой синдром различной интенсивности без признаков механической нестабильности в позвоночно-двигательном сегменте, либо длительно существующая нижняя параплегия с болевым синдромом. Во всех случаях лучевое воздействие оказало анальгезирующий эффект.

4.3. Химиотерапия метастазов в позвоночник

Химиотерапию как первый этап лечения метастазов в позвоночник провели 36 (7,8%) из 460 больных. На втором этапе системное лечение получили 342 (74,3%) человека. Каждый раз схемы химиотерапии подбирали индивидуально в зависимости от особенностей первичной опухоли и обсуждали их на многопрофильном консилиуме с участием химиотерапевта.

ГЛАВА 5. ВЫБОР И ОБСУЖДЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ В ПОЗВОНОЧНИК

В электронную базу данных был включен 141 признак, от которых могла зависеть продолжительность жизни больных после лечения метастазов в позвоночник:

- 35 общих факторов, не связанных с нозологической формой опухоли и отобранных при анализе литературы,
- 106 специфических прогностических факторов, связанных с нозологическими формами опухолей пациентов, включенных в исследование. В их число вошли и лабораторные данные, которые являются общепризнанными прогностическими показателями при определенных нозологических формах опухолей. Например, при раке легкого это наличие мутаций ALK и EGFR, уровень ЛДГ, щелочной фосфатазы, при раке молочной железы – наличие рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2/неу, при раке почки – уровень гемоглобина, кальция, тромбоцитов и др.

Анализ ряда факторов представлен в главах 3 и 4 при описании результатов диагностического обследования и лечения пациентов с метастазами в позвоночник.

В поиске статистически значимых предикторов продолжительности жизни больных после лечения метастазов в позвоночник проанализировано 15 предикторов, представленных в специализированных шкалах Tomita [139], Tokuhashi [135], Bauer [19], Kataoka [73], Soom Bum Yang [126], Van der Linden [144], Katagiri [71], представленных в таблице 5.1, из которой видно, что разброс количества факторов в шкалах колеблется от 3 до 11. Так, шкалы Tomita, Bauer и Van der Linden включают минимум факторов, что упрощает и ускоряет их применение, в то время как в шкалах Kataoka и Soom Bum Yang учтен максимум возможных признаков. Такой широкий разброс связан с отсутствием

обоснованного мнения об оптимальном количестве и составе факторов, которые нужно включать в прогностическую шкалу. Общеизвестными являются только 2 фактора: нозологическая форма первичной опухоли и количество висцеральных метастазов.

Таблица 5.1 - Значимые прогностические факторы продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник, представленные в литературе

Факторы	Tomita [139]	Tokuhashi [135]	Bauer [19]	Kataoka [73]	Soom Bum Yang [126]	Van der Linden [144]	Katagiri [71]
Характеристика метастатического поражения							
Количество позвонков, пораженных метастазами		■		■	■		
Уровень поражения позвоночника					■		
Количество метастазов в кости	■	■	■	■	■		■
Количество висцеральных метастазов	■	■	■	■	■	■	■
Период до выявления метастазов				■	■		
Статус пациента до хирургического лечения метастазов в позвоночник							
Общий функциональный статус		■		■	■	■	■
Болевой статус				■			
Неврологический статус		■		■			
Пол				■	■		
Возраст				■	■		
Общий и биохимический анализы крови							■
Онкологический статус пациента до хирургического лечения метастазов в позвоночник							
Нозологическая форма первичной опухоли	■	■	■	■	■	■	■
Морфологическая форма опухоли			■				
Химиотерапия в анамнезе				■			■
Лучевая терапия в анамнезе					■		

Из анализа прогностических факторов по категориям видно, что в первой из них – «характеристика метастатического поражения» – только три шкалы учитывают количество метастазов в позвоночник и одна шкала – уровень поражения позвоночника.

Следующий фактор – «количество метастазов в кости» – присутствует в 6 из 7 шкал. Вероятно, многие исследователи рассматривают «метастазы в позвоночник» как «метастазы в кости».

Фактор «количество висцеральных метастазов» присутствует во всех шкалах, в то время как «период до выявления метастазов» учтен только в двух из них. Вероятно, это связано не только с трудностями количественной оценки данного периода, но и отсутствием общепринятой точки отсчета и конечной точки, учитывая различную последовательность распространения опухолевого процесса и сложности диагностики первичной опухоли и отдаленных метастазов, протекающих без явных клинических проявлений.

Во второй категории «общий статус пациента до хирургического лечения метастазов в позвоночник» разброс факторов еще больше, и только один признак «общий функциональный статус» присутствует в 5 из 7 шкал (Таблица 5.1).

В третьей категории «онкологический статус пациента до хирургического лечения метастазов в позвоночник» во всех шкалах учтен только один фактор – «нозологическая форма первичной опухоли». Очевидно, что он оказывает основное влияние на продолжительность жизни онкологических больных.

Таким образом, из 15 факторов, включенных в основополагающие специализированные прогностические шкалы, только 2 присутствуют во всех шкалах («количество висцеральных метастазов» и «нозологическая форма первичной опухоли») и еще 2 – в большинстве из них, это «количество метастазов в кости» и «общий функциональный статус пациента».

Прогностическая ценность этих четырех факторов подтверждена и данным исследованием, в котором выполнен анализ не только всех 15 признаков, включенных в наиболее распространенные специализированные прогностические

шкалы, но и дополнительных факторов, способных повлиять на продолжительность жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник.

В работе учтена реальная продолжительность жизни 460 больных после лечения метастазов в позвоночник. В качестве контрольных точек использованы общепринятые сроки составления прогноза продолжительности жизни:

1) 1-6 мес. – прогноз неблагоприятный. В эту группу вошли 114 (24,8%) из 460 больных, включенных в исследование.

2) от 6 до 12 мес. – прогноз умеренный. В эту группу вошли 94 (20,4%) пациента.

3) более 12 мес.– прогноз благоприятный. В эту группу вошли 252 (54,8%) больных.

5.1. Факторы, характеризующие онкологический статус пациента до хирургического лечения метастазов в позвоночник

Распределение 460 больных в зависимости от нозологической формы первичной опухоли и реального срока жизни после лечения метастазов в позвоночник отражено в таблице 5.1.1. В группу «Другие» ввиду небольших выборок объединены больные раком щитовидной железы, поджелудочной железы и слюнных желез, раком языка, мочевого пузыря, гортаноглотки, лейомиосаркомой матки, аденокарциномой раком, ангиосаркомой перикарда и пациенты с метастазами в позвоночник из невыявленного первичного очага (НПО).

Как видно из данных таблицы 5.1.1, большинство больных раком молочной железы прожили более 12 мес. после лечения метастазов в позвоночник. Таким образом, несмотря на различный рецепторный статус, прогноз этой нозологической формы опухоли в основном благоприятный, в отличие от рака желудка, из-за прогрессирования которого 85,7% (12/14) больных умерли в первые 6 мес. после лечения метастазов в позвоночник.

Таблица 5.1.1 - Распределение больных в зависимости от нозологической формы первичной опухоли и реальной продолжительности жизни после лечения метастазов в позвоночник

Нозологическая форма первичной опухоли	Реальная продолжительность жизни					
	≤ 6 мес. (n=114)		> 6 - ≤ 12 мес. (n=94)		> 12 мес. (n=252)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Рак молочной железы	18	15,8	22	23,4	95	38,1
Рак легкого	24	21,0	22	23,4	46	18,2
Рак почки	19	15,8	9	8,5	59	23,0
Меланома	6	5,3	10	10,6	6	2,4
Рак предстательной железы	2	1,7	4	4,2	8	3,2
Рак желудка	12	10,5	2	2,1	0	0
Рак тела матки	2	1,7	8	8,5	5	1,6
Рак шейки матки	2	1,7	5	6,4	4	1,6
Рак толстой кишки	2	1,7	4	4,2	6	2,4
Другие	26	22,8	8	8,5	22	8,7

Большинство специализированных шкал прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник учитывают не только нозологическую форму первичной опухоли, но и три категории скорости ее роста:

- медленный рост как самый благоприятный,
- умеренный рост,
- быстрый рост как самый неблагоприятный.

Однако в различных шкалах ряд нозологических форм относят к разным категориям. Такие несоответствия сведены в таблицу 5.1.2.

Таблица 5.1.2 - Категории роста злокачественных опухолей, представленные в литературе

Нозологическая форма опухоли	Tokuhashi [135]	Tomita [139]	OSRI [17]	Bauer [19]	Van der Linden [144]	Rades [117]	Katagiri [71]
Рак молочной железы	Б	М	М	М	М	М	У
Рак почки	Б	У	У	М			У
Рак легкого	М		Б	У	У	У	У
Рак желудка	М		Б				Б
Рак желчного пузыря	М						Б
Рак матки	Б	У	У				
Метастазы из НПО	М		Б				
Рак печени	М		Б				
Рак пищевода	М						Б
Рак поджелуд. железы	М		Б				Б
Рак предстательной железы	Б		М		М	М	М
Рак щитовидной железы	Б	М	М				М
М – медленный рост, У – умеренный рост, Б – быстрый рост							

Так, Tokuhashi [135] относит рак молочной железы к категории быстрого роста, Katagiri [71] – к категории умеренного роста, Tomita [139], OSRI [17], Bauer [19], Van der Linden [144] и Rades [117] – к категории медленного роста. Рак пищевода и желчного пузыря Tokuhashi [135] считает медленно растущими опухолями, а Katagiri [71] – относит их к категории быстрого роста. Все это

свидетельствует об отсутствии не только единой классификации, но и единой методологии оценки скорости роста отдельных нозологических форм опухолей. Кроме того, необходимо учитывать и прогресс в лекарственном лечении злокачественных новообразований. Так, Katagiri [71] разделяет рак легкого на две морфологические формы в зависимости от возможности терапии таргетными препаратами.

Исходя из анализа современных литературных данных и руководствуясь показателями продолжительности жизни 460 больных, включенных в исследование, а также многолетним опытом, накопленным в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина МЗ РФ, нозологические формы первичных опухолей пациентов были распределены по категориям, представленным в таблице 5.1.3.

Таблица 5.1.3 - Категории роста нозологических форм опухолей у пациентов, включенных в исследование

Категория роста	Оценка категории роста	Нозологическая форма первичной опухоли
Медленный	Хорошо	Рак молочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, рак почки, толстой кишки
Умеренный	Удовлетворительно	Рак легкого, языка, слюнной железы, гортаноглотки, надпочечников
Быстрый	Плохо	Рак желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, тела и шейки матки, меланомы, лейомиосаркома, ангиосаркома

Рак молочной железы отнесен к категории медленного роста, рак легкого – к категории умеренного роста. Эти две нозологические формы составили 49,6% всех первичных опухолей больных, включенных в исследование. Правильность выбора подтверждена расчетом и диаграммой общей выживаемости больных раком молочной железы и легкого (Рисунок 5.1.1; Таблица 5.1.4).

Как видно из таблицы 5.1.4, медиана общей выживаемости больных раком молочной железы составила 35 мес. и статистически значимо превысила аналогичный показатель больных раком легкого (12 мес; $p = 0,0008$).

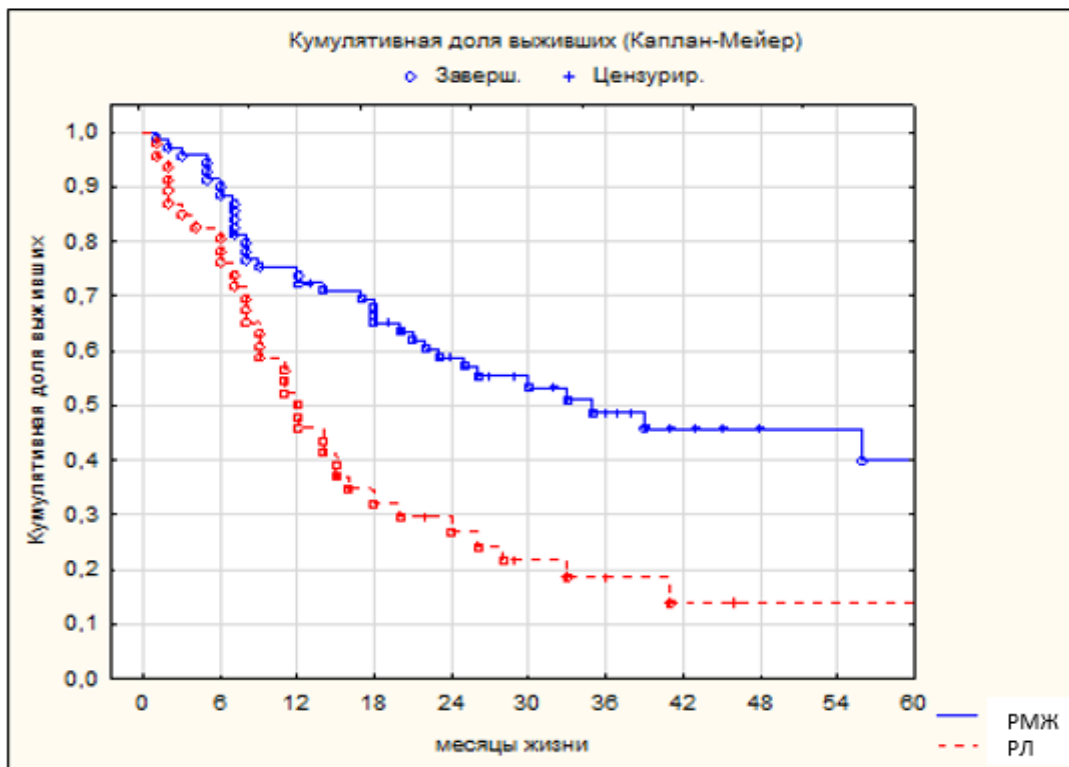


Рисунок 5.1.1 - Диаграмма общей выживаемости больных раком молочной железы (РМЖ) и раком легкого (РЛ; $p=0,0001$)

Таблица 5.1.4 - Показатели общей выживаемости больных раком молочной железы и легкого

Показатель выживаемости	Выживаемость (%±δ)	
	Рак молочной железы (n=136)	Рак легкого (n=92)
6-мес.	88,0±2,2	75±2,8
1-летняя	75,0±2,1	45±3,3
5-летняя	40,0±3,2	14±5,1
Медиана	35 мес.*	12 мес.
* - различия достоверны по сравнению с раком легкого ($p=0,0001$)		

Показатели общей продолжительности жизни больных и продолжительности жизни после хирургического лечения метастазов в позвоночник представлены в таблице 5.1.5.

Таблица 5.1.5 - Общая продолжительность жизни больных раком молочной железы и легкого и продолжительность жизни после хирургического лечения метастазов в позвоночник

Нозологическая форма опухоли	Продолжительность жизни (мес.)			
	Общая		После лечения метастазов в позвоночник	
	m±δ	Медиана	m±δ	Медиана
Рак молочной железы (n=135)	74,8±71,5	65*	29,8±29,2	25**
Рак легкого (n=92)	29,1±24,9	15	16,0±13,8	12
* - различия достоверны по сравнению с раком легкого (p=0,0083)				
** - различия достоверны по сравнению с раком легкого (p=0,0074)				

Средняя общая продолжительность жизни больных раком молочной железы достигла 74,8 мес. (медиана 65 мес.), в то время как у больных раком легкого была в 2,5 раза меньше и составила только 29,1 мес. (медиана 15 мес.).

Продолжительность жизни после хирургического лечения метастазов в позвоночник также зависела от нозологической формы первичной опухоли: у больных раком молочной железы она составила 29,8 мес., раком легкого – только 16,0 мес. Медиана продолжительности жизни после хирургического лечения метастазов в позвоночник у больных раком легкого (12 мес.) была в 2 раза меньше, чем у больных раком молочной железы (25 мес.).

Для дополнительного подтверждения правомерности распределения нозологических форм опухолей в зависимости от категории их роста построена диаграмма выживаемости 452 пациентов с диагностированными первичными

опухолями (Рисунок 5.1.2) и проведен анализ общей продолжительности их жизни и продолжительности жизни после лечения метастазов в позвоночник (Таблица 5.1.6). Показатели 8 пациентов с метастазами в позвоночник из невыявленного первичного очага (НПО) не учитывали. Категории медленного роста опухоли соответствует оценка «хорошо», умеренного роста – «удовлетворительно» и быстрого роста – оценка «плохо».

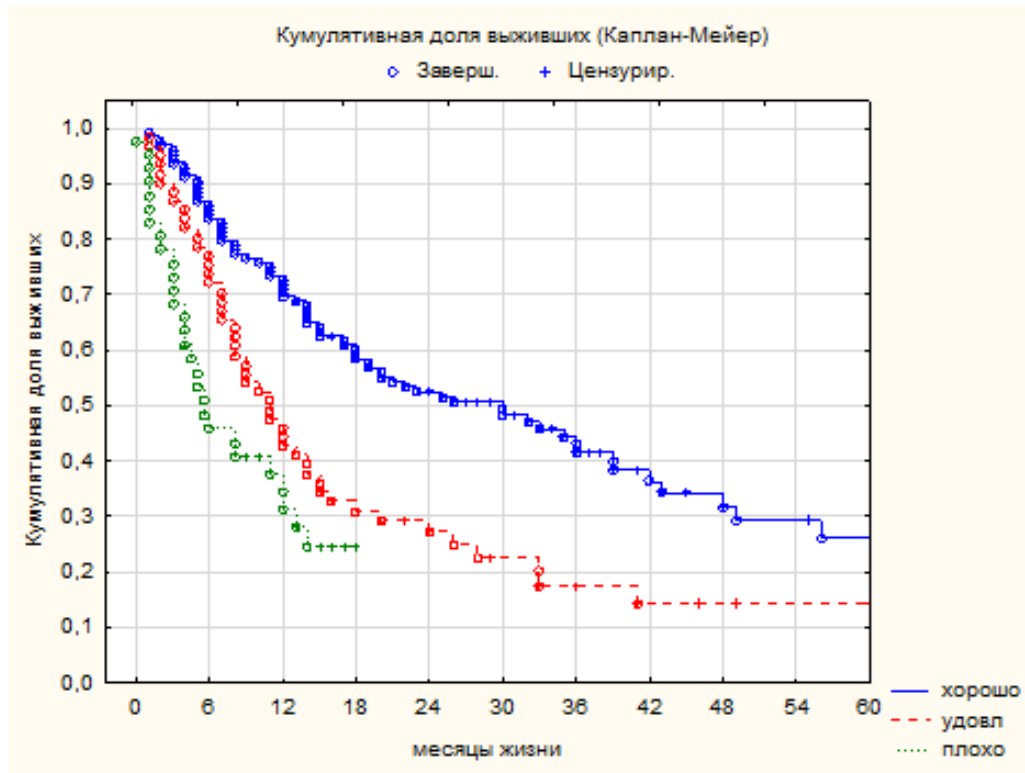


Рисунок 5.1.2 - Диаграмма общей выживаемости больных, включенных в исследование, в зависимости от оценки категории роста первичной опухоли (различия достоверны между оценками «хорошо» и «удовлетворительно» ($p=0,0024$); «хорошо» и «плохо» ($p=0,0001$); «удовлетворительно» и «плохо» ($p=0,028$))

Представленные на рисунке 5.1.2 статистически значимые различия между оценками «хорошо» и «удовлетворительно» ($p=0,0024$); «хорошо» и «плохо» ($p=0,0001$), а также «удовлетворительно» и «плохо» ($p=0,028$) свидетельствуют о том, что категории медленного, умеренного и быстрого роста опухолей достоверно отличаются друг от друга и подтверждают правильность распределения нозологических форм опухолей.

Статистические оценки значимости (р-значения) различий в функциях выживаемости между группами пациентов с медленным и умеренным ростом опухоли и пациентами с диагнозом рака молочной железы и рака легкого отражены в таблице 5.1.6, подтверждающей правильность нахождения рака молочной железы в группе медленного роста, а рака легкого в группе умеренного роста.

Таблица 5.1.6 - Статистические оценки значимости (р-значения) различий в функциях выживаемости между группами пациентов с медленным и умеренным

Категория ростом опухоли и больными раком молочной железы и раком легкого роста опухоли	Рак молочной железы	Рак легкого
Медленный рост	0,66	0,0078
Умеренный рост	0,0015	0,92

Как видно из таблицы 5.1.7, средняя общая продолжительность жизни 452 больных с подтвержденными нозологическими формами первичных опухолей составила 49,4 мес. (медиана 34 мес.), продолжительность жизни после лечения метастазов в позвоночник – 19,9 мес. (медиана 14 мес.).

Таблица 5.1.7 - Общая продолжительность жизни больных, включенных в исследование, и продолжительность жизни после хирургического лечения метастазов в позвоночник в зависимости от оценки категории роста первичной опухоли

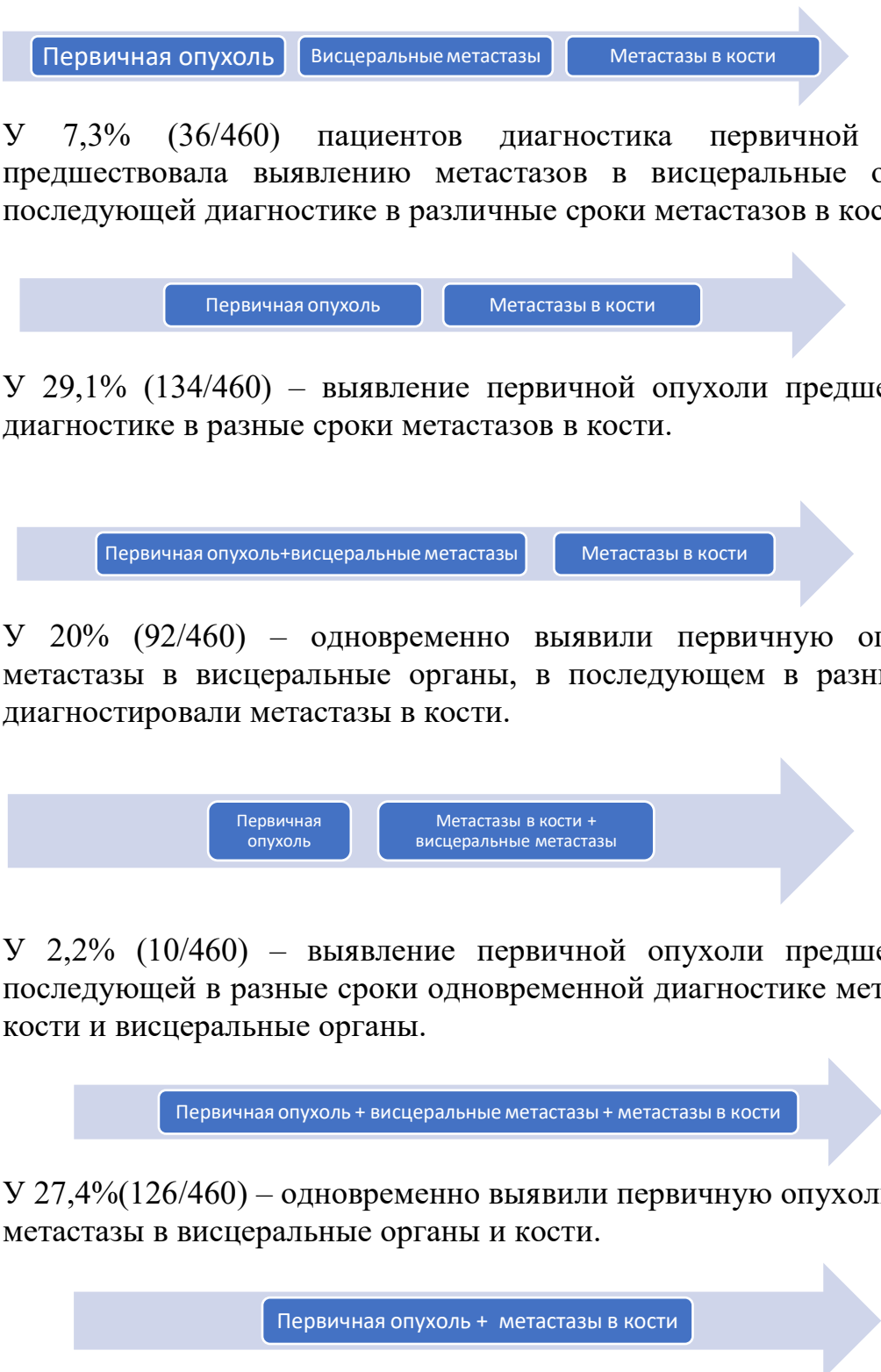
Оценка категории роста первичной опухоли	Продолжительность жизни (мес.)			
	Общая		После лечения метастазов в позвоночник	
	m±δ	Медиана	m±δ	Медиана
Хорошо (n=252)	82,8±57,3	66*	42,4±29,7	37**

Удовлетворительно (n=118)	63,0±40,6	55	20,6±18,7	19
Плохо (n=82)	32,2±24,7	19,5	12,4±11,9	11
Всего (n=452)	49,4±34,3	34	19,9±18,8	14
* - различия достоверны между категориями роста (по критерию Краскела – Уоллиса p=0,0008) ** - различия достоверны между категориями роста (по критерию Краскела – Уоллиса p=0,00062)				

Медианы общей продолжительности жизни и продолжительности жизни после лечения метастазов в позвоночник 252 больных с «хорошей» оценкой категории роста первичной опухоли составили, соответственно, 66 мес. и 37 мес., и более чем в 3 раза достоверно превысили показатели группы с оценкой «плохо» (Таблица 5.1.7), что дополнительно подтверждает правильность распределения нозологических форм опухолей по категориям роста.

В поисках информативных факторов прогноза продолжительности жизни больных после лечения метастазов в позвоночник был выполнен анализ порядка и сроков выявления первичной опухоли и ее отдаленных метастазов. В доступной литературе аналогичный анализ не встречается.

У 460 больных, включенных в исследование, выделены следующие 6 вариантов развития событий, которые условно обозначены «сценарий выявления заболевания» (Рисунок 5.1.3):

- 
1. У 7,3% (36/460) пациентов диагностика первичной опухоли предшествовала выявлению метастазов в висцеральные органы и последующей диагностике в различные сроки метастазов в кости.

Первичная опухоль → Висцеральные метастазы → Метастазы в кости
 2. У 29,1% (134/460) – выявление первичной опухоли предшествовало диагностике в разные сроки метастазов в кости.

Первичная опухоль → Метастазы в кости
 3. У 20% (92/460) – одновременно выявили первичную опухоль и метастазы в висцеральные органы, в последующем в разные сроки диагностировали метастазы в кости.

Первичная опухоль+висцеральные метастазы → Метастазы в кости
 4. У 2,2% (10/460) – выявление первичной опухоли предшествовало последующей в разные сроки одновременной диагностике метастазов в кости и висцеральные органы.

Первичная опухоль → Метастазы в кости + висцеральные метастазы
 5. У 27,4%(126/460) – одновременно выявили первичную опухоль и метастазы в висцеральные органы и кости.

Первичная опухоль + висцеральные метастазы + метастазы в кости
 6. У 13,5% (62/460) – одновременно выявили первичную опухоль и метастазы в кости.

Первичная опухоль + метастазы в кости

Рисунок 5.1.3 - Схема «Сценарий выявления заболевания»:

Распределение 460 больных в зависимости от последовательности диагностики различных проявлений опухоли и реального срока жизни после лечения метастазов в позвоночник представлено в таблице 5.1.8.

Как видно из таблицы 5.1.8, у 40,3% больных, умерших в первые 6 мес. после лечения метастазов в позвоночник, одновременно с первичной опухолью выявлены и метастазы в висцеральные органы, и метастазы в кости (вариант 5). В то время как у большинства (38,1%) пациентов, проживших больше года после лечения метастазов в позвоночник, наблюдался 2 вариант сценария – метастазы в кости диагностировали в разные сроки после выявления первичной опухоли. Метастазов в висцеральные органы не было.

Таблица 5.1.8 - Распределение больных в зависимости от варианта сценария выявления заболевания и реальной продолжительности жизни после лечения метастазов в позвоночник

Вариант сценария выявления заболевания	Реальная продолжительность жизни*					
	≤ 6 мес. (n=114)		> 6 - ≤ 12 мес. (n=94)		> 12 мес. (n=252)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	10	8,8	10	10,6	16	6,3
2	24	21	14	14,9	96	38,1
3	28	24,6	30	31,9	34	13,5
4	0	0	0	0	10	4,0
5	46	40,3	28	29,8	52	20,6
6	6	5,3	12	12,8	44	17,5

* - различия между интервалами реальной продолжительности жизни и вариантами сценария достоверны (по критерию Брандта-Снедекора p=0,012)

Таким образом, при одновременном выявлении первичной опухоли и отдаленных метастазов (5 и 6 варианты сценария) прогноз жизни хуже, чем у пациентов с первоначально диагностированными первичными опухолями, по поводу которых проводилась та или иная противоопухолевая терапия.

Лучевую терапию до выявления метастазов в позвоночник получили 182 (39,6%) из 460 больных. В зависимости от реального срока жизни после лечения метастазов в позвоночник они распределились следующим образом:

- 30,8% (55/182) прожили не более 6 мес.,
- 15,4% (29/182) – от 6 до 12 мес.,
- 53,8% (98/182) – более 12 мес.

Химиотерапию получили 266 (57,8%) из 460 пациентов. В зависимости от реальной продолжительности жизни после лечения метастазов в позвоночник их распределение было следующим:

- 24,1% (64/266) прожили не более 6 мес.,
- 21% (54/266) – от 6 до 12 мес.,
- 54,9% (146/266) – более 12 мес.

Большинство благоприятных исходов у больных, получивших лучевую и/или химиотерапию до лечения метастазов в позвоночник, свидетельствует не только о постепенном развитии заболевания, но и формах опухолей, чувствительных к лекарственному и лучевому лечению, поэтому при дальнейшем прогрессировании болезни у них возможно проведение как системного лечения, так и лучевой терапии.

5.2. Факторы, характеризующие распространенность метастатического поражения до хирургического лечения метастазов в позвоночник

Метастазы в позвоночник были у всех 460 больных, так как их наличие являлось основным критерием включения в исследование. У 174 (37,8%) пациентов выявлены единичные метастазы в позвоночник, у остальных – множественные.

Характеристика диссеминации опухолевого процесса в зависимости от реальной продолжительности жизни 460 пациентов после лечения метастазов в позвоночник отражена в таблице 5.2.1, из которой видно, что 66,8% больных с единичными метастазами в позвоночник прожили больше года, 14,9% – от 6 до 12 мес. и 18,3% – менее 6 мес. Таким образом, наличие единичных метастазов можно рассматривать как благоприятный прогностический признак, о чем ранее сообщали и другие исследователи [28, 77, 104, 155 и др.]

Из таблицы 5.2.1 видно, что уровень клинических проявлений метастатического поражения позвоночника не влиял на продолжительность жизни пациентов, в то время как наличие висцеральных метастазов, особенно множественных, явилось плохим прогностическим признаком: 65,9% больных с метастазами в висцеральные органы прожили менее 6 мес. после лечения метастазов в позвоночник, причем у 41,1% было поражено более 2 зон.

Анализ длительности периода от диагностики злокачественной опухоли до выявления любых отдаленных метастазов (Таблица 5.2.1) не показал связи с продолжительностью жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник.

Таблица 5.2.1 - Распределение больных в зависимости от распространенности отдаленных метастазов и реальной продолжительности жизни после лечения метастазов в позвоночник

Показатель	Реальная продолжительность жизни					
	≤ 6 мес.		> 6 - ≤ 12 мес.		> 12 мес.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Метастазы в позвоночник (p=0,005*)						
Единичные (n=174)	32	18,3	26	14,9	116	66,8
Множественные (n=286)	82	28,7	68	23,7	136	47,6
Уровень клинических проявлений метастазов в позвоночник (p=0,00001*)						
Шейный (n=24)	8	33,3	6	25	10	41,7

Грудной (n=266)	62	23,3	52	19,6	152	57,1
Пояснично-крестцовый (n=170)	44	25,9	36	21,2	90	52,9
Метастазы в висцеральные органы (количество зон поражения; p=0,024*)						
Нет (n=194)	39	20,1	24	12,4	131	67,5
1-2 зоны (n=210)	52	24,8	60	28,6	98	46,6
более 2 зон (n=56)	23	41,1	10	17,8	23	41,1
Период до выявления отдаленных метастазов (мес.; p= 0,0013*)						
0-6 (n=220)	54	24,6	48	21,8	118	53,6
7-12 (n=44)	16	36,4	8	18,2	20	45,4
Более 12 (n=196)	44	22,4	38	19,4	114	58,2
* - оценка статистической значимости различий по критерию Брандта-Снедекора (p<0,05)						

5.3. Факторы, характеризующие пол, возраст, общий, неврологический и болевой статусы пациентов до хирургического лечения метастазов в позвоночник

Распределение пациентов по полу и возрасту в зависимости от реальной продолжительности жизни после лечения метастазов в позвоночник представлено в таблице 5.3.1. Статистически значимых различий между группами нет, что позволяет в дальнейшем не учитывать пол и возраст в качестве факторов, влияющих на продолжительность жизни после лечения метастазов в позвоночник в отличие от Kataoka [73] и Soom Bum Yang [126].

При оценке общего функционального состояния пациентов по шкале Karnofsky до оперативного лечения метастазов в позвоночник ни у кого не было индекса менее 50%. При этом у 67,5% больных, проживших более 12 мес. после операции, индекс колебался от 80 до 100% (Таблица 5.3.2). Такой

хороший функциональный статус имели только 10% пациентов, проживших менее 6 мес. после хирургического лечения метастазов в позвоночник.

Таблица 5.3.1 - Распределение пациентов по полу и возрасту в зависимости от реальной продолжительности жизни после лечения метастазов в позвоночник (n=460)

Реальная продолжительность жизни	Пол				Средний возраст (годы) (min-max)
	Мужской		Женский		
	Абс.	%	Абс.	%	
≤ 6 мес. (n=114)	62	54,4	52	45,6	60,5 (40-82)
> 6 - ≤ 12 мес. (n=94)	30	31,9	64	68,1	55,6 (23-79)
> 12 мес. (n=252)	90	35,7	162	64,3	55,9 (27-77)

Неврологический дефицит, обусловленный метастазами в позвоночник, выявлен у 46% больных (Таблица 5.3.2), проживших после операции больше года, и 43,2%, срок жизни которых не превысил 6 мес. Практически аналогичные показатели свидетельствуют об отсутствии влияния данного фактора на продолжительность жизни пациентов после оперативного лечения метастазов в позвоночник.

Таблица 5.3.2 - Распределение больных в зависимости от оценки общего функционального, неврологического, болевого статусов пациентов и реальной продолжительности жизни после лечения метастазов в позвоночник

Показатель	Реальная продолжительность жизни					
	≤ 6 мес.		> 6 - ≤ 12 мес.		> 12 мес.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Оценка общего функционального состояния (индекс Karnofsky; p=0,0002*)						
80-100% (n=80)	8	10	18	22,5	54	67,5
50-70% (n=380)	106	27,9	76	20	198	52,1

Оценка болевого статуса (индекс Watkins; p=0,0011*)						
1 балл (n=34)	5	14,7	7	20,6	22	64,7
2 балла (n=96)	12	12,5	32	33,3	52	54,2
3 балла (n=182)	36	19,8	42	23,1	104	57,1
4 балла (n=112)	53	47,3	13	11,6	46	41,1
Нет боли (n=36)	8	22,2	0	0	28	77,8
* - оценка статистической значимости различий по критерию Брандта-Снедекора (p<0,05)						

Из 460 больных, включенных в исследование, только у 36 (7,8%) не было болевого синдрома, причем 77,8% (28/36) (Таблица 5.3.2) этих пациентов прожили более 12 мес. после хирургического лечения метастазов в позвоночник. Можно полагать, что отсутствие боли или ее минимальная выраженность являются благоприятным прогностическим фактором, что подтверждает и включение болевого синдрома в качестве важного признака в большинство существующих прогностических шкал.

Таким образом, исходя из проведенного анализа, информативными факторами прогноза продолжительности жизни пациентов после хирургического лечения можно считать:

- нозологическую форму первичной опухоли,
- сценарий выявления заболевания,
- количество метастазов в позвоночник,
- количество зон метастатического поражения висцеральных органов,
- общий функциональный статус (индекс Karnofsky),
- болевой статус (индекс Watkins).

5.4. Статистический анализ выбранных прогностических факторов продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник

Для подтверждения статистической значимости выбранных прогностических факторов был использован регрессионный анализ Кокса с помощью статистического пакета Statistica (версия 10.0), в котором есть модуль «Анализ выживаемости» и подмодуль «Регрессионные модели», где реализованы пять моделей:

- регрессионная модель Кокса,
- экспоненциальная регрессия,
- нормальная линейная регрессия,
- логнормальная линейная регрессия,
- регрессия Кокса с зависящими от времени ковариантами.

Для каждой модели вычисляли оценки максимального правдоподобия для определения адекватности модели и коэффициенты регрессии с оценкой их статистической значимости. Поскольку в данном исследовании в качестве «отклика» используется время продолжительности жизни пациентов после хирургического лечения метастазов в позвоночник, то для расчета выбрали регрессионную модель Кокса.

Результаты расчетов, включающих анализ всех рассмотренных выше факторов, приведены в таблицах 5.4.1 и 5.4.2.

Все статистически значимые факторы имеют значение p меньше 0,05. И при однофакторном, и при многофакторном анализе это:

- общий функциональный статус (индекс Karnofsky),
- болевой статус (индекс Watkins),
- количество метастазов в позвоночник,
- количество зон метастатического поражения висцеральных органов,
- сценарий выявления заболевания.

Таблица 5.4.1 - Результаты регрессионного анализа общих прогностических факторов продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник с использованием модели Кокса (однофакторный анализ; n=460)

Фактор	Бета	Стандартная ошибка	P
Общий функциональный статус (индекс Karnofsky)	-0,03	0,008	0,00006
Болевой статус (индекс Watkins)	0,27	0,08	0,0013
Неврологический статус (по шкале Frankel)	-0,04	0,03	0,18
Количество метастазов в позвоночник	0,14	0,00	0,016
Уровень метастатического поражения позвоночника	-0,08	0,06	0,88
Количество метастазов в кости	0,11	0,08	0,16
Количество зон метастатического поражения висцеральных органов	0,40	0,10	0,000029
Период до выявления метастазов	-0,07	-0,007	0,15
Сценарий выявления заболевания	0,03	0,03	0,02
Химиотерапия в анамнезе	0,08	0,03	0,78
Лучевая терапия в анамнезе	0,17	0,17	0,3
Пол	-0,65	0,17	0,79
Возраст	-0,003	0,008	0,66

Все эти факторы могут быть использованы в шкале прогноза продолжительности жизни пациентов после хирургического лечения метастазов в позвоночник.

Таблица 5.4.2 - Результаты регрессионного анализа общих прогностических факторов продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник с использованием модели Кокса (многофакторный анализ; n=460)

Фактор	Бета	Стандартная ошибка	P
Общий функциональный статус (индекс Karnofsky)	0,03	0,01	0,01
Болевой статус (индекс Watkins)	-0,14	0,10	0,02
Неврологический статус (по шкале Frankel)	0,04	0,04	0,29
Количество метастазов в позвоночник	-0,38	0,31	0,02
Уровень метастатического поражения позвоночника	-0,09	0,02	0,62
Количество метастазов в кости	-0,30	0,30	0,30
Количество зон метастатического поражения висцеральных органов	-0,37	0,10	0,02
Период до выявления метастазов	0,0039	0,003	0,20
Сценарий выявления заболевания	-0,15	0,04	0,01
Химиотерапия в анамнезе	0,10	0,10	0,74
Лучевая терапия в анамнезе	0,08	0,02	0,96
Пол	-0,66	0,17	0,16
Возраст	-0,04	0,08	0,64

Аналогичные расчеты для отдельных нозологических форм опухолей проводили с учетом специфических прогностических факторов, характерных для данных заболеваний (Таблицы 5.4.3 – 5.4.5). Так, в регрессионный анализ прогностических факторов продолжительности жизни больных раком молочной железы после лечения метастазов в позвоночник включили наличие или отсутствие рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), HER2neu. Период до выявления отдаленных метастазов имел 3 градации: менее 3 мес., от 3 мес. до 2 лет и более 2 лет. Результаты расчетов представлены в таблицах 5.4.3 – 5.4.5.

Таблица 5.4.3 - Результаты регрессионного анализа общих прогностических факторов продолжительности жизни больных раком молочной железы после лечения метастазов в позвоночник с использованием модели Кокса (однофакторный анализ; n=136)

Фактор	Бета	Стандартная ошибка	P
Общий функциональный статус (индекс Karnofsky)	0,37	0,02	0,02
Болевой статус (индекс Watkins)	-0,40	0,02	0,03
Неврологический статус (по шкале Frankel)	0,03	0,02	0,72
Количество метастазов в позвоночник	-0,33	0,02	0,03
Уровень метастатического поражения позвоночника	-0,19	0,14	0,58
Количество метастазов в кости	-0,30	0,02	0,11
Количество зон метастатического поражения висцеральных органов	-0,35	0,02	0,01
Период до выявления метастазов	0,001	0,002	0,72

Сценарий выявления заболевания	-0,08	0,007	0,03
Химиотерапия в анамнезе	1,09	1,02	0,29
Лучевая терапия в анамнезе	0,18	0,14	0,59
Возраст	-0,02	0,01	0,99

Таблица 5.4.4 - Результаты регрессионного анализа общих прогностических факторов продолжительности жизни больных раком молочной железы после лечения метастазов в позвоночник с использованием модели Кокса (многофакторный анализ; n=136)

Фактор	Бета	Стандартная ошибка	P
Общий функциональный статус (индекс Karnofsky)	0,02	0,004	0,04
Болевой статус (индекс Watkins)	-0,26	0,02	0,03
Неврологический статус (по шкале Frankel)	0,11	0,01	0,03
Количество метастазов в позвоночник	-0,76	0,80	0,04
Уровень метастатического поражения позвоночника	-0,11	0,14	0,87
Количество метастазов в кости	-0,51	0,08	0,52
Количество зон метастатического поражения висцеральных органов	-0,34	0,03	0,02
Период до выявления метастазов	0,001	0,004	0,78
Сценарий выявления заболевания	-0,14	0,09	0,01

Химиотерапия в анамнезе	1,03	1,03	0,32
Лучевая терапия в анамнезе	0,16	0,15	0,65
Возраст	-0,11	0,06	0,87

Таким образом, по результатам однофакторного регрессионного анализа Кокса выделены 5 общих и 3 специфических признака, статистически значимо влияющих на продолжительность жизни больных раком молочной железы после лечения метастазов в позвоночник: общий функциональный статус (индекс Karnofsky), болевой статус (индекс Watkins), количество метастазов в позвоночник, количество зон метастатического поражения висцеральных органов, сценарий выявления заболевания, наличие рецепторов эстрогенов, прогестерона и наличие HER2neu. При многофакторном анализе общих признаков этот список дополнил неврологический статус (по шкале Frankel).

Таблица 5.4.5 - Результаты регрессионного анализа специфических прогностических факторов продолжительности жизни больных раком молочной железы после лечения метастазов в позвоночник с использованием модели Кокса (однофакторный анализ; n=136)

Фактор	Бета	Стандартная ошибка	P
Наличие РЭ	0,51	0,008	0,03
Наличие РП	0,04	0,01	0,03
Наличие HER2neu	0,49	0,02	0,01

Проведенный многофакторный регрессионный анализ совокупности общих и специфических признаков (Таблица 5.4.6) показал, что на продолжительность жизни больных раком молочной железы после лечения метастазов в позвоночник статистически значимо повлияли:

- общий функциональный статус (индекс Karnofsky),

- болевой статус (индекс Watkins),
- количество метастазов в позвоночник,
- количество зон метастатического поражения висцеральных органов,
- сценарий выявления заболевания
- наличие рецепторов эстрогенов,
- наличие рецепторов прогестерона,
- наличие HER2neu.

Таблица 5.4.6 - Результаты регрессионного анализа общих и специфических прогностических факторов продолжительности жизни больных раком молочной железы после лечения метастазов в позвоночник с использованием модели Кокса (многофакторный анализ; n=136)

Фактор	Бета	Стандартная ошибка	P
Общий функциональный статус (индекс Karnofsky)	0,11	0,01	0,04
Болевой статус (индекс Watkins)	-0,27	0,02	0,04
Неврологический статус (по шкале Frankel)	0,12	0,11	0,08
Количество метастазов в позвоночник	-0,02	0,004	0,04
Количество зон метастатического поражения висцеральных органов	-0,76	0,07	0,03
Сценарий выявления заболевания	-0,54	0,06	0,03
Наличие РЭ	0,35	0,03	0,03
Наличие РП	0,14	0,02	0,04
Наличие HER2neu	0,30	0,02	0,01

В регрессионный анализ прогностических факторов продолжительности жизни больных раком почки после лечения метастазов в позвоночник дополнительно включили такие специфические признаки, как уровень гемоглобина, кальция, нейтрофилов и тромбоцитов в крови (в норме или выше нормы). Период до выявления отдаленных метастазов имел 3 градации: менее 12 мес., от 1 года до 5 лет и более 5 лет. Результаты расчетов представлены в таблицах 5.4.7 – 5.4.9.

Таблица 5.4.7 - Результаты регрессионного анализа общих прогностических факторов продолжительности жизни больных раком почки после лечения метастазов в позвоночник с использованием модели Кокса (однофакторный анализ; n=92)

Фактор	Бета	Стандартная ошибка	P
Общий функциональный статус (индекс Karnofsky)	0,10	0,02	0,01
Болевой статус (индекс Watkins)	-0,05	0,002	0,01
Неврологический статус (по шкале Frankel)	0,03	0,05	0,56
Количество метастазов в позвоночник	-0,22	0,02	0,02
Уровень метастатического позвоночника	-0,12	0,17	0,74
Количество метастазов в кости	-0,23	0,20	0,24
Количество зон метастатического поражения висцеральных органов	-0,71	0,02	0,005
Период до выявления метастазов	0,03	0,003	0,05
Сценарий выявления заболевания	-0,04	0,005	0,03

Химиотерапия в анамнезе	0,49	0,74	0,50
Лучевая терапия в анамнезе	0,56	0,74	0,45
Пол	-0,62	0,49	0,21
Возраст	-0,09	0,02	0,63

Таблица 5.4.8 - Результаты регрессионного анализа общих прогностических факторов продолжительности жизни больных раком почки после лечения метастазов в позвоночник использованием модели Кокса (многофакторный анализ; n=92)

Фактор	Бета	Стандартная ошибка	P
Общий функциональный статус (индекс Karnofsky)	0,07	0,01	0,02
Болевой статус (индекс Watkins)	-0,22	0,01	0,05
Неврологический статус (по шкале Frankel)	0,03	0,01	0,79
Количество метастазов в позвоночник	-0,62	0,01	0,03
Уровень метастатического поражения позвоночника	-0,20	0,06	0,74
Количество метастазов в кости	-0,38	0,13	0,58
Количество зон метастатического поражения висцеральных органов	-1,13	0,02	0,005
Период до выявления метастазов	0,09	0,007	0,05
Сценарий выявления заболевания	-0,02	0,002	0,05

Таблица 5.4.9 - Результаты регрессионного анализа специфических прогностических факторов продолжительности жизни больных раком почки после лечения метастазов в позвоночник с использованием модели Кокса (однофакторный анализ; n=92)

Фактор	Бета	Стандартная ошибка	P
Уровень гемоглобина	0,52	0,02	0,02
Уровень кальция	0,06	0,005	0,01
Уровень нейтрофилов	0,07	0,005	0,01
Уровень тромбоцитов	0,24	0,02	0,02

Таким образом, по результатам однофакторного регрессионного анализа Кокса можно выделить 5 общих и 4 специфических признака, статистически значимо влияющих на продолжительность жизни больных раком почки после лечения метастазов в позвоночник: общий функциональный статус (индекс Karnofsky), болевой статус (индекс Watkins), количество метастазов в позвоночник, количество зон метастатического поражения висцеральных органов, сценарий выявления заболевания, уровень гемоглобина, кальция, нейтрофилов и тромбоцитов. При многофакторном анализе общих признаков тенденцию к достоверности проявил и «период до выявления метастазов», $p=0,05$.

По результатам многофакторного регрессионного анализа совокупности общих и специфических признаков (Таблица 5.4.10) прогностическими факторами продолжительности жизни больных раком почки после лечения метастазов в позвоночник являются:

- общий функциональный статус (индекс Karnofsky),
- болевой статус (индекс Watkins),
- количество метастазов в позвоночник,
- количество зон метастатического поражения висцеральных органов

- сценарий выявления заболевания,
- уровень тромбоцитов,
- уровень гемоглобина,
- уровень кальция.

Таблица 5.4.10 - Результаты регрессионного анализа общих и специфических прогностических факторов продолжительности жизни больных раком почки после лечения метастазов в позвоночник с использованием модели Кокса (многофакторный анализ; n=92)

Фактор	Бета	Стандартная ошибка	P
Общий функциональный статус (индекс Karnofsky)	0,03	0,01	0,03
Болевой статус (индекс Watkins)	-0,23	0,02	0,02
Количество метастазов в позвоночник	-0,12	0,02	0,01
Количество зон метастатического поражения висцеральных органов	-1,62	0,12	0,03
Сценарий выявления заболевания	-1,38	0,01	0,04
Уровень тромбоцитов	1,13	0,12	0,002
Уровень гемоглобина	0,12	0,01	0,02
Уровень кальция	0,09	0,007	0,02
Уровень нейтрофилов	0,02	0,008	0,09

В регрессионный анализ прогностических факторов продолжительности жизни больных раком легкого после лечения метастазов в позвоночник включили следующие специфические признаки: морфологический тип опухоли (немелкоклеточный и мелкоклеточный рак), наличие или отсутствие мутаций

EGFR и ALK, метастазов в головной мозг, полихимиотерапии (ПХТ) в анамнезе, уровень щелочной фосфатазы (до 190 МЕ/л, от 190 до 250 МЕ/л и более 250 МЕ/л). Результаты анализа представлены в таблицах 5.4.11 – 5.4.13.

Результаты многофакторного регрессионного анализа совокупности общих и специфических признаков представлены в таблице 5.4.14.

Таблица 5.4.11 - Результаты регрессионного анализа общих прогностических факторов продолжительности жизни больных раком легкого после лечения метастазов в позвоночник с использованием модели Кокса (однофакторный анализ; n=86)

Фактор	Бета	Стандартная ошибка	P
Общий функциональный статус (индекс Karnofsky)	0,04	0,006	0,02
Болевой статус (индекс Watkins)	-0,46	0,02	0,008
Неврологический статус (по шкале Frankel)	0,05	0,07	0,49
Количество метастазов в позвоночник	-0,05	0,02	0,02
Уровень метастатического поражения позвоночника	-0,15	0,03	0,63
Количество метастазов в кости	-0,10	0,16	0,54
Количество зон метастатического поражения висцеральных органов	-0,10	0,02	0,05
Период до выявления метастазов	0,02	0,02	0,28
Сценарий выявления заболевания	-0,74	0,07	0,03
Химиотерапия в анамнезе	0,11	0,05	0,83
Лучевая терапия в анамнезе	0,41	0,07	0,31
Пол	-0,32	0,35	0,37
Возраст	-0,01	0,02	0,43

По результатам однофакторного регрессионного анализа Кокса можно выделить 5 общих и 5 специфических признаков, статистически значимо влияющих на продолжительность жизни больных раком легкого после лечения метастазов в позвоночник: общий функциональный статус (индекс Karnofsky), болевой статус (индекс Watkins), количество метастазов в позвоночник, количество зон метастатического поражения висцеральных органов, сценарий выявления заболевания, морфологический тип опухоли, наличие мутаций EGFR и ALK, метастазов в головной мозг, уровень щелочной фосфатазы. При многофакторном анализе выделены те же общие признаки.

Таблица 5.4.12 - Результаты регрессионного анализа общих прогностических факторов продолжительности жизни больных раком легкого после лечения метастазов в позвоночник с использованием модели Кокса (многофакторный анализ; n=86)

Фактор	Бета	Стандартная ошибка	р
Общий функциональный статус (индекс Karnofsky)	0,29	0,03	0,03
Болевой статус (индекс Watkins)	-0,45	0,02	0,04
Неврологический статус (по шкале Frankel)	0,09	0,09	0,33
Количество метастазов в позвоночник	-0,82	0,08	0,03
Количество метастазов в кости	-0,88	0,72	0,22
Количество зон метастатического поражения висцеральных органов	-0,82	0,03	0,04
Период до выявления метастазов	0,02	0,02	0,23
Сценарий выявления заболевания	-0,41	0,10	0,05

Таблица 5.4.13 - Результаты регрессионного анализа специфических прогностических факторов продолжительности жизни больных раком легкого после лечения метастазов в позвоночник с использованием модели Кокса (однофакторный анализ; n=86)

Фактор	Бета	Стандартная ошибка	Р
Морфологический тип опухоли	0,54	0,04	0,02
Уровень щелочной фосфатазы	-0,06	0,06	0,02
Наличие EGFR мутации	0,05	0,004	0,02
Наличие ALK мутации	0,47	0,04	0,02
Наличие метастазов в головной мозг	0,21	0,02	0,02
Наличие ПХТ в анамнезе	0,15	0,15	0,38

Таблица 5.4.14 - Результаты регрессионного анализа общих и специфических прогностических факторов продолжительности жизни больных раком легкого после лечения метастазов в позвоночник с использованием модели Кокса (многофакторный анализ; n=86)

Фактор	Бета	Стандартная ошибка	Р
Общий функциональный статус (индекс Karnofsky)	0,07	0,06	0,02
Болевой статус (индекс Watkins)	-0,31	0,02	0,02
Количество метастазов в позвоночник	0,28	0,03	0,02
Количество зон метастатического поражения висцеральных органов	-0,78	0,08	0,02
Сценарий выявления заболевания	-0,87	0,05	0,02

Продолжение таблицы 5.4.14

Морфологический тип опухоли	-0,76	0,07	0,04
Наличие EGFR мутации	-0,52	0,05	0,03
Наличие ALK мутации	0,21	0,02	0,03
Уровень щелочной фосфатазы	-0,18	0,05	0,09
Наличие метастазов в головной мозг	-0,41	0,18	0,08

По результатам многофакторного регрессионного анализа совокупности общих и специфических признаков на продолжительность жизни больных раком легкого после лечения метастазов в позвоночник статистически значимо повлияли:

- общий функциональный статус (индекс Karnofsky),
- болевой статус (индекс Watkins),
- количество метастазов в позвоночник,
- количество зон метастатического поражения висцеральных органов,
- сценарий выявления заболевания,
- морфологический тип опухоли,
- наличие EGFR мутации,
- наличие ALK мутации.

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА И ОБСУЖДЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ОЦЕНКИ ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ В ПОЗВОНОЧНИК

Выбор оптимального метода лечения метастазов в позвоночник связан с большими трудностями, так как базируется на тонком балансе между ожидаемой продолжительностью жизни больного диссеминированной опухолью и возможным клиническим результатом проведенного лечения. При этом только хирургический метод позволяет максимально купировать проявления компрессионного синдрома, восстановить стабильность в пораженном позвоночном сегменте и за счет этого существенно уменьшить боль и неврологический дефицит или полностью избавить пациента от них. Однако при планировании оперативного вмешательства необходимо учитывать, что все больные с метастазами в позвоночник уже имеют диссеминированную опухоль, существенно ограничивающую продолжительность жизни, поэтому хирургическое лечение не должно ее уменьшить и снизить качество жизни за счет осложнений, частота которых может достигать 20-30%.

Дополнительным пособием в определении тактики лечения метастазов в позвоночник может служить оценка ожидаемой продолжительности жизни пациента по специализированным шкалам, которые базируются на выборе прогностических критериев и подсчете соответствующих им баллов. При создании собственной математической прогностической модели оценки ожидаемой продолжительности жизни больных после лечения метастазов в позвоночник использовалась аналогичная система. Все выбранные прогностические факторы подробно описаны в Главе 5.

Учитывая, что шкала прогноза должна оценивать ожидаемую продолжительность жизни по критериям, которые можно объективно измерить до начала лечения метастазов в позвоночник, с помощью анализа Кокса было выделено 6 общих прогностических факторов:

- 1) общий функциональный статус, оцененный по шкале Karnofsky,

- 2) болевой статус, оцененный по шкале Watkins,
- 3) количество метастазов в позвоночник,
- 4) количество зон метастатического поражения висцеральных органов,
- 5) нозологическая форма первичной опухоли,
- 6) сценарий выявления заболевания.

Учитывалась реальная продолжительность жизни 460 больных после лечения метастазов в позвоночник. В качестве контрольных точек использованы общепринятые сроки составления прогноза продолжительности жизни:

- 1) прогноз благоприятный при продолжительности жизни после лечения метастазов в позвоночник более 12 мес.,
- 2) прогноз умеренный – продолжительность жизни от 6 до 12 мес.,
- 3) прогноз неблагоприятный – смерть наступает в первые 6 мес. после лечения. Следует отметить, что при данной ожидаемой продолжительности жизни большинство шкал (Tomita, Tokuhashi и др.) рекомендует отказаться от хирургического лечения и применять только консервативную симптоматическую терапию.

Характеристика выбранных общих прогностических факторов ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник представлена в таблице 6.1. Для каждого фактора определены три градации от «+1» до «-1». Так, для индекса Karnofsky это:

- 1) «+1» или "хорошо" – 80-100%,
- 2) «0» или "умеренно" – 50-70%,
- 3) «-1» или "плохо" – менее 50%.

Аналогичные три градации имеют и остальные 5 выбранных общих факторов, что позволило унифицировать состояние прогностических признаков и сохранить необходимый баланс между простотой использования шкалы и достаточной точностью прогнозирования.

Таблица 6.1 - Используемые в данном исследовании прогностические факторы ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник

Баллы	Оценка	Общие факторы и их характеристика
Общий функциональный статус (индекс Karnofsky)		
+1	Хорошо	80% и более
0	Удовлетворительно	От 50% до 70%
-1	Плохо	40% и менее
Болевой статус (индекс Watkins)		
+1	Хорошо	0 (нет боли)
0	Удовлетворительно	1-2 балла
-1	Плохо	3-4 балла
Количество метастазов в позвоночник		
+1	Хорошо	Солитарный
0	Удовлетворительно	Единичные
-1	Плохо	Множественные
Количество зон метастатического поражения висцеральных органов		
+1	Хорошо	Нет
0	Удовлетворительно	1-2
-1	Плохо	Больше 2
Сценарий выявления заболевания		
+1	Хорошо	Костные и/или висцеральные метастазы диагностируют последовательно после выявления первичной опухоли
0	Удовлетворительно	Во всех случаях, кроме "хорошо" и "плохо"

-1	Плохо	Отдаленные метастазы выявляют одновременно с первичной опухолью
Нозологическая форма первичной опухоли		
+1	Хорошо	Рак молочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, почки, толстой кишки
0	Удовлетворительно	Рак легкого, языка, слюнной железы, гортаноглотки, надпочечника
-1	Плохо	Рак желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, тела и шейки матки, меланомы, лейомиосаркома, ангиосаркома, другие

Таким же образом закодированы и градации прогноза:

- благоприятный – «+1»,
- умеренный – «0»,
- неблагоприятный – «-1».

Указанные выше особенности кодирования позволяют использовать для построения математической модели прогноза логические функции троичной логики.

6.1. Прогностический критерий на основе троичной логики

Троичная логика, которую также называют трёхзначной или тернарной, предложена Яном Лукасевичем в 1920 г. Исторически она представляет собой первый вид многозначной логики и является простейшим расширением классической логики, в которой имеется только 2 значения: «истина» или «ложь». Однако при описании реальных ситуаций этого недостаточно и нужно добавить третье значение, например:

- «хорошо» – «удовлетворительно» – «плохо»,
- «благоприятно» – «умеренно» – «неблагоприятно»,
- «увеличить» – «не изменять» – «уменьшить»,

- «вперед» – «стой» – «назад» и др.

Такая трехзначность часто используется в медицине. Например, между состояниями пациента "здоров" и "болен" есть промежуточные состояния, связанные с процессами прогрессирования болезни и выздоровления. По скорости их протекания можно судить об агрессивности заболевания.

Значения троичных логических переменных могут кодироваться числами $\{+1; 0; -1\}$, причем $\{+1\}$ соответствует логическому значению «истина», $\{-1\}$ – «ложь», а $\{0\}$ описывает промежуточное значение. Кроме того, часто используется запись в вербальной нотации {"хорошо"; "удовлетворительно"; "плохо"} и в префиксной нотации $\{+; 0; -\}$.

Формальная троичная логика включает большое количество логических операций с троичными логическими переменными. Одной из самых распространенных операций является «дизъюнкция», которую иногда называют логическим «ИЛИ». Математическое обозначение $A \vee B$. При наличии двух троичных переменных, например A и B , дизъюнкция $A \vee B$ имеет следующие значения истинности:

- $\{1\}$, когда $A=\{1\}$ (каково бы ни было B) или $B=\{1\}$ (каково бы ни было A);
- $\{-1\}$, если $A=\{-1\}$ или $B=\{-1\}$;
- $\{0\}$ во всех остальных случаях.

Результат логической операции определяется с помощью таблицы истинности (Таблица 6.1.1), в которой каждая строка для первых двух столбцов соответствует одной из возможных комбинаций переменных A и B , а в третьем столбце указано значение результата.

Для наглядности таблицы истинности часто представляют в виде карты Карно (Таблица 6.1.2), каждой клетке которой соответствует строка таблицы истинности. По осям карты расставляются значения переменных, а внутри – значения функции, как правило, в виде плюсов, нулей и минусов, т.е. в префиксной нотации.

Таблица 6.1.1 - Таблица истинности трехзначной функции дизъюнкции

A	B	A∨B
-1	-1	-1
-1	0	0
-1	1	1
0	-1	0
0	0	0
0	1	1
1	-1	1
1	0	1
1	1	1

Таблица 6.1.2 - Карта Карно

		A ∨ B			B		
					+	0	-
A	+	+	+	+			
	0	+	0	0			
	-	+	0	-			

Если рассматривать коды $\{-1\}$; $\{0\}$; $\{+1\}$ не как логические, а как арифметические величины (числа), то дизъюнкцию можно построить с помощью функции МАКСИМУМ. Эта особенность сохраняется при любом количестве входных переменных. Например, для 4 троичных логических переменных A, B, C, D она будет выглядеть следующим образом:

$$A \vee B \vee C \vee D = \max(A, B, C, D)$$

Другой распространенной логической функцией является "конъюнкция" или логическое "И". Ее таблица истинности представлена ниже (Таблица 6.1.3).

Таблица 6.1.3 - Таблица истинности трехзначной функции конъюнкции

A	B	A∨B
-1	-1	-1
-1	0	-1
-1	1	-1
0	-1	-1
0	0	0
0	1	0
1	-1	-1
1	0	0
1	1	1

Конъюнкцию можно построить с помощью функции МИНИМУМ. Эта особенность также сохраняется при любом количестве входных переменных.

Как уже отмечено в Главе 2, для практической реализации вычислительной схемы была выбрана программа, входящая в состав MS OFFICE, — табличный процессор MS EXCEL с добавлением свободно распространяемой надстройки AtteStat. Программа анализа данных AtteStat предназначена для профессиональной статистической обработки данных в различных областях деятельности, состоит из функционально независимых модулей, объединенных общим интегратором, и корректно объединяется с интерфейсом электронных таблиц, не требуя дополнительных настроек и не конфликтуя с другими установленными программами. Для расчета критерия прогноза использовали встроенную EXCEL-функцию ЗНАК, для расчета статистических показателей и критериев – функцию МЕДИАНА и критерий Манна- Уитни из пакета AtteStat.

6.2. Результаты расчетов прогностической модели оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник

Все расчеты проводили для основной выборки, включающей 460 пациентов с метастазами в позвоночник. Фрагмент расчетной таблицы в троичных кодах представлен ниже (Таблица 6.2.1).

Шесть значимых факторов, выбранных для составления прогноза, были разделены на отдельные блоки. В блок 1 включили 2 признака, отражающих состояние пациента перед хирургическим лечением метастазов в позвоночник:

- общий функциональный статус (индекс Karnofsky),
- болевой статус (индекс Watkins).

Результаты расчетов прогноза с использованием только «индекса Karnofsky» приведены в таблицах 6.2.2 и 6.2.3.

Из представленных результатов видно, что данный признак плохо прогнозирует неблагоприятный и благоприятный исходы и имеет небольшую общую точность прогноза – 65,6%.

Аналогичная оценка качества прогнозов по фактору «индекс Watkins» представлена в таблице 6.2.4, из которой следует хороший прогноз только для благоприятного исхода.

Таблица 6.2.1 - Фрагмент таблицы значений прогностических факторов

Индекс Karnofsky	№ п/п	Индекс Карновского	Болевой индекс Watkins	Костные метастазы	Висцеральные метастазы	Сценарий	Нозология первич. опухоли
		1	-1	-1	-1	-1	-1
	2	0	0	-1	1	-1	1
	3	-1	-1	-1	0	-1	1
	4	0	1	1	1	-1	1
	5	0	-1	1	0	-1	1
	6	0	-1	1	1	-1	-1
	7	-1	0	-1	-1	-1	1
	8	-1	-1	-1	-1	-1	1
	9	0	-1	1	-1	-1	1
	10	0	0	-1	1	-1	1
	11	0	-1	-1	0	-1	1
	12	0	-1	-1	1	-1	1
	13	-1	-1	-1	1	-1	1
	14	1	-1	-1	-1	-1	1
	15	0	0	-1	1	-1	1
	16	0	0	1	1	-1	1
	17	0	-1	1			
строки с 18 по 446 скрыты							
					0	-1	0
	447	0	-1	1	1	-1	0
	448	0	-1	-1	1	-1	-1
	449	0	0	-1	-1	-1	0
	450	0	1	1	0	-1	0
	451	0	-1	-1	-1	-1	-1
	452	0	1	-1	-1	-1	0
	453	0	0	-1	-1	-1	0
	454	0	0	-1	-1	-1	0
	455	0	1	-1	1	-1	0
	456	0	0	1	-1	-1	0
	457	-1	-1	1	1	-1	1
	458	0	1	-1	1	-1	0
	459	0	-1	-1	-1	-1	0
	460	0	-1	1	-1	-1	1

Таблица 6.2.2 - Таблица сопряженности для оценки качества прогнозов по фактору «индекс Karnofsky»

Индекс Karnofsky		ИСХОД			Сумма по строкам
		Неблагоприятный	Умеренный	Благоприятный	
ФАКТОР	Неблаг.	62	2	2	66
	Умерен.	46	64	84	194
	Благопр.	8	16	176	200
Сумма по столбцам		116	82	262	460

Таблица 6.2.3 - Оценки качества прогнозов по фактору «индекс Karnofsky»

Индекс Karnofsky		Чувстви- тельность	Специ- фичность	ППР	ПОР
ПРОГНОЗ	Неблагоприятный	53,45%	69,77%	93,94%	60,91%
	Умеренный	78,05%	62,96%	32,99%	89,47%
	Благоприятный	67,18%	63,64%	88,00%	48,46%
					Точность 65,65%

Таблица 6.2.4 - Оценки качества прогнозов по фактору «индекс Watkins»

Индекс Watkins		Чувстви- тельность	Специ- фичность	ППР	ПОР
ПРОГНОЗ	Неблагоприятный	60,34%	79,07%	64,81%	77,27%
	Умеренный	63,41%	76,72%	57,78%	78,38%
	Благоприятный	83,97%	61,62%	83,97%	61,62%
					Точность 74,35%

На следующем этапе рассчитан прогноз по совокупности двух выше названных факторов, оцененных по шкалам Karnofsky и Watkins (блок 1). Последний признак рассматривали как преобладающий и учли это посредством трехзначной логической функции "пороговое суммирование с преобладанием" (краткая запись $A \otimes B$, где A преобладает над B). Карта Карно для данной функции выглядит следующим образом (Таблица 6.2.5):

Таблица 6.2.5 - Карта Карно для блока 1

		B		
		+	0	-
A	A ⊗ B			
	+	+	+	-
	0	0	0	-
	-	-	-	-

Результаты расчета прогнозов по двум факторам блока 1 приведены в таблице 6.2.6, из которой видно, что общая точность повысилась до 75,2%, однако чувствительность неблагоприятного и умеренного прогнозов осталась низкой – только 67,2% и 60,9%, соответственно.

Таблица 6.2.6 - Оценки качества прогнозов по факторам блока 1

		Чувстви-	Специ-	ППР	ПОР
		тельность	фичность		
Блок 1 ПРОГНОЗ	Неблагоприятный	67,24%	77,91%	65,00%	78,82%
	Умеренный	60,98%	78,31%	56,82%	79,57%
	Благоприятный	83,21%	64,65%	86,51%	61,54%
					Точность 75,22%

В блок 2 включили 2 фактора, отражающих распространенность опухолевого процесса:

- «количество метастазов в позвоночник»,
- «количество зон метастатического поражения висцеральных органов».

При совместном рассмотрении этих факторов считали, что количество зон метастатического поражения висцеральных органов для прогноза важнее, чем количество костных метастазов. Учли это преобладание с помощью функции $A \otimes B$.

Результаты оценки качества прогнозов по совокупности факторов блока 2 представлены в таблице 6.2.7, из которой видно, что прогностические свойства блока 2 лучше (точность 80,4%), чем блока 1 (точность 75,2%), однако чувствительность умеренного прогноза все еще не велика (68,3%).

Таблица 6.2.7 - Оценки качества прогнозов по факторам блока 2

		Чувстви-	Специ-	ППР	ПОР
		тельность	фичность		
Блок 2	Неблагоприятный	77,59%	81,40%	72,58%	83,33%
	Умеренный	68,29%	83,07%	66,67%	83,51%
	Благоприятный	85,50%	73,74%	88,89%	70,19%
ПРОГНОЗ					точность 80,43%

Для улучшения качества прогноза его рассчитали по совокупности блоков 1 и 2 с учетом преобладания блока 2 по функции $A \otimes B$. Полученные результаты (Таблица 6.2.8) свидетельствуют о повышении общей точности прогноза до 81,3% и хорошем качестве неблагоприятного и благоприятного прогнозов, однако качество умеренного прогноза осталось недостаточным.

Таблица 6.2.8 - Оценки качества прогнозов по совокупности блоков 1 и 2

Блоки 1 и 2		Чувстви- тельность	Специ- фичность	ППР	ПОР
ПРОГНОЗ	Неблагоприятный	81,03%	81,40%	73,44%	84,34%
	Умеренный	68,29%	84,13%	66,67%	84,57%
	Благоприятный	85,50%	75,76%	90,32%	70,75%
					Точность 81,30%

На следующем этапе к расчетам добавили блок 3, включающий фактор «нозологическая форма первичной опухоли» с тремя градациями, приведенными в таблице 6.2. Данный фактор не имеет преобладания над факторами из блоков 1 и 2, поэтому при совместных расчетах прогнозов блоками 1 и 2 использовали трехзначную логическую функцию "пороговое суммирование без преобладания" (краткая запись $A+B$, где A и B равноправны). Карта Карно для этой функции выглядит следующим образом (Таблица 6.2.9):

Таблица 6.2.9 - Карта Карно для совокупности блоков 1, 2 и 3

		B		
		+	0	-
A	A+B			
	+	+	+	0
	0	+	0	-
	-	0	-	-

Результаты расчета прогнозов для совокупности трех блоков приведены в таблице 6.2.10. Их следует признать удовлетворительными, так как чувствительность, специфичность и общая точность всех прогнозов больше 80%. Кроме того, все факторы, которые учтены при расчете, всегда доступны для анализа до начала хирургического лечения метастазов в позвоночник.

Таблица 6.2.10 - Оценки качества прогнозов по совокупности блоков 1, 2 и 3

		Чувстви- тельность	Специ- фичность	ППР	ПОР
ПРОГНОЗ	Неблагоприятный	82,76%	86,05%	88,89%	84,09%
	Умеренный	80,49%	86,24%	60,00%	93,14%
	Благоприятный	87,79%	81,82%	95,04%	74,31%
					Точность 85,22%

При добавлении еще одного фактора – «сценарий выявления заболевания» – предполагалось, что он не преобладает над рассмотренными ранее факторами из блоков 1-3, и вновь использовалась трехзначная логическая функция А+В. Как видно из таблицы 6.2.11, это повысило общую точность прогнозов до 86,5%.

Таблица 6.2.11 - Оценки качества прогнозов по совокупности всех выбранных факторов

		Чувстви- тельность	Специ- фичность	ППР	ПОР
ПРОГНОЗ	Неблагоприятный	84,48%	87,21%	84,48%	87,21%
	Умеренный	80,49%	87,83%	67,35%	91,71%
	Благоприятный	89,31%	82,83%	95,12%	76,64%
					Точность 86,52%

Таким образом:

- **общая точность прогнозов** по предложенной модели шкалы оценки ожидаемой продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник составляет 86,5%.
- **чувствительность:**
 - 1) неблагоприятного прогноза – 84,5%,
 - 2) умеренного прогноза – 80,5%,
 - 3) благоприятного прогноза – 89,3%.
- **специфичность:**
 - 1) неблагоприятного прогноза – 87,2%,
 - 2) умеренного прогноза – 87,8%,
 - 3) благоприятного прогноза – 82,8%.

6.3. Проверка расчетов прогностической модели оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник

Как показали проведенные расчеты, медиана общей выживаемости:

- 114 больных, проживших не более 6 мес. после лечения метастазов в позвоночник (прогноз неблагоприятный), составила 3 мес.,
- 94 пациентов, проживших от 6 до 12 мес. (прогноз умеренный), 9 мес.
- 252 человек, проживших больше года (прогноз благоприятный), 54 мес.

Таким образом, все показатели выживаемости находятся внутри выделенных промежутков времени.

Для проверки стохастической однородности этих трех групп был использован критерий Манна-Уитни. Как видно из таблицы 6.3.1, для всех пар выборок (неблагоприятный и умеренный прогноз; благоприятный и умеренный прогноз; благоприятный и неблагоприятный прогноз) значение p существенно

меньше критического 0,05, поэтому все выборки уверенно можно считать стохастически неоднородными и независимыми.

Таблица 6.3.1 - Анализ статистической однородности выборок пациентов с неблагоприятным, умеренным и благоприятным прогнозом продолжительности жизни после лечения метастазов в позвоночник

<i>Неблагоприятный и умеренный прогноз:</i>		
	Непараметрическая статистика и анализ качественных данных	
1	Учет связей	
2	Учет поправки на непрерывность	
3	Критерий Манна-Уитни	
4	Уровень статистической значимости	
	Р-значение (двустороннее)	6,4E-04
<i>Благоприятный и умеренный прогноз:</i>		
1	Учет связей	
2	Учет поправки на непрерывность	
3	Критерий Манна-Уитни	
4	Уровень статистической значимости	
	Р-значение (двустороннее)	1,6E-04
<i>Благоприятный и неблагоприятный прогноз:</i>		
1	Учет связей	
2	Учет поправки на непрерывность	
3	Критерий Манна-Уитни	
4	Уровень статистической значимости	
	Р-значение (двустороннее)	3,7E-05

Следует отметить, что фактор «сценарий выявления заболевания» не всегда можно оценить объективно, так как в ряде случаев развитие первичной опухоли и отдаленных метастазов может протекать бессимптомно и затруднять своевременную диагностику, поэтому в сомнительных случаях при составлении прогноза данный фактор можно не учитывать.

Диаграммы сравнения основных характеристик выполненных прогнозов представлены на рисунках 6.3.1 - 6.3.3, на которых хорошо видно, что максимальные значения чувствительности, специфичности и точности получены при совокупном использовании всех 4 блоков, т.е., всех прогностических факторов.

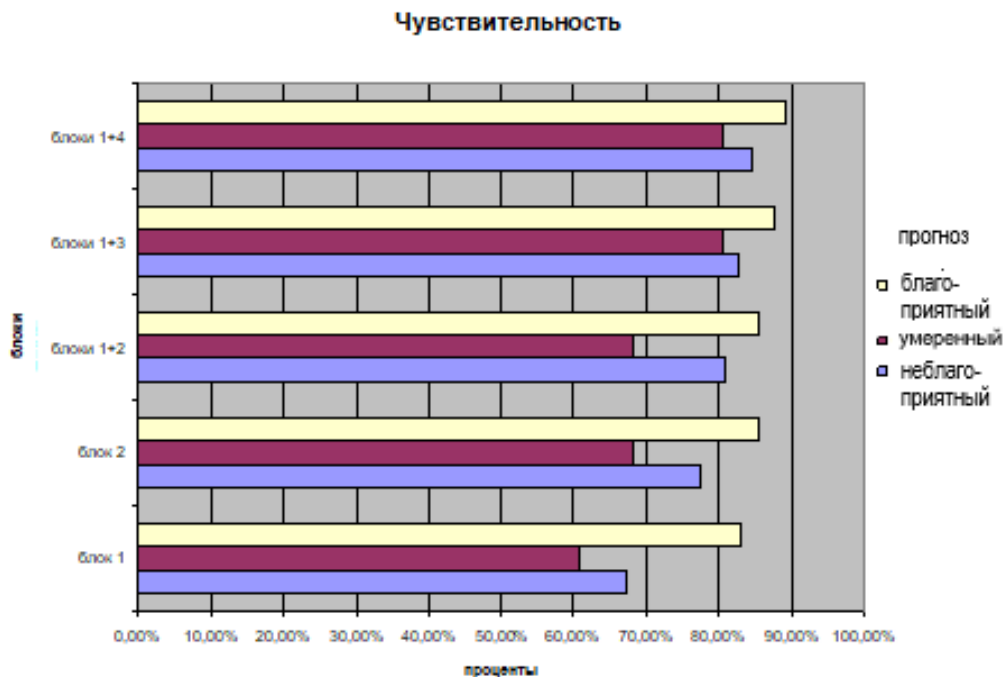


Рисунок 6.3.1 - Чувствительность выполненных прогнозов по блокам

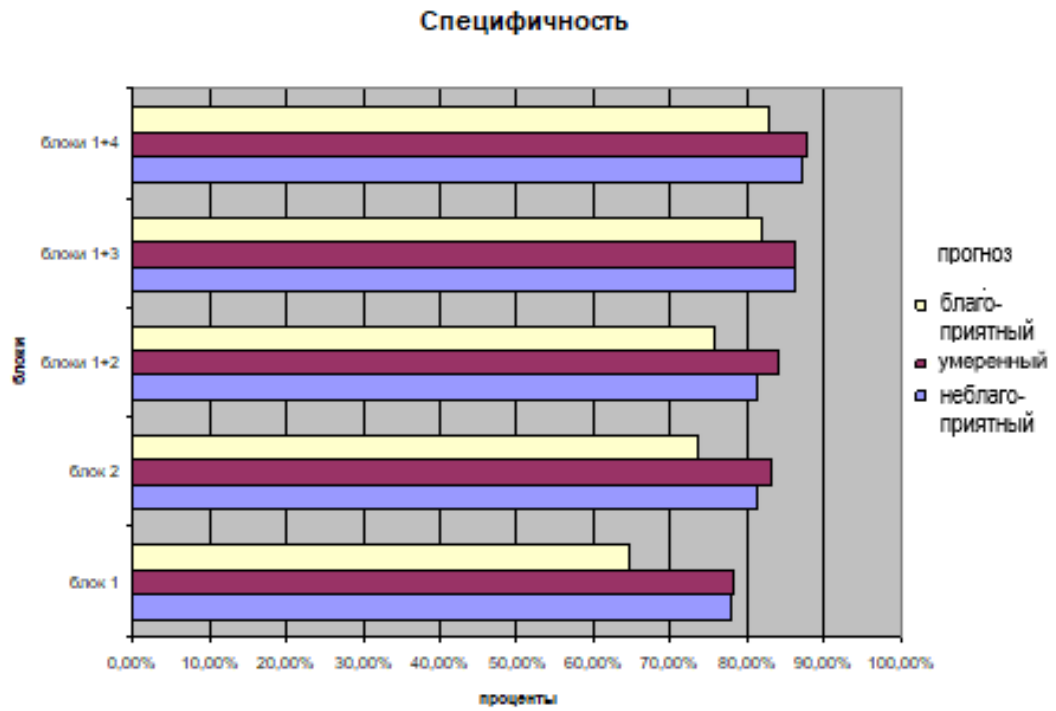


Рисунок 6.3.2 - Специфичность выполненных прогнозов по блокам

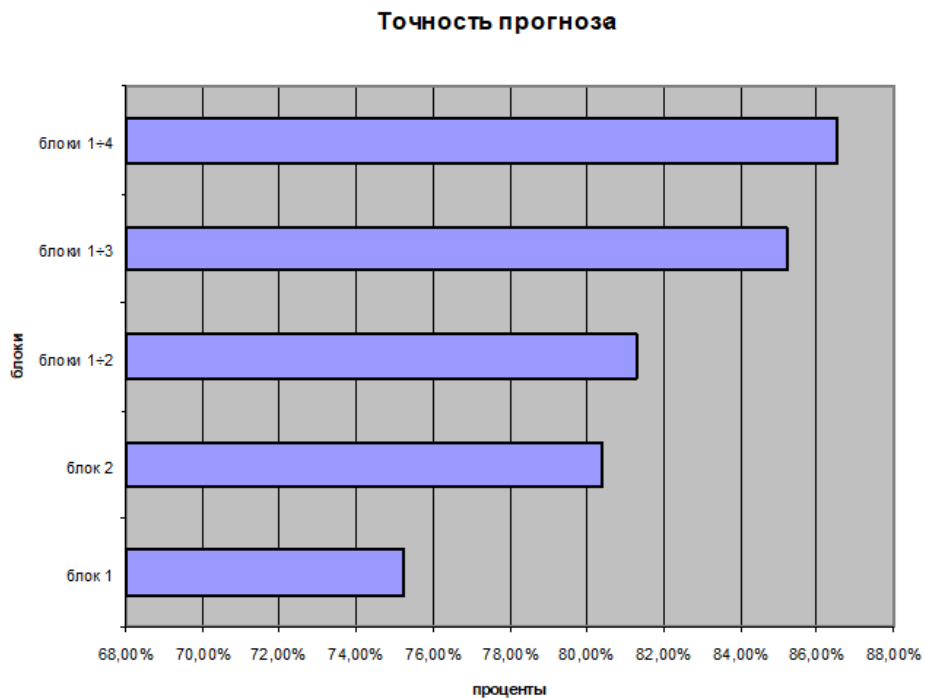


Рисунок 6.3.3- Точность выполненных прогнозов по блокам

Структурная схема алгоритма вычислений приведена на рисунке 6.3.4.

Проверку критерия выполненных расчетов провели на контрольной группе из 100 больных, не включенных в данное исследование. Оценка качества прогнозов для этих пациентов приведена в таблицах 6.3.2 и 6.3.3.

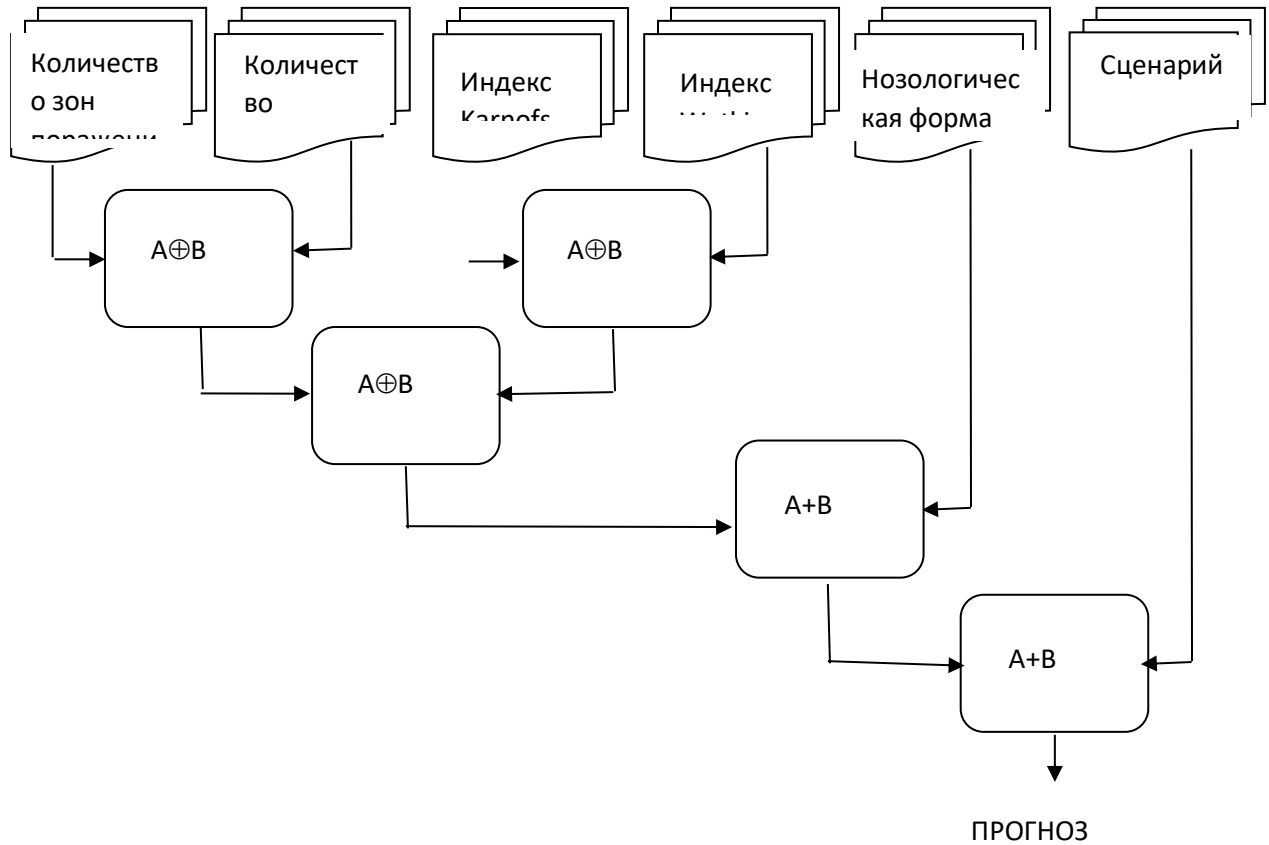


Рисунок 6.3.4 - Структурная схема алгоритма вычисления прогноза продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник

Из представленных выше таблиц видно, что предложенный критерий хорошо работает при благоприятном и неблагоприятном прогнозах и удовлетворительно – при умеренном прогнозе. Общая точность составляет 84%.

Таблица 6.3.2 - Таблица сопряженности для оценки качества прогнозов по контрольной группе пациентов, не включенных в исследование

		ИСХОД			
		Неблаг.	Умерен.	Благопр.	Сумма по строкам
ФАКТОР	Неблагоприятный	21	2	2	25
	Умеренный	3	23	4	30
	Благоприятный	1	4	40	45
Сумма по столбцам		25	29	46	100

Таблица 6.3.3 - Оценка качества прогнозов по контрольной группе пациентов, не включенных в исследование

		Чувстви- тельность	Специ- фичность	ППР	ПОР
ПРОГНОЗ	Неблагоприятный	84,00%	84,00%	84,00%	84,00%
	Умеренный	79,31%	85,92%	76,67%	87,14%
	Благоприятный	86,96%	81,48%	88,89%	80,00%
					точность 84,00%

6.4. Сравнение прогноза продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник по шкалам Tomita, Tokuhashi, Bauer и шкале, разработанной в данном исследовании

Как отмечено ранее, в настоящее время в клиниках большинства стран мира наиболее широкое применение нашли онкоортопедические шкалы прогноза продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник, разработанные Tokuhashi [135], Bauer [19] и Tomita [139]. Ниже приведены результаты оценки качества прогнозов по ним для основной выборки из 460 больных в порядке увеличения точности.

Как видно из таблицы 6.4.1, общая точность прогнозов по шкале Bauer составила лишь 59%, по шкале Tomita – 62,7% и по шкале Tokuhashi – 71,5%.

Более высокая общая точность прогнозов по шкале Tokuhashi вполне обоснована, так как по сравнению со шкалами Bauer и Tomita в нее включено больше прогностических признаков. Это количество позвонков, пораженных метастазами, оценка общего функционального статуса и оценка неврологического статуса. Однако шкала Tokuhashi не учитывает наличие многих нозологических форм опухолей, что, к сожалению, снижает ее прогностическую ценность.

Таблица 6.4.1 - Оценка качества прогнозов по шкалам Bauer, Tomita и Tokuhashi для основной выборки данного исследования из 460 больных

			Чувстви- тельность	Специ- фичность	ПП	ОП
Bauer	ПРОГНОЗ	Неблагоприятный	62,73%	70,41%	66,19%	79,59%
		Умеренный	57,03%	74,21%	53,85%	66,02%
		Благоприятный	67,67%	65,22%	68,89%	63,83%
Точность						58,99%
Tomita	ПРОГНОЗ	Неблагоприятный	62,11%	70,64%	72,35%	80,62%
		Умеренный	57,42%	75,61%	54,13%	67,12%
		Благоприятный	77,23%	66,14%	77,21%	68,01%
Точность						62,74%
Tokuhashi	ПРОГНОЗ	Неблагоприятный	61,82%	71,44%	78,26%	82,29%
		Умеренный	58,33%	77,37%	58,33%	67,37%
		Благоприятный	81,04%	69,57%	81,28%	68,09%
Точность						71,51%

Невысокая общая точность рассмотренных шкал еще раз подтверждает актуальность проведенного исследования и острую необходимость разработки

новой прогностической шкалы, учитывающей недостатки существующих шкал и способной максимально помочь в оценке ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник и выборе адекватного объема хирургического вмешательства.

При оценке разработанной шкалы прогноза продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник (шкала Валиева), было выполнено сравнение чувствительности, специфичности и точности сделанных по ней прогнозов с аналогичными показателями шкал Tokuhashi [135], Bauer [19] и Tomita [139]. Результаты сравнения представлены на рисунках 6.4.1 – 6.4.3.

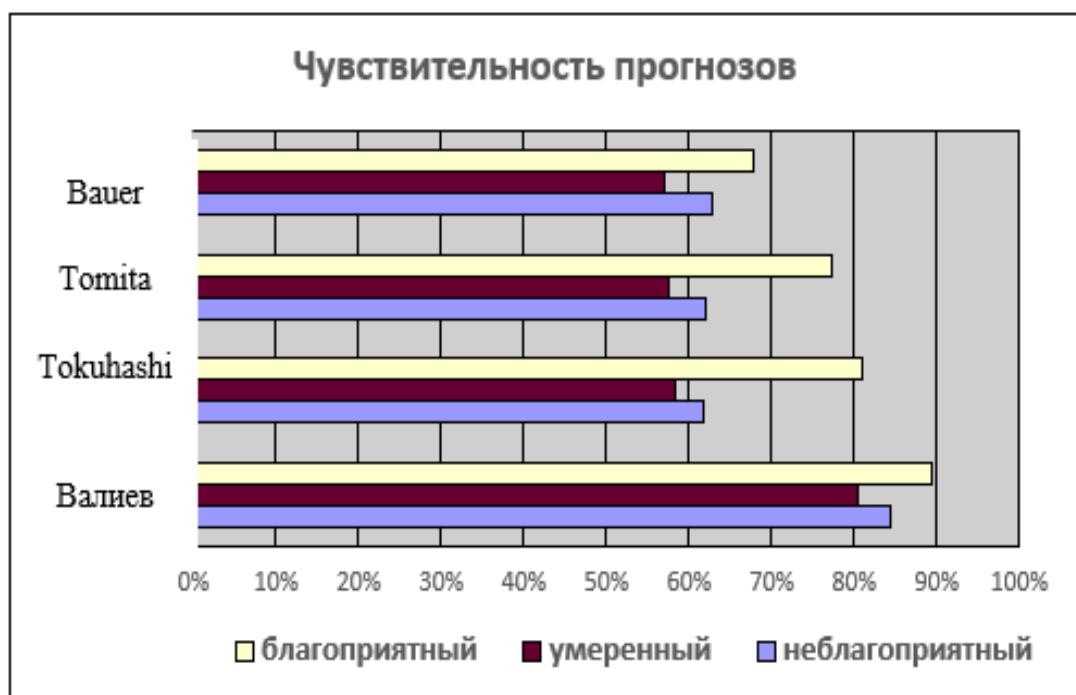


Рисунок 6.4.1 - Чувствительность прогнозов для 460 пациентов с метастазами в позвоночник по шкалам Bauer, Tomita, Tokuhashi и Валиева

Чувствительность благоприятного прогноза по шкале Валиева составляет 89,3% (Рисунок 6.4.1), умеренного прогноза – 80,5% и неблагоприятного прогноза – 84,5%. Это в 1,3-1,4 раза выше чувствительности аналогичных прогнозов по шкале Bauer (67,6%, 57% и 62,7%, соответственно) и неблагоприятного и умеренного прогнозов по шкалам Tomita (62,1% и 57,4%, соответственно) и Tokuhashi (61,8% и 58,3%, соответственно).

Специфичность благоприятного прогноза по шкале Валиева составляет 82,8% (Рисунок 6.4.2), умеренного прогноза – 87,8% и неблагоприятного прогноза – 87,2%, что также превышает аналогичные показатели шкал Bauer, Tomita и Tokuhashi.

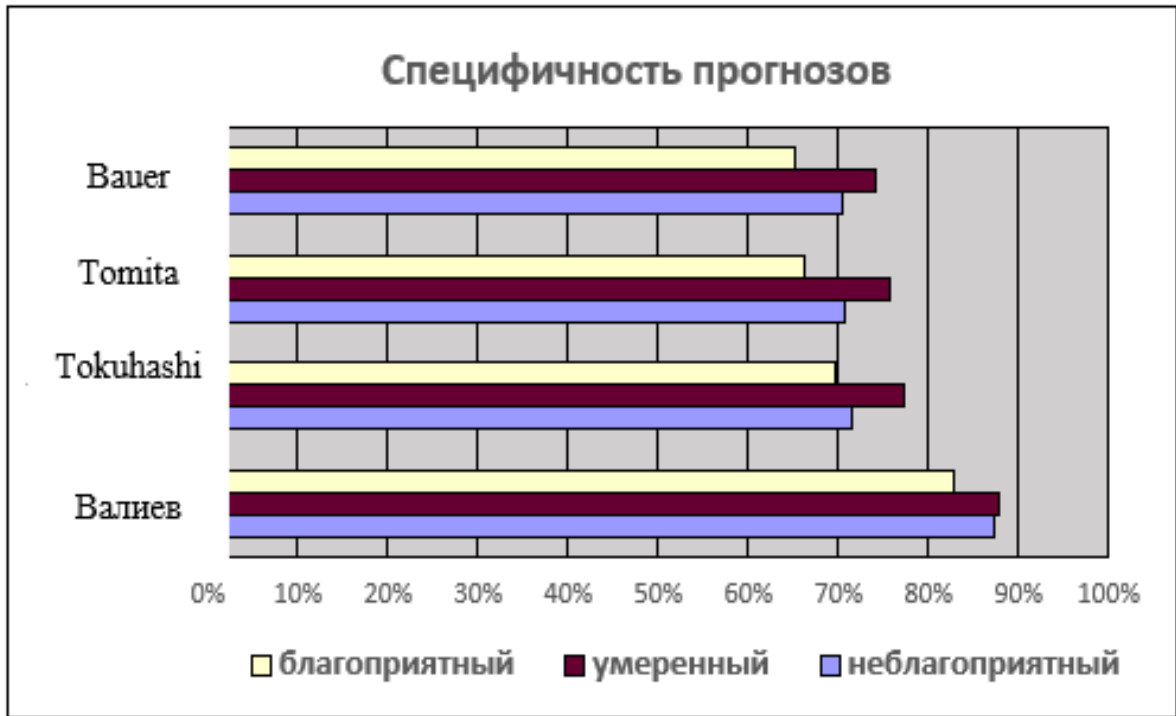


Рисунок 6.4.2 - Специфичность прогнозов для 460 пациентов с метастазами в позвоночник по шкалам Bauer, Tomita, Tokuhashi и Валиева

Общая точность прогнозов по шкале Валиева составляет 86,5% и более чем 1,3 раза превышает аналогичные показатели шкал Tomita и Bauer и в 1,2 раза – шкалы Tokuhashi (Рисунок 6.4.3).

Таким образом, предложена новая универсальная прогностическая шкала оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник, основанная на троичной градации 6 основных факторов прогноза.

Данная модель шкалы использует математические операции троичной логики и требует вычисления некоторых известных троичных логических функций.

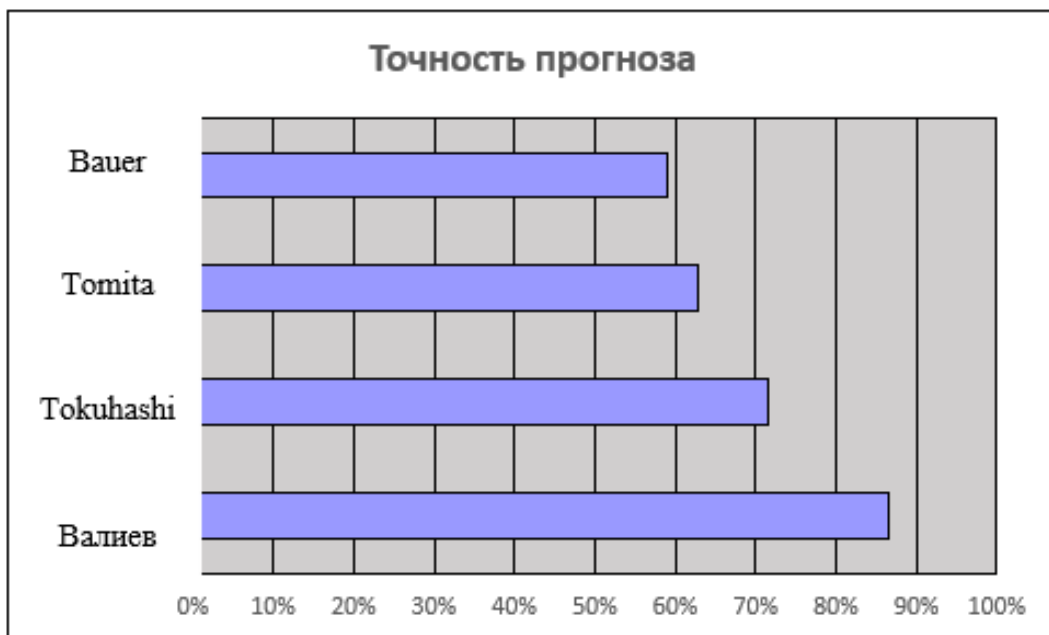


Рисунок 6.4.3 - Точность прогнозов для 460 пациентов с метастазами в позвоночник по шкалам Bauer, Tomita, Tokuhashi и Валиева

По разработанному алгоритму вычислений написана компьютерная программа, доступная на сайте www.sarcomarus.ru.

Предложенная модель универсальной прогностической шкалы оценки продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник:

- опробована на основной выборке из 460 пациентов и 100 больных, не включенных в данное исследование;
- содержит 6 общих прогностических факторов, которые всегда можно оценить до начала лечения метастазов в позвоночник;
- впервые учитывает «сценарий выявления заболевания». Данный прогностический фактор не включен ни в одну из известных специализированных шкал;
- имеет общую точность прогноза 86,5%;
- хорошо предсказывает благоприятный и неблагоприятный исходы заболевания:
 - чувствительность 89,3% и 84,5%,
 - специфичность – 82,8% и 87,2%, соответственно;

- по точности, чувствительности и специфичности превосходит наиболее распространенные в настоящее время шкалы Tokuhashi, Bauer и Tomita.

К несомненным достоинствам предложенной шкалы можно отнести и включение специфических предикторов продолжительности жизни больных раком молочной железы, раком почки и раком легкого, отражающих особенности данных нозологических форм опухоли и обеспечивающих более точный прогноз. Как отмечено в разделе 5.4, при раке молочной железы учтено наличие или отсутствие рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2/neu, при раке почки – уровень тромбоцитов, гемоглобина и кальция, при раке легкого – морфологическая форма опухоли (немелкоклеточный или мелкоклеточный рак) и наличие мутаций ALK и EGFR (Таблица 6.4.2).

Таблица 6.4.2 - Специфические прогностические факторы продолжительности жизни больных раком молочной железы, почки и легкого, включенные в шкалу Валиева

Баллы	Оценка	Специфические факторы и их характеристика
Рак молочной железы		
1	Хорошо	Рецепторы эстрогенов есть
-1	Плохо	Рецепторы эстрогенов нет
1	Хорошо	Рецепторы прогестерона есть
-1	Плохо	Рецепторы прогестерона нет
1	Хорошо	HER2/neu нет
-1	Плохо	HER2/neu есть
Рак почки		
1	Хорошо	Количество тромбоцитов в норме
-1	Плохо	Количество тромбоцитов выше нормы
1	Хорошо	Уровень гемоглобина в норме

-1	Плохо	Уровень гемоглобина выше нормы
1	Хорошо	Уровень кальция в сыворотке в норме
-1	Плохо	Уровень кальция в сыворотке выше нормы
Рак легкого		
1	Удовлетворительно.	Немелкоклеточный рак
-1	Плохо	Мелкоклеточный рак
1	Хорошо	ALK мутация есть
-1	Плохо	ALK мутация нет
1	Хорошо	EGFR мутация есть
-1	Плохо	EGFR мутация нет

Ниже приводим примеры составления прогноза продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник по шкале, разработанной в данном исследовании.

6.5. Примеры составления прогноза продолжительности жизни пациентов по шкале, разработанной в данном исследовании, и рекомендации по лечению метастазов в позвоночник в зависимости от прогноза

Как отмечено в разделе 6.4, компьютерная программа прогностической шкалы, разработанной в данном исследовании, доступна на сайте www.sarcomarus.ru. Пользоваться шкалой удобно и просто. На экране видны 6 общих прогностических признаков, описанных выше, и их характеристики. Нужно выбрать параметры, соответствующие состоянию пациента, и нажать кнопки, расположенные справа. Если пациент болен раком молочной железы, раком почки или раком легкого, то на экране будут видны специфические

прогностические факторы и их характеристики. Нужно также выбрать параметры, соответствующие состоянию пациента, нажав кнопки, расположенные справа.

На рисунке 6.5.1 приведен скриншот экрана компьютера с разработанной шкалой оценки продолжительности жизни больной раком молочной железы с *благоприятным прогнозом*, превышающий 12 мес. Это пациентка с солитарным метастазом в позвоночник, выявленным после диагностики первичной опухоли, в которой есть рецепторы эстрогенов и прогестерона, нет HER2/neu, нет и метастазов в висцеральные органы, индекс Karnofsky составляет 80%, индекс Watkins – 0.

У пациентов с благоприятным прогнозом продолжительности жизни более 12 мес. лечение метастазов в позвоночник может включать практически любые хирургические вмешательства, начиная от самых больших в онковертебрологии (тотальная спондилэктомия) и заканчивая малоинвазивными (чрескожная вертебропластика, чрескожная стабилизация).

Шкала для прогнозирования продолжительности жизни при метастатическом поражении позвоночника

1. Общий Функциональный статус (индекс Karnofsky)	80% и более
2. Болевой статус (индекс Watkins)	Нет боли (0)
3. Количество метастазов в позвоночник	Солитарный
4. Число зон с висцеральными метастазами	Нет
5. Сценарий выявления заболевания. Костные и/или висцеральные метастазы выявляют...	последовательно после выявления первичной опухоли
6. Нозологическая форма первичной опухоли. Рак...	молочной железы
6.1 Рецепторы эстрогенов	есть
6.2 HER2/NEU	нет
6.3 Рецепторы прогестерона	есть

Прогноз

Прогноз выживаемости после операции:

Благоприятный (продолжительность жизни более 1 года)

Рисунок 6.5.1 - Скриншот экрана компьютера с разработанной в данном исследовании шкалой оценки продолжительности жизни больной раком молочной железы с благоприятным прогнозом

Наиболее объемные, продолжительные и трудоемкие операции – это тотальная спондилэктомия и корпорэктомия. По показаниям их проводят пациентам с метастатическим поражением тела позвонка, нестабильностью позвоночного сегмента, болевым синдромом и нарастающим неврологическим дефицитом. При многоуровневом поражении с компрессией невральных структур такие операции не показаны.

Скриншот экрана компьютера с разработанной шкалой оценки продолжительности жизни больной раком молочной железы с *умеренным прогнозом* (от полугода до года) показан на рисунке 6.5.2 Это пациентка с солитарным метастазом в позвоночник и множественными метастазами в висцеральные органы, выявленными после диагностики первичной опухоли, в которой нет рецепторов эстрогенов и прогестерона, нет HER2/neu, индекс Karnofsky составляет 70%, индекс Watkins – 0.

Шкала для прогнозирования продолжительности жизни при метастатическом поражении позвоночника

1. Общий Функциональный статус (индекс Karnofsky)	От 50% до 70%
2. Болевой статус (индекс Watkins)	Нет боли (0)
3. Количество метастазов в позвоночник	Солитарный
4. Число зон с висцеральными метастазами	Множественные
5. Сценарий выявления заболевания. Костные и/или висцеральные метастазы выявляют...	последовательно после выявления первичной опухоли
6. Нозологическая форма первичной опухоли. Рак...	молочной железы
6.1 Рецепторы эстрогенов	нет
6.2 HER2/NEU	нет
6.3 Рецепторы прогестерона	нет

Прогноз

Прогноз выживаемости после операции:

Умеренный (продолжительность жизни от полугода до года)

Рисунок 6.5.2 - Скриншот экрана компьютера с разработанной в данном исследовании шкалой оценки продолжительности жизни больной раком молочной железы с умеренным прогнозом

Пациентам с умеренным прогнозом продолжительности жизни (от 6 до 12 мес.) хирургическое лечение метастазов в позвоночник, как правило, проводят в объеме декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств с задней стабилизацией. В ряде случаев по показаниям выполняют корпорэктомию с замещением дефекта эндопротезом и одномоментной стабилизацией.

Рисунок 6.5.3 отражает скриншот экрана компьютера с разработанной шкалой оценки продолжительности жизни больной раком молочной железы с *неблагоприятным прогнозом*. Ожидаемая продолжительность жизни не более 6 мес. Это пациентка с солитарным метастазом в позвоночник и множественными метастазами в висцеральные органы. Все метастазы выявлены одновременно с первичной опухолью, в которой нет рецепторов эстрогенов и прогестерона, но есть HER2/неу, индекс Karnofsky составляет 60%, индекс Watkins – 3.

Шкала для прогнозирования продолжительности жизни при метастатическом поражении позвоночника

1. Общий Функциональный статус (индекс Karnofsky)	От 50% до 70%
2. Болевой статус (индекс Watkins)	3
3. Количество метастазов в позвоночник	Солитарный
4. Число зон с висцеральными метастазами	Множественные
5. Сценарий выявления заболевания. Костные и/или висцеральные метастазы выявляют...	одновременно с первичной опухолью
6. Нозологическая форма первичной опухоли. Рак...	молочной железы
6.1 Рецепторы эстрогенов	нет
6.2 HER2/NEU	есть
6.3 Рецепторы прогестерона	есть

Прогноз

Прогноз выживаемости после операции:

Неблагоприятный (продолжительность жизни менее полугода)

Рисунок 6.5.3 - Скриншот экрана компьютера с разработанной в данном исследовании шкалой оценки продолжительности жизни больной раком молочной железы с неблагоприятным прогнозом

При неблагоприятном прогнозе продолжительности жизни для купирования болевого синдрома и неврологического дефицита по показаниям проводят симптоматическое хирургическое лечение:

- чрескожную вертебропластику,
- декомпрессивную ламинэктомию,
- чрескожную стабилизацию позвоночника.

Больным с радиочувствительными опухолями по показаниям назначают лучевую терапию.

В таблице 6.5.1 приведен перечень основных методов лечения метастазов в позвоночник и показаний к ним в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни больных.

Таблица 6.5.1 - Основные методы лечения метастазов в позвоночник и показания к ним в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни пациентов

Метод лечения (показания)	Ожидаемая продолжительность жизни (мес.)		
	≤ 6	От 6 до 12	> 12
Чрескожная вертебропластика			
(литическая деструкция передних отделов позвонка без компрессии позвоночного канала)	Возможно	Возможно	Возможно
Декомпрессивные операции без стабилизации			
(компрессия невральных структур с клиническими проявлениями и без них)	Возможно	Возможно	Возможно
Декомпрессивно стабилизирующие операции			
(компрессия невральных структур с клиническими проявлениями или без них)	Возможно	Возможно	Возможно
Корпорэктомиа			
(поражение тела позвонка с вентральной компрессией позвоночного канала)	Нет	Возможно	Возможно

Тотальная спондилэктомия			
(вентральная или муфтообразная компрессия тела позвонка и элементов позвоночного канала с клиническими проявлениями и без них)	Нет	Нет	Возможно
Лучевая терапия			
(компрессия элементов позвоночного канала метастазом радиочувствительной опухоли. Патологический перелом позвонка без снижения его высоты)	Возможно	Нет	Нет
Симптоматическое лечение			
(необратимый неврологический дефицит)	Возможно	Нет	Нет

Так, проведение чрескожной вертебропластики показано всем больным с литической деструкцией передних отделов позвонка, вызванной метастазом, без компрессии позвоночного канала. Использование метода не зависит от ожидаемой продолжительности жизни пациентов.

Выполнение декомпрессивных операций со стабилизацией и без нее также возможно при любой ожидаемой продолжительности жизни у больных с метастатической компрессией невральных структур с клиническими проявлениями и без них. Однако, как правило, больным с неблагоприятным прогнозом, стабилизацию не проводят. Ее выполняют преимущественно при умеренном и благоприятном прогнозе.

Хирургическое лечение в объеме корпорэктомии возможно только при метастатическом поражении тела позвонка с вентральной компрессией позвоночного канала. При неблагоприятном прогнозе операцию не проводят.

Тотальную спондилэктомию выполняют при вентральной или муфтообразной компрессии тела позвонка и элементов позвоночного канала с клиническими проявлениями и без них только пациентам с благоприятным прогнозом жизни.

Лучевая терапия показана при компрессии элементов позвоночного канала метастазом только радиочувствительной опухоли. Ее проводят также больным с патологическим перелом позвонка без снижения его высоты. Прогноз жизни не учитывается.

Симптоматическое лечение получают все пациенты с необратимым неврологическим дефицитом независимо от прогноза заболевания.

ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление новых противоопухолевых препаратов и развитие современных диагностических и хирургических технологий позволили значительно увеличить продолжительность жизни больных злокачественными новообразованиями. Многие стали доживать до генерализации заболевания и появления метастазов в позвоночник.

По данным литературы, частота метастатических опухолей скелета в 25-40 раз превышает аналогичный показатель первичных костных новообразований [41, 159]. При аутопсии метастазы в кости выявляют в среднем у 70% больных раком молочной и предстательной желез, 40% – раком щитовидной железы и более чем у 30% больных раком легкого и почки [36].

Метастазы в позвоночник составляют до 50% всех метастазов в кости и встречаются у 30-60% онкологических больных, у 10-20% из них развивается компрессионный синдром [8, 63, 111, 120, 156]. В 95% случаев он обусловлен эпидуральными метастатическими опухолями, исходящими из тела позвонка, в 4-5% – интрадуральными и менее чем в 1% – интрамедуллярными образованиями [111, 120].

Клинические симптомы компрессии спинного мозга у большинства проявляются на грудном уровне, далее по частоте следуют шейный и поясничный отделы. Такое распределение обусловлено наибольшим количеством грудных позвонков и максимальной узостью позвоночного канала на этом уровне [26]. У некоторых пациентов метастазы в позвоночник не имеют клинических проявлений и обнаруживаются только при аутопсии.

Основными источниками 80% метастазов в позвоночник являются рак молочной железы, предстательной железы и легкого. Поражение позвоночника также часто диагностируют у больных раком почки и щитовидной железы [4, 6, 20].

Проблема выбора оптимального метода лечения метастазов в позвоночник является в настоящее время одной из наиболее сложных и открытых для обсуждения.

Максимально быстрая декомпрессия и стабилизация пораженного опухолью сегмента позвоночника возможны только хирургическим путем. Однако оперативное вмешательство нередко сопровождается длительным восстановительным периодом и высокой частотой осложнений, достигающей 30-40%. Серьезные осложнения могут существенно удлинить послеоперационный период, отодвинуть начало адъювантного лечения и увеличить смертность [13, 27, 57, 160]. Поэтому выбор золотого стандарта, позволяющего быстро и эффективно улучшить качество жизни больных без сокращения ее продолжительности и свести к минимуму возможные осложнения, является сложным.

До начала 1980-х годов декомпрессивная ламинэктомия была практически единственным вариантом хирургического лечения метастазов в позвоночник. Однако проведенные в то время когортные исследования [22, 43, 53, 92, 127, 160] не выявили ее преимуществ перед лучевой терапией и свидетельствовали о высокой частоте осложнений, в частности, послеоперационной нестабильности в позвоночно-двигательном сегменте. Поэтому лучевая терапия долгое время оставалась основным эффективным и безопасным методом лечения.

В 1980-х годах хирурги начали использовать различные доступы для прямой декомпрессии и максимально возможного удаления опухоли позвоночника, что в ряде случаев улучшило клинические результаты лечения [43, 55, 123].

К настоящему времени уже отработаны необходимые хирургические технологии, позволяющие выполнить максимальную декомпрессию невральных структур со стабилизацией пораженного сегмента позвоночника и активизировать пациентов в достаточно короткие сроки.

Однозначным показанием к хирургическому лечению являются [77]:

- радиорезистентные опухоли,
- выраженная нестабильность в позвоночно-двигательном сегменте,
- компрессия невральных структур за счет ретропульсии фрагмента тела позвонка в позвоночный канал,

- болевой синдром, не купируемый консервативными методами,
- рецидив опухолевого роста в позвонке после лучевой терапии.

Показания к лучевой терапии метастазов в позвоночник включают [77]:

- радиочувствительные опухоли (лимфома, миелома, немелкоклеточный рак легкого, семинома яичка, нейробластома, саркома Юинга),
- ожидаемую продолжительность жизни менее 3-4 мес.,
- наличие противопоказаний к хирургическому вмешательству,
- длительность неврологического дефицита более 24-48 часов,
- многоуровневое поражение позвоночника.

По данным литературы [77, 88], лечение 36-60,2% впервые выявленных метастазов в позвоночник начинается с лучевой терапии. Возможно, крен в сторону лучевой терапии связан с тем, что назначить ее проще и быстрее, чем подготовить пациента к оперативному лечению. Кроме того, у многих больных неврологический дефицит обусловлен мягкотканым компонентом опухоли, а не костным фрагментом тела позвонка, который можно удалить только хирургическим путем. Важно и то, что эффективность лучевой терапии доказана временем, а большинство исследований хирургического лечения метастазов в позвоночник имеют лишь третий класс доказательной достоверности. Поэтому вопрос выбора оптимального метода лечения метастазов в позвоночник до сих пор остается открытым.

К началу 2000-х годов эффективность хирургического лечения метастазов в позвоночник постепенно достигла 85%, а лучевой терапии – 64% [76]. Хирургический метод постепенно начал выходить на первый план. Развитие хирургических технологий, эффективного анестезиологического пособия и современных стабилизирующих систем позволили значительно расширить арсенал оперативного лечения. В настоящее время он варьирует от малоинвазивных вмешательств, позволяющих выполнить декомпрессию и стабилизацию через мини-доступ, до обширных радикальных операций в объеме тотальной спондилэктомии. Так как радикальное удаление метастатической опухоли считается успехом в лечении больного, то в ряде

случаев сейчас уже проводят многоуровневые спондилэктомии с радикальным удалением метастатической опухоли en bloc.

По данным мета-анализа, опубликованного в 2005 г. [77], частота восстановления активности пациентов после операции в 1,3 раза выше аналогичного показателя лучевой терапии. Более высокая эффективность хирургического лечения подтверждена также уменьшением болевого синдрома у 90% больных и восстановлением функции тазовых органов у 66%. В то время как после лучевой терапии аналогичные показатели составляют только 70% и 26%, соответственно. Средний уровень однолетней выживаемости после хирургического лечения также выше и достигает 41% против 24% после лучевого воздействия. После лучевой терапии рецидивы опухоли возникают реже, однако, в связи с неэффективностью облучения 1,6% больных требуется оперативное вмешательство.

Несмотря на то, что результаты хирургического лечения метастазов в позвоночник выше, чем лучевой терапии, многопрофильные консилиумы и сегодня часто склоняются в сторону облучения. И часть пациентов, которым показано хирургическое вмешательство, на первом этапе получают лучевое воздействие. Во многом это связано с тем, что до сих пор нет достоверных критериев, однозначно определяющих показания к тому или иному методу лечения. Поэтому накопленный клинический опыт и постоянный анализ результатов лечения метастазов в позвоночник явились предпосылкой для разработки алгоритмов принятия решений о тактике и объеме хирургического вмешательства, в частности, для создания прогностических шкал, позволяющих оценить ожидаемую продолжительность жизни больных после планируемого лечения.

С 1990-х годов создано более 20 таких шкал. Наиболее известными считаются прогностические шкалы Tomita [139], Tokuhashi [135], Bauer [19], Van der Linden [144], Katagiri [71], Kataoka [73], Soom Bum Yang [126] и OSRI [17]. Разброс количества факторов в них колеблется от 3 до 11. Шкалы Tomita, Bauer и Van der Linden включают минимум прогностических факторов, что упрощает и

ускоряет их применение. В шкалах Kataoka и Soom Bum Yang учтен максимум возможных признаков. Такой широкий разброс связан с отсутствием обоснованного мнения об оптимальном количестве и составе предикторов, которые нужно включать в прогностическую шкалу. Общеизвестными являются только 2 фактора: нозологическая форма первичной опухоли и количество метастазов в жизненно важные висцеральные органы.

Несмотря на то, что все прогностические шкалы базируются на различных группах факторов, ни одну из них нельзя считать достоверной, так как они не учитывают разновидности отдельных нозологических форм опухоли.

Последние достижения комплексного изучения морфологических, молекулярно-генетических и иммунологических свойств опухолей, влияющих на ее рост и метастатическую активность, и создание современных противоопухолевых препаратов способствовали пересмотру прогноза ряда заболеваний. Так, аденокарцинома легкого перешла из группы неблагоприятного прогноза в группу умеренного прогноза, тройной негативный рак молочной железы перешел в группу умеренного прогноза, в то время как гормоночувствительный рак молочной железы остался в группе благоприятного прогноза.

Накопленные в последние годы знания значительно расширили возможности лечения онкологических пациентов и одновременно «усложнили» определение их прогноза. Теперь на первое место в оценке ожидаемой продолжительности жизни выходит онкологический статус, который зависит от морфологической формы первичной опухоли, степени ее диссеминации, чувствительности к химио-лучевому воздействию и определяет продолжительность жизни после лечения метастазов в позвоночник [2, 7].

Выбор оптимального объема хирургического лечения метастазов в позвоночник является сложной задачей и базируется на тонком балансе между ожидаемой продолжительностью жизни онкологического больного, возможным риском и конечным результатом операции [32]. Это сложная мультидисциплинарная проблема на стыке онкологии, ортопедии, нейрохирургии

и неврологии. Однако единых стандартов хирургического лечения метастазов в позвоночник до сих пор нет. Необходимы дополнительные исследования. Поэтому целью исследования является разработка универсальной электронной шкалы прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник для определения адекватной персонализированной тактики лечения.

Для достижения данной цели были выполнены следующие задачи:

1. Проведен анализ выживаемости 460 пациентов после лечения метастазов в позвоночник и определили факторы, повлиявшие на продолжительность жизни.
2. Выполнено сравнение эффективности разработанной в данном исследовании универсальной электронной шкалы прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник и наиболее распространенных прогностических шкал Tomita, Tokuhashi и Bauer.
3. Оценен объем использованных в данном исследовании видов хирургического лечения метастазов в позвоночник и выполнено сравнение с рекомендациями шкал Tomita, Tokuhashi и Bauer.
4. Обоснована тактика выбора лечения метастазов в позвоночник в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни пациентов и разработаны показания к различным видам хирургического вмешательства в объеме, необходимом для улучшения качества жизни больных.
5. Разработан оптимальный алгоритм диагностики и лечения метастазов в позвоночник на основе вновь созданной универсальной электронной шкалы прогноза продолжительности жизни пациентов.

В исследование включены все больные, проходившие обследование и лечение по поводу метастатического поражения позвоночника в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина МЗ РФ в период с января 1997 г. по декабрь 2017 г. Это 460 пациентов с 19 нозологическими формами опухоли:

- 278 женщин (60,4%)
- 182 (39,6%) мужчины.

Средний возраст всех пациентов составил 57 ± 23 лет и варьировал от 23 до 82 лет; средний возраст мужчин и женщин был практически аналогичным, соответственно $56,7\pm 24$ лет (от 40 до 82 лет) и $57,7\pm 22$ лет (от 23 и до 77 лет).

Большинство (68,2%) включенных в исследование составили больные раком молочной железы (29,5%), легкого (20%) и почки (18,7%).

Согласно индивидуальному плану, разработанному многопрофильным консилиумом, все пациенты получили различные варианты хирургического и/или консервативного лечения. Так, на первом этапе из 460 человек:

- 358 (77,9%) проведено хирургическое лечение,
- 66 (14,3%) – лучевая терапия,
- 36 (7,8%) – химиотерапия.

Учитывая многокомпонентную модальность лечения, 448 (97,39%) из 460 больных проведен второй этап лечения:

- 42 (9,4%) выполнено хирургическое вмешательство,
- 65 (14,3%) – лучевая терапия,
- 341 (76,3%) – химиотерапия.

Хирургическое лечение пациентов с метастазами в позвоночник выполняли для декомпрессии невральных структур и стабилизации пораженного позвоночно-двигательного сегмента. На 1 этапе проведено 140 открытых оперативных вмешательств и 218 малоинвазивных процедур в виде чрескожной вертебропластики.

Из 140 открытых хирургических операций 18 (12,9%) выполнено в радикальном объеме (корпор- и спондилэктомии).

Паллиативное хирургическое лечение в виде корпорэктомии со стабилизацией или декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией получили 20 (14,3%) больных.

Симптоматические декомпрессивные или декомпрессивно-стабилизирующие хирургические вмешательства проведено 102 (72,8%) пациентам.

На 2 этапе выполнено 14 открытых хирургических вмешательств:

- 7 декомпрессивно-стабилизирующих операций,
- 4 корпорэктомии,
- 2 спондилэктомии,
- 1 повторную декомпрессивную ламинэктомию.

Радикальное хирургическое лечение в объеме корпор- и спондилэктомии проведено больным, которым на 1 этапе выполнена либо только декомпрессивная ламинэктомия, либо декомпрессивная ламинэктомия со стабилизацией. Далее в рамках комбинированного лечения эти пациенты получили химио- или лучевую терапию. Такие массивные реконструктивные вмешательства с декомпрессией 360° или циркулярной декомпрессией выполняли только больным с благоприятным прогнозом жизни, превышающим 12 мес.

Лечение метастазов в позвоночник позволило:

- практически в 3 раза уменьшить частоту нестерпимой боли (с 1,4% до 0,5%; $p=0,0087$),
- более чем в 10 раз снизить частоту сильной боли (с 59,9% до 5,7%; $p=0,0074$),
- в 4,5 раза снизить прием наркотических анальгетиков (с 69,4% до 15,1%; $p=0,0046$),
- в 6 раз увеличить количество пациентов, испытывающих минимальную боль, не требующую приема анальгетиков, (с 8% до 49,1%; $p=0,011$),
- полностью купировать неврологический дефицит у 21,6% больных ($p=0,000...$),
- в 1,6 раза снизить частоту нижней параплегии (с 43,3% до 27%; $p=0,027$),
- в 2 раза увеличить количество пациентов с индексом Karnofsky 80% ($p=0,015$) и в 3 раза с индексом 90% ($p=0,021$), то есть, лечение метастазов в позвоночник позволило больным вернуться к нормальной активности с незначительными ограничениями,

- 7,5% пациентов с индексом Karnofsky 50% после лечения метастазов в позвоночник перестали нуждаться в значительной посторонней помощи.

Медиана общей выживаемости 460 пациентов после лечения метастазов в позвоночник составила 15 мес., однолетняя выживаемость – $57,1 \pm 3,2\%$, пятилетняя – $28,3 \pm 3,2\%$, десятилетняя – $21,6 \pm 4,2\%$.

После окончания исследования из 460 пациентов 136 (29,6%) живы и 324 (70,4%) умерли от проявлений опухоли:

- 114 (35,2%) из них умерли в первые 6 мес. после лечения метастазов в позвоночник,
- 94 (29%) – в сроки от 6 до 12 мес.,
- 116 (35,8%) – прожили больше года.

Медиана общей выживаемости 114 пациентов, умерших в первые 6 мес. после лечения метастазов в позвоночник, составила 3 мес., одномесячная выживаемость – $78,9 \pm 5,4\%$, 3-месячная – $50 \pm 0,6\%$, 5-месячная – $19,3 \pm 5,2\%$.

Медиана общей выживаемости 94 пациентов, умерших в сроки от 6 до 12 мес. после лечения метастазов в позвоночник, составила 9 мес., 7-месячная выживаемость – $74,5 \pm 6,3\%$, 9-месячная – $50 \pm 7,4\%$, 11-месячная – $22,8 \pm 6,82\%$.

Медиана общей выживаемости 116 пациентов, умерших более чем через 12 мес. после лечения метастазов в позвоночник, составила 22 мес., однолетняя выживаемость $92,2 \pm 2,7\%$, пятилетняя – $7,81 \pm 4,1\%$, десятилетняя – $1,52 \pm 1,5\%$.

В электронную базу данных включен 141 признак, от которых могла зависеть продолжительность жизни больных после лечения метастазов в позвоночник. Это 35 общих факторов, не связанных с нозологической формой опухоли и отобранных при анализе литературы, и 106 специфических прогностических факторов, связанных с нозологическими формами опухолей пациентов, включенных в исследование. В их число вошли и лабораторные данные, которые являются общепризнанными прогностическими показателями при определенных нозологических формах опухолей. Например, при раке легкого это наличие мутаций ALK и EGFR, уровень ЛДГ, щелочной фосфатазы, при раке

молочной железы – наличие рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2/neu, при раке почки – уровень гемоглобина, кальция, тромбоцитов и др.

Проведенный многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что информативными факторами прогноза продолжительности жизни пациентов после хирургического лечения можно считать:

- нозологическую форму первичной опухоли,
- сценарий выявления заболевания,
- количество метастазов в позвоночник,
- количество зон метастатического поражения висцеральных органов,
- общий функциональный статус (индекс Karnofsky),
- болевой статус (индекс Watkins).

Прогностический фактор «сценарий выявления заболевания» характеризует порядок и сроки выявления первичной опухоли и ее отдаленных метастазов. В доступной литературе аналогичный анализ не встречается. У 460 больных, включенных в исследование, выделены следующие 6 вариантов выявления заболевания:

- диагностика первичной опухоли предшествует выявлению метастазов в висцеральные органы и последующей диагностике метастазов в кости в различные сроки,
- выявление первичной опухоли предшествует диагностике в разные сроки метастазов в кости,
- одновременное выявление первичной опухоли и метастазов в висцеральные органы с последующей в разные сроки диагностикой метастазов в кости,
- выявление первичной опухоли предшествует последующей в разные сроки одновременной диагностике метастазов в кости и висцеральные органы,
- одновременное выявление первичной опухоли и метастазов в кости,

- одновременное выявление первичной опухоли и метастазов в висцеральные органы и кости.

При одновременном выявлении первичной опухоли и отдаленных метастазов (5 и 6 варианты сценария) прогноз жизни был хуже, чем у пациентов с первоначально диагностированными первичными опухолями, по поводу которых проводилась та или иная противоопухолевая терапия.

Учитывалась реальная продолжительность жизни 460 больных после лечения метастазов в позвоночник. В качестве контрольных точек использованы общепринятые сроки составления прогноза продолжительности жизни:

- 1) прогноз благоприятный при продолжительности жизни после лечения метастазов в позвоночник более 12 мес.,
- 2) прогноз умеренный – продолжительность жизни от 6 до 12 мес.,
- 3) прогноз неблагоприятный – смерть наступает в первые 6 мес. после лечения. Следует отметить, что при данной ожидаемой продолжительности жизни большинство шкал (Tomita, Tokuhashi и др.) рекомендует отказаться от хирургического лечения и применять только консервативную симптоматическую терапию.

Для каждого из 6 выбранных прогностических факторов определены три градации от «+1» до «-1»:

- «+1» или "хорошо";
- 0» или "умеренно";
- «-1» или "плохо".

Это позволило унифицировать состояние прогностических признаков и сохранить необходимый баланс между простотой использования шкалы и достаточной точностью прогнозирования. Таким же образом закодированы и градации прогноза: благоприятный – «+1»; умеренный – «0» и неблагоприятный – «-1».

Для построения математической модели прогноза использовали логические функции троичной логики.

Общая точность прогнозов по предложенной модели шкалы оценки продолжительности жизни больных после лечения метастазов в позвоночник составляет 86,5%, что на данный момент является очень хорошим результатом для определения прогноза на предоперационном этапе и более чем 1,3 раза превышает аналогичные показатели шкал Tomita (62,7%) и Bauer (58,9%) и в 1,2 раза – шкалы Tokuhashi (71,5%).

Чувствительность предложенной модели шкалы оценки продолжительности жизни больных после лечения метастазов в позвоночник составляет для:

- неблагоприятного прогноза – 84,5%,
- умеренного прогноза – 80,5%,
- благоприятного прогноза – 89,3%.

Это 1,3-1,4 раза выше чувствительности аналогичных прогнозов по шкале Bauer (67,6%, 57% и 62,7%, соответственно) и неблагоприятного и умеренного прогнозов по шкалам Tomita (62,1% и 57,4%, соответственно) и Tokuhashi (61,8% и 58,3%, соответственно).

Специфичность предложенной модели шкалы оценки продолжительности жизни больных после лечения метастазов в позвоночник составляет для:

- неблагоприятного прогноза – 87,2%,
- умеренного прогноза – 87,8%,
- благоприятного прогноза – 82,8%

И также превышает аналогичные показатели шкал Bauer (70,4%, 74,2% и 65,2%, соответственно), Tomita (70,4%, 75,6% и 66,1%, соответственно) и Tokuhashi (71,4%, 77,3% и 69,5%, соответственно).

По результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса из многочисленных специфических предикторов продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник в предложенную прогностическую шкалу включены:

- для рака молочной железы наличие или отсутствие рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2/neu,

- для рака почки – уровень тромбоцитов, гемоглобина и кальция,
- для рака легкого – морфологическая форма опухоли (немелкоклеточный или мелкоклеточный рак) и наличие или отсутствие мутаций ALK и EGFR.

Таким образом, в разработанную в данном исследовании шкалу впервые введены следующие предикторы:

- новый общий прогностический фактор «вариант выявления заболевания»,
- специфические прогностические факторы продолжительности жизни больных раком молочной железы, раком почки и раком легкого, отражающие особенности данных нозологических форм опухоли.

Предложенная прогностическая шкала проста и удобна в использовании. Она доступна в любое время на любом гаджете на сайте www.sarcomarus.ru и не требует никаких вычислений. На экране видны 6 общих прогностических признаков, описанных выше, и их характеристики. Все они доступны на дооперационном этапе. Нужно выбрать параметры, соответствующие состоянию пациента, и нажать кнопки. Если пациент болен раком молочной железы, раком почки или раком легкого, то на экране будут видны также специфические прогностические факторы и их характеристики. Нужно выбрать параметры, соответствующие состоянию пациента. Компьютерная программа прогностической шкалы самостоятельно проведет необходимые вычисления и на экране появится результат – прогноз продолжительности жизни:

- благоприятный (продолжительность жизни более года),
- умеренный (продолжительность жизни от полугода до года),
- неблагоприятный (продолжительность жизни менее полугода).

В зависимости от ожидаемой продолжительности жизни пациентов, оцененной по универсальной прогностической шкале, созданной в результате данного исследования, определен объем хирургического лечения и конкретизированы показания к его проведению. Так, проведение *чрескожной*

вертебропластики показано всем больным с литической деструкцией передних отделов позвонка, вызванной метастазом, без компрессии позвоночного канала. Использование метода не зависит от ожидаемой продолжительности жизни пациентов.

Выполнение *декомпрессивных операций со стабилизацией и без нее* также возможно при любой ожидаемой продолжительности жизни у больных с метастатической компрессией невралжных структур с клиническими проявлениями и без них. Однако, как правило, больным с неблагоприятным прогнозом, стабилизацию не проводят. Ее выполняют преимущественно при умеренном и благоприятном прогнозе.

Хирургическое лечение в объеме *корпорэктомии* возможно только при метастатическом поражении тела позвонка с вентральной компрессией позвоночного канала. При неблагоприятном прогнозе операцию не проводят.

Тотальную спондилэктомию выполняют при вентральной или муфтообразной компрессии тела позвонка и элементов позвоночного канала с клиническими проявлениями и без них только пациентам с благоприятным прогнозом жизни.

Лучевая терапия показана при компрессии элементов позвоночного канала метастазом только радиочувствительной опухоли. Ее проводят также больным с патологическим перелом позвонка без снижения его высоты. Прогноз жизни не учитывается.

Симптоматическое лечение получают все пациенты с необратимым неврологическим дефицитом независимо от прогноза заболевания.

На основании анализа большого клинического материала и многолетнего опыта лечения больных с метастазами в позвоночник разработан алгоритм тактики ведения таких пациентов в ургентной и плановой ситуациях, включающий рациональный план персонализированного обследования с использованием современного диагностического оборудования и выбор объема хирургического лечения метастазов в позвоночник в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни больного.

На рисунке 7.1 представлен алгоритм диагностики и лечения метастазов в позвоночник в ургентной ситуации, когда продолжительность развития неврологического дефицита исчисляется часами и днями.

На первом этапе во время первичного приема врач проводит клинический осмотр, собирает анамнез и по возможности медикаментозно купирует болевой синдром. В тех случаях, когда оценка неврологического статуса по шкале Frankel соответствует категории «А» и длительность пареза не превышает 24-72 часов, выполняют МРТ позвоночника по cito с последующим срочным хирургическим лечением в объеме декомпрессивного или декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства.

Объем операции должен быть минимальным, но достаточным для купирования компрессии и болевого синдрома. Резецированный морфологический материал направляют на плановое гистологическое и иммуногистохимическое исследования.

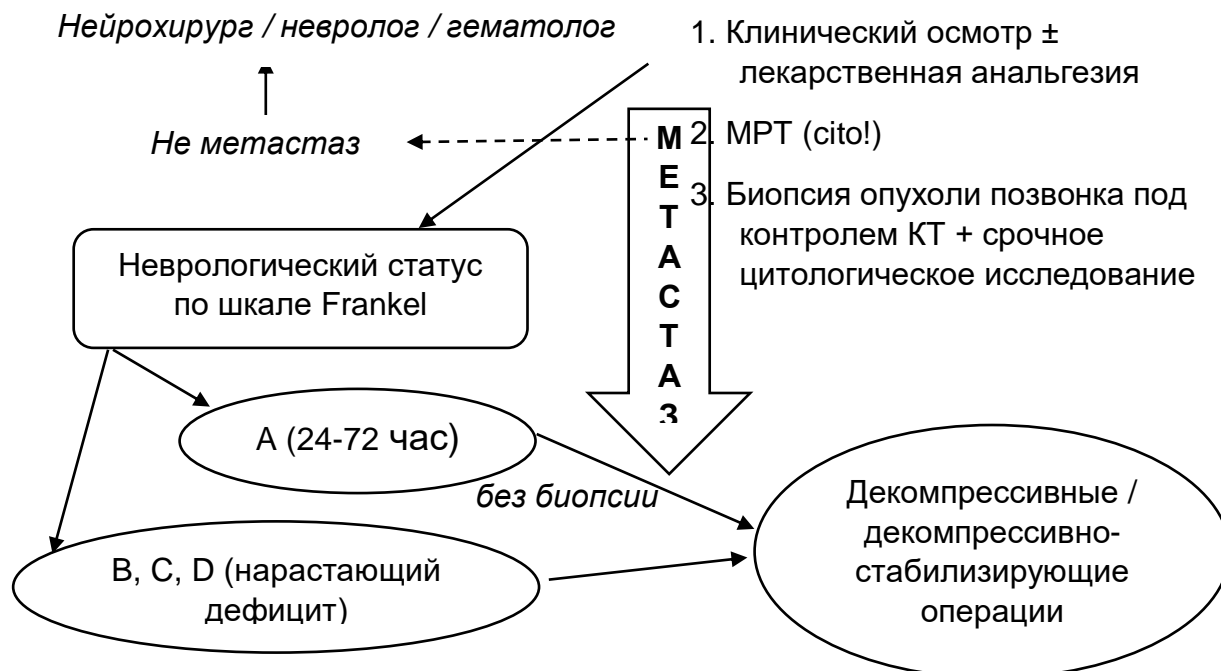
В тех случаях, когда оценка неврологического статуса по шкале Frankel соответствует категориям «В, С и D» и наблюдается различная скорость нарастания неврологического дефицита, проводят МРТ позвоночника по cito с последующей биопсией пораженного позвонка под контролем компьютерной томографии для получения морфологического материала для срочного цитологического и планового гистологического исследований.

Результаты цитологического исследования, как правило, готовые в течение нескольких часов, позволяют с высокой долей вероятности определить принадлежность метастаза в позвоночник к определенной нозологической форме первичной опухоли и исключить лимфопролиферативное заболевание, при котором нет необходимости выполнять оперативное вмешательство и следует быстро начать химиотерапию или химиолучевое лечение.

Объем хирургического вмешательства у пациентов с нарастающим неврологическим дефицитом должен быть минимальным, но достаточным для купирования компрессии и болевого синдрома.

МЕТАСТАЗ В ПОЗВОНОЧНИК?

1 ЭТАП



2 ЭТАП

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

1. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования операционного материала
2. УЗКТ брюшной полости, малого таза, периферических лимфатических узлов
3. ПЭТ + КТ / КТ трех полостей с в/в контрастированием

**УНИВЕРСАЛЬНАЯ
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ
ШКАЛА**

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНСИЛИУМ
(онколог, вертебролог, химиотерапевт,
лучевой терапевт ± невролог)

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ	ОЖИДАЕМАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ		
	< 6 мес	6-12 мес	> 12 мес
Чрескожная вертебропластика	+	+	+
Декомпрессивно-стабилизирующие операции	+	+	+
Корпорэктомия	нет	+	+
Тотальная спондилэктомия	нет	нет	+
Лучевая терапия	+	нет	нет
Симптоматическое лечение	+	нет	нет

Рисунок 7.1 - Алгоритм диагностики и лечения метастазов в позвоночник в ургентной ситуации

По показаниям выполняют декомпрессивные или декомпрессивно-стабилизирующие операции. Выбор зависит от:

- объема удаляемого фрагмента позвонков, в частности, приведет ли планируемая ламинэктомия к нестабильности;
- уровня декомпрессии, так как вмешательство на верхне-грудном уровне, как правило, не требует стабилизации;
- прогноза послеоперационной активности больного. При низкой вероятности послеоперационного восстановления функций выполняют только декомпрессивные операции.

Во всех случаях послеоперационного регресса неврологических нарушений пациента активизируют и определяют тактику 2 этапа лечения.

На втором этапе проводят плановое дообследование для оценки онкологического статуса пациента:

- гистологическое и иммуногистохимическое исследования,
- УЗКТ брюшной полости и периферических лимфатических узлов,
- ПЭТ или КТ трех полостей с внутривенным контрастированием.

Результаты дообследования представляют многопрофильному консилиуму для определения дальнейшей тактики лечения с учетом ожидаемой продолжительности жизни пациента, оцененной по универсальной прогностической шкале, разработанной в данном исследовании.

При благоприятном прогнозе, превышающем 12 месяцев, по показаниям, описанным выше, проводят стабилизирующие операции, чрескожную вертебропластику, корпорэктомию или тотальную спондилэктомию. При необходимости планируют адъювантную химио- и / или лучевую терапию.

При умеренном прогнозе (ожидаемая продолжительность жизни от 6 до 12 месяцев) выполняют вышеперечисленные операции за исключением тотальной спондилэктомии.

При неблагоприятном прогнозе, не превышающем 6 месяцев, возможны только стабилизирующие операции и чрескожная вертебропластика. По показаниям проводят лучевую терапию и / или симптоматическое лечение.

На рисунке 7.2. представлен алгоритм диагностики и лечения метастазов в позвоночник в плановой ситуации. Во время первичного приема врач проводит клинический осмотр, собирает анамнез и при необходимости максимально купирует болевой синдром медикаментозными средствами. Пациенту в плановом порядке выполняют МРТ позвоночника.

В тех случаях, когда в результате исследования выявлены дегенеративно-дистрофические или другие заболевания позвоночника и данных за метастазы нет, пациента направляют на консультацию к специалисту соответствующего профиля.

При подозрении на метастатическое поражение позвоночника проводят полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включающее:

- оценку болевого синдрома по шкалам VAS и Watkins,
- оценку общего статуса по шкале Karnofsky.
- УЗКТ брюшной полости, малого таза, периферических лимфатических узлов.
- ПЭТ-КТ или КТ грудной и брюшной полостей и малого таза с внутривенным контрастированием для выявления первичной опухоли и степени ее диссеминации. У пациентов с ранее диагностированной опухолью данные виды обследования помогут оценить степень прогрессирования заболевания. Следует отметить, что КТ трех полостей является аналогом ПЭТ-КТ. Проведение последнего предпочтительно, но, к сожалению, пока этот метод есть только в крупных клиниках.
- Биопсию опухоли позвонка под контролем КТ с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием полученного материала. В тех случаях, когда запланирована ПЭТ-КТ, биопсию нужно выполнять только после нее. При проведении КТ трех зон очередность не имеет значения.

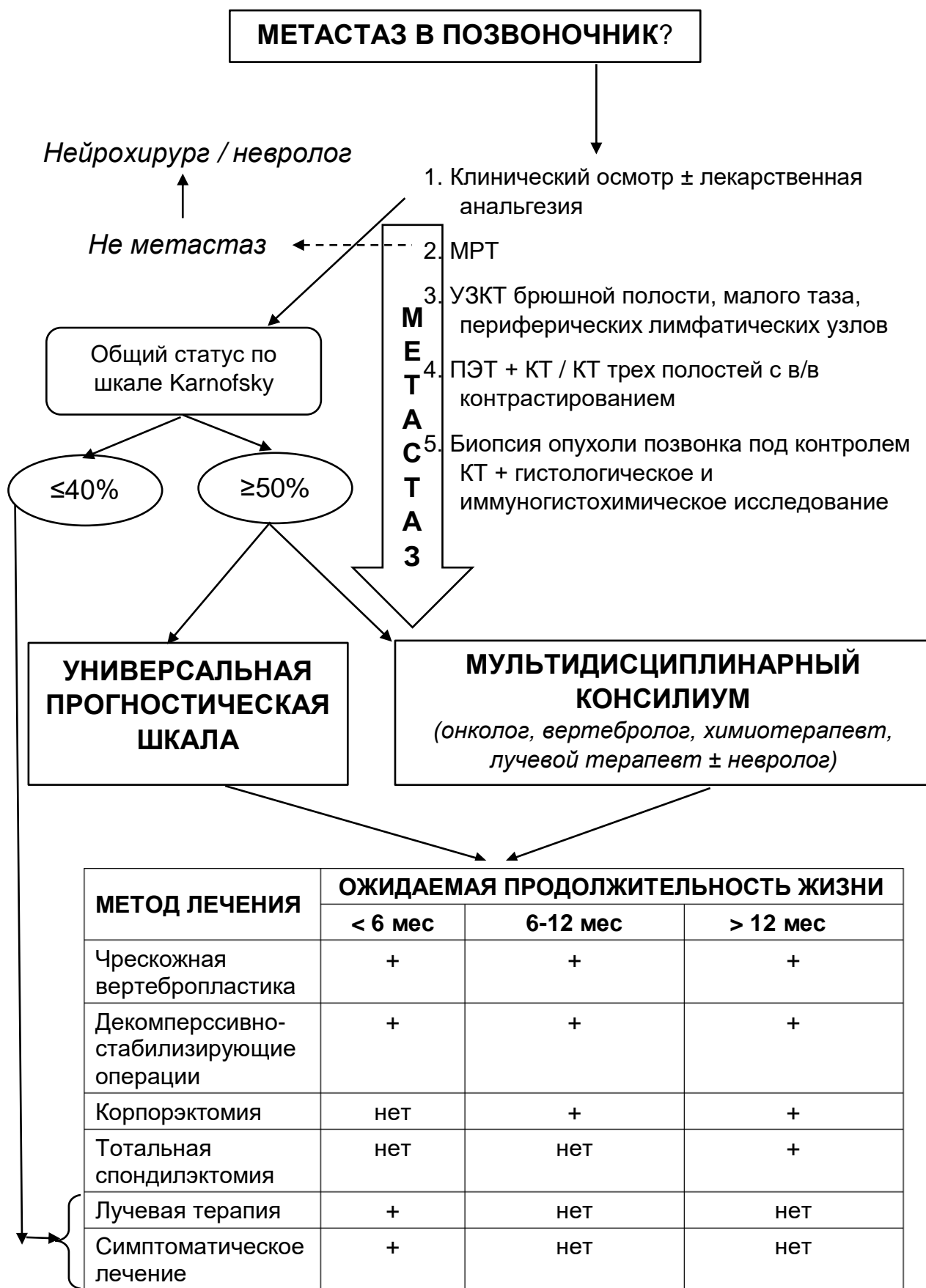


Рисунок 7.2 - Алгоритм диагностики и лечения метастазов в позвоночник в плановой ситуации

Если оценка общего статуса пациента по шкале Karnofsky не превышает 40%, пациенту проводят симптоматическое лечение и в ряде случаев лучевую терапию для уменьшения болевого синдрома.

Если оценка общего статуса пациента по шкале Karnofsky составляет 50% и более, то все результаты обследования представляют многопрофильному консилиуму для определения дальнейшей тактики лечения с учетом ожидаемой продолжительности жизни пациента, оцененной по универсальной прогностической шкале, разработанной в данном исследовании.

При благоприятном прогнозе по показаниям проводят стабилизирующие операции, чрескожную вертебропластику, корпорэктомию или тотальную спондилэктомию и при необходимости адъювантную химио- и / или лучевую терапию.

При умеренном прогнозе выполняют все вышеперечисленные операции кроме тотальной спондилэктомии.

При неблагоприятном прогнозе по показаниям проводят декомпрессивные или декомпрессивно-стабилизирующие операции, чрескожную вертебропластику, лучевую терапию и / или симптоматическое лечение.

Широкое внедрение в клиническую практику электронной универсальной прогностической шкалы и алгоритмов тактики ведения больных с метастазами в позвоночник позволит ускорить обследование и оптимизировать лечение за счет выбора объема хирургического вмешательства, адекватного ожидаемой продолжительности жизни пациентов. Это даст возможность не только улучшить качество жизни больных диссеминированными опухолями, но и рачительно использовать медицинские и материальные ресурсы.

ВЫВОДЫ

1. Выживаемость больных с метастазами в позвоночник напрямую зависит от нозологической формы первичной опухоли. Медиана продолжительности жизни группы пациентов с медленно растущими опухолями после лечения метастазов в позвоночник составляет 37 мес., более чем в 3 раза превышает показатели группы с быстро растущими опухолями (11 мес.) и практически в 2 раза больше, чем у группы пациентов с умеренно растущими опухолями (19 мес.).

Статистически значимыми общими предикторами продолжительности жизни больных после лечения метастазов в позвоночник являются:

- 1) нозологическая форма первичной опухоли,
- 2) количество зон метастатического поражения висцеральных органов,
- 3) количество метастазов в позвоночник,
- 4) общий функциональный статус, оцененный по шкале Karnofsky,
- 5) болевой статус, оцененный по шкале Watkins,
- 6) сценарий выявления заболевания.

2. Общая точность прогнозов по шкале, разработанной в данном исследовании, составляет 86,5% и более чем 1,3 раза превышает аналогичные показатели шкал Tomita (62,7%) и Bauer (58,9%) и в 1,2 раза – шкалы Tokuhashi (71,5%).

Чувствительность благоприятного прогноза по шкале, разработанной в данном исследовании, составляет 89,3%, умеренного прогноза – 80,5% и неблагоприятного прогноза – 84,5%. Это в 1,3-1,4 раза выше чувствительности аналогичных прогнозов по шкале Bauer (67,6%, 57% и 62,7%, соответственно) и неблагоприятного и умеренного прогнозов по шкалам Tomita (62,1% и 57,4%, соответственно) и Tokuhashi (61,8% и 58,3%, соответственно).

Специфичность благоприятного прогноза по шкале, разработанной в данном исследовании, составляет 82,8%, умеренного прогноза – 87,8% и неблагоприятного прогноза – 87,2% и также превышает аналогичные показатели

шкал Bauer (70,4%, 74,2% и 65,2%, соответственно), Tomita (70,4%, 75,6% и 66,1%, соответственно) и Tokuhashi (71,4%, 77,3% и 69,5%, соответственно).

3. В течение 20 лет исследования хирургическое лечение метастазов в позвоночник получили 77,9% больных, обратившихся за это время в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России:

- 60,9% из них проведена чрескожная вертебропластика,
- 39,1% выполнены открытые оперативные вмешательства в объеме декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией (85,8%), корпорэктомии (11,4%), спондилэктомии (1,4%), чрескожной задней стабилизации (1,4%).

Радикальное хирургическое лечение получили 12,9% больных, паллиативное – 14,3%, симптоматическое – 72,8%.

Количество радикальных вмешательств практически совпало с рекомендациями шкалы Tokuhashi (11,4%). Частота паллиативного лечения была в 1,6-3,1 раза ниже рекомендованного шкалами Tomita, Tokuhashi и Bauer. Симптоматическое хирургическое лечение проводили в 1,3-2,7 раз чаще рекомендованного шкалами Tomita, Tokuhashi и Bauer.

4. Хирургическое лечение метастазов в позвоночник включает декомпрессивные и декомпрессивно-стабилизирующие операции, чрескожную вертебропластику, корпор- и спондилэктомию.

Выполнение *декомпрессивных операций со стабилизацией и без нее* возможно при любой ожидаемой продолжительности жизни у больных с метастатической компрессией невральных структур с клиническими проявлениями и без них. Как правило, больным с неблагоприятным прогнозом проводят только декомпрессивную ламинэктомию. Стабилизацию выполняют преимущественно при умеренном и благоприятном прогнозе.

Чрескожная вертебропластика показана всем больным с литической деструкцией передних отделов позвонка, вызванной метастазом, без компрессии позвоночного канала. Использование метода не зависит от ожидаемой продолжительности жизни пациентов.

Корпорэктомия возможна только при метастатическом поражении тела позвонка с вентральной компрессией позвоночного канала. При неблагоприятном прогнозе операцию не проводят.

Тотальную спондилэктомию выполняют при вентральной или муфтообразной компрессии тела позвонка и элементов позвоночного канала с клиническими проявлениями и без них только пациентам с благоприятным прогнозом жизни.

Лучевая терапия показана при компрессии элементов позвоночного канала метастазом только радиочувствительной опухоли. Ее проводят также больным с патологическим перелом позвонка без снижения его высоты. Прогноз жизни не учитывается.

Симптоматическое лечение получают все пациенты с необратимым неврологическим дефицитом независимо от прогноза заболевания.

5. Широкое внедрение в клиническую практику разработанного в данном исследовании алгоритма тактики ведения больных с метастазами в позвоночник в ургентной и плановой ситуациях дает возможность ускорить обследование и оптимизировать лечение за счет выбора объема хирургического вмешательства, адекватного ожидаемой продолжительности жизни пациентов, оцененной по универсальной прогностической шкале, созданной в результате проведенной работы. Это позволит улучшить качество жизни больных диссеминированными опухолями и рачительно использовать медицинские и материальные ресурсы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хирургическое лечение пациентов с метастатическим поражением позвоночника является наиболее эффективным методом лечения этой группы больных, позволяющее добиться в максимально короткие сроки уменьшения болевого синдрома и регресса неврологической симптоматики, тем самым улучшая качество жизни пациентов.
2. Прогностические шкалы Tomita, Tokuhashi и Bauer, наиболее часто используемые в клинической практике прогностические шкалы в настоящее время не являются достоверными предикторами прогноза из-за увеличившейся продолжительности жизни всех групп пациентов.
3. Использование разработанной нами универсальной прогностической шкалы позволяет с высокой долей достоверности определить прогноз жизни больного после хирургического лечения с вероятностью до 86,5%.
4. Для пациентов с метастатическим поражением позвоночника и нарастающим неврологическим дефицитом наиболее оптимальным является проведение обследования и определение тактики лечения согласно алгоритму предложенному в главе 7 (Рисунок 7.1)
5. Для пациентов с метастатическим поражением позвоночника и стабильной неврологической картиной наиболее оптимальным является проведение плана обследования и определение объема хирургического вмешательства согласно алгоритму, предложенному в главе 7 (Рисунок 7.2)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

НПО – невыявленный первичный очаг

ПСА – простат-специфический антиген

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РЛ – рак легкого

РМЖ – рак молочной железы

СКТ – спиральная компьютерная томография

УЗКТ – ультразвуковая компьютерная томография

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ)

OSRI – Oswestry Spinal Risk Index (Овестровская шкала оценки спинального риска)

SINS – Spine Instability Neoplastic Scoring (шкала оценки нестабильности позвоночника при новообразованиях)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев, М.Д. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости / М.Д. Алиев, В.В. Тепляков, В.Е. Каллистов, А.К. Валиев, Н.Н. Трапезников // Практическая онкология. – 2001. - №1(5). – С.39-43.
2. Алиев, М.Д. Метастатическое поражение позвоночника у больных раком молочной железы. Факторы прогноза / М.Д. Алиев, А.М. Степанова, Э.Р. Мусаев, А.К. Валиев, С.Л. Гуторов // Сибирский онкологический журнал. – 2015. - №1(3). – С.61-67.
3. Пташников Д.А. Алгоритм хирургического лечения больных с опухолями позвоночника / Пташников Д.А., Усиков В.Д., Корытова Л.И. и др. // Травматология и ортопедия России – 2010. – №2 – С. 132-135.
4. Снахо, Б.А. Возможности хирургического лечения метастатических поражений позвоночника / Б.А. Снахо, М.П. Синянская, М.И. Карамизова и др. // Международный научно-исследовательский журнал – 2018. – №6(72) – С.76-80.
5. Abel, R. Posterior decompression and stabilization for metastatic compression of the thoracic spinal cord: is this procedure still state of the art? / R. Abel, M. Keil, E. Schläger et al. // Spinal Cord. – 2008. – Vol.46. – P.595–602.
6. Abelson's Clinical Oncology 4th Edition. – 2008. - Churchill Livingstone. – P. 2592.
7. Abrahm, J. Assessment and treatment of patients with malignant spinal cord compression / J.L. Abrahm // J. Support. Oncol. – 2004. — Vol. 2. — P. 377—401.
8. Aebi, M. Spinal metastasis in the elderly / M. Aebi // Eur Spine J – 2003. – Vol.12. – P.202-213.
9. Aitken, R. C. Measurement of feelings using visual analogue scales. // Proc R Soc Med. – 1969. – Vol.62. – P.989-993.
10. Amelot, A. Overall survival in spine myeloma metastases: difficulties in predicting with prognostic scores. / A. Amelot, J. Cristini, C. Salaud et al. //Spine (Phila Pa 1976). – 2017. –Vol.42. – P.400-406.

11. Aoude, A. A comparison of the modified Tokuhashi and Tomita scores in determining prognosis for patients afflicted with spinal metastasis / A. Aoude, L.P. Amiot // *Can J Surg.* – 2014. – Vol.57. – P.188-193
12. Aoude, A. The revised Tokuhashi score; analysis of parameters and assessment of its accuracy in determining survival in patients afflicted with spinal metastasis / A. Aoude, M. Fortin, S. Aldebeyan et al. // *Eur Spine J.* – 2018. – Vol.27(4). –P.835-840.
13. Arrigo, R.T. Predictors of survival after surgical treatment of spinal metastasis. / R.T. Arrigo, P. Kalanithi, I. Cheng et al // *Neurosurgery.* – 2011. – Vol.68 – P. 674-681.
14. Bae, J.W. Percutaneous vertebroplasty for patients with metastatic compression fractures of the thoracolumbar spine: clinical and radiological factors affecting functional outcomes / J.W. Bae, H.S. Gwak, S. Kim et al. // *Spine J.* – 2016. – Vol.16. – P.355-364.
15. Bakar, D. Decompression surgery for spinal metastases: a systematic review / D. Bakar, J.E. Tanenbaum, K. Phan et al. // *Neurosurg Focus.* – 2016. – Vol.41(2). – P.E2.
16. Bakker, N.A. Surgery on spinal epidural metastases (SEM) in renal cell carcinoma: a plea for a new paradigm / N.A. Bakker, M.H. Coppes, R.A. Vergeer et al. // *Spine J.* – 2014. – Vol.14. – P.2038–2041.
17. Balain, B. The Oswestry Risk Index: an aid in the treatment of metastatic disease of the spine / B. Balain, A. Jaiswal, J.M. Trivedi et al. // *Bone Joint J.* – 2013. – Vol.95. – P.210-216.
18. Barron, K.D. Experiences with metastatic neoplasms involving the spinal cord / K.D. Barron, A. Hirano, S. Araki // *Neurology* -1959. – Vol. 9. -P.91-106.
19. Bauer, H.C. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostification in 241 patients / H.C. Bauer, R. Wedin // *Acta Orthop Scand.* – 1995. – Vol. 66. –P.143-146.

20. Biagini, R. Linee Guida SIOT. Il trattamento delle metastasi ossee / R. Biagini; S. Boriani; E.M. Brach Del Prever et al. // Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia. – 2008. – P. 104.
21. Bilsky, M.H. The diagnosis and treatment of metastatic spinal tumor. / M.H. Bilsky, E. Lis, J. Raizer et al. // Oncologist. – 1999. – Vol.4. – P.459-469.
22. Black, P. Spinal metastasis: current status and recommended guidelines for management / P. Black // Neurosurgery. – 1979. – Vol. 5. – P.726-746.
23. Blum, R.H. The multidisciplinary approach to bone metastases / R.H. Blum, D. Novetsky, D. Shasha et al. // Oncology (Williston Park). – 2003. – Vol.17. – P.845-857.
24. Bollen, L. Prognostic factors associated with survival in patients with symptomatic spinal bone metastases: a retrospective cohort study of 1 043 patients / L. Bollen, Y. van der Linden, W. Pondaag et al. // Neuro Oncol. – 2014. – Vol.16. – P.991-998.
25. Brown, P.D. Metastatic spinal cord compression in patients with colorectal cancer. / P.D. Brown, S.L. Stafford, S.E. Schild et al. // Neurooncol. – 1999. – Vol.44. – P.175-180.
26. Bucholtz, J.D. Metastatic epidural spinal cord compression / J.D. Bucholtz // Semin Oncol Nurs – 1999. – Vol. 15(3). – P. 150-159.
27. Byrne, T.N. Spinal cord compression from epidural metastases. / T.N. Byrne // N Engl J Med. – 1992. – Vol. 327.- P. 614-619.
28. Cassidy, J. The role of prognostic scoring systems in assessing surgical candidacy for patients with vertebral metastasis / J. Cassidy, J. Baker, B. Lenehan // Global Spine J. – 2018. – Vol. 8. – P.638–651.
29. Chaichana, K.L. Predictors of ambulatory function after decompressive surgery for metastatic epidural spinal cord compression / K.L. Chaichana, G.F. Woodworth, D.M. Sciubba et al. // Neurosurgery. –2008. – Vol.62. – P.683–692.
30. Chaichana, K.L. Outcome following decompressive surgery for different histological types of metastatic tumors causing epidural spinal cord compression.

Clinical article / K.L. Chaichana, C. Pendleton, D.M. Sciubba et al. // *J Neurosurg Spine*. – 2009. – Vol. 11. – P.56-63.

31. Chen, H. Preoperative scoring systems and prognostic factors for patients with spinal metastases from hepatocellular carcinoma / H. Chen, J. Xiao, X. Yang et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2010. – Vol.35. – P.E1339-E1346.

32. Choi, D. Review of metastatic spine tumor classification and indications for surgery: the consensus statement of the Global Spine Tumor Study Group. / D. Choi, A. Crockard, C. Bungler et al. // *Eur Spine J*. – 2010. – Vol.19(2). – P.215-222.

33. Choi, D. Rapid improvements in pain and quality of life are sustained after surgery for spinal metastases in a large prospective cohort / D. Choi, Z. Fox, T. Albert et al. // *Br J Neurosurg*. – 2016. – Vol.30. – P.337-344.

34. Chong, S. Single-stage posterior decompression and stabilization for metastasis of the thoracic spine: prognostic factors for functional outcome and patients' survival. / S. Chong, S.H. Shin, H. Yoo et al // *Spine J*. – 2012. – Vol.12. – P.1083–1092.

35. Coleman, R. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies / R. Coleman // *Cancer Treat Rev*. – 2001. – Vol.27. – P. 165-176.

36. Coleman, R. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity / R. Coleman // *Clinical Cancer Research*. – 2006. – Vol. 12. – №. 20. – P. 6243s–6249s.

37. Crnalic, S. Predicting survival for surgery of metastatic spinal cord compression in prostate cancer: a new score / S. Crnalic, R. Löfvenberg, A. Bergh et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2012. – Vol.37. – P.2168–2176.

38. Cully A. Indications for nonoperative treatment of spinal cord compression due to breast cancer /A. Cully, C.A. Cobb, M.E. Leavens, N.E. Eckles // *Journal of neurosurgery*. – 1977. – Vol.47. – № 5. – P. 653-658.

39. Dardic, M. Evaluation of prognostic scoring systems for spinal metastases in 196 patients treated during 2005-2010. / M. Dardic, C. Wibmer, A. Berghold et al. // *Eur Spine J*. – 2015. – Vol.24. – P.2133-2141.

40. Dohzono, S. Overall survival and prognostic factors in patients with spinal metastases from lung cancer treated with and without epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors / S. Dohzono, R. Sasaoka, K. Takamatsu et al. // *Int J Clin Oncol.* – 2017. – Vol.22. – P.698-705.
41. Du, Z.Y. Chinese Orthopedic Association Bone Oncology Group. Experts' agreement on therapy for bone metastases. / Z.Y. Du, J. Zang, X.D. Tang, W. Guo // *Orthop Surg.* – 2010– Vol. 2(4) –P.241-253.
42. Enkaoua, E.A. Vertebral metastases: a critical appreciation of the preoperative prognostic Tokuhashi score in a series of 71 cases / E.A. Enkaoua, L. Doursounian, G. Chatellier et al // *Spine.* – 1997. – Vol.22. – P.2293–2298.
43. Findlay, G.F. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression / G.F. Findlay // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* – 1984. – Vol.47(8). – P.761-768.
44. Finkelstein, J.A. A population-based study of surgery for spinal metastases. Survival rates and complications. /J.A. Finkelstein, G. Zaveri, E. Wai et al. // *J Bone Joint Surg Br.* – 2003. – Vol.85. –P.1045-1050.
45. Fisher, C. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group / C. Fisher, Ch. DiPaola, T. Ryken et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2010. Vol.15. – P.1221-1229.
46. Fourney, D.R. Spinal Instability Neoplastic Score: An Analysis of Reliability and Validity From the Spine Oncology Study Group / D.R. Fourney, E.M. Frangou, T.C. Ryken et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29, N22. – P.3072-3077.
47. Frankel, H.L. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. / H.L. Frankel, D.O. Hancock, G. Hyslop // *Paraplegia.* – 1969. – Vol.7. – P.179-192.
48. Fürstenberg, C.H. The effect of early surgical treatment on recovery in patients with metastatic compression of the spinal cord / C.H. Fürstenberg, B. Wiedenhöfer, H.J. Gerner et al. // *J Bone Joint Surg Br.* – 2009. – Vol.91. –P.240–244.

49. Gakhar, H. A study investigating the validity of modified Tokuhashi score to decide surgical intervention in patients with metastatic spinal cancer. / H. Gakhar, G.N. Swamy, R. Bommireddy et al. // *Eur Spine J.* – 2013. – Vol.22. – P.565-568.
50. Gasbarrini, A. Spinal metastases: treatment evaluation algorithm / A. Gasbarrini, M. Cappuccio, L. Mirabile et al. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2004. – Vol.8. – P.265-274.
51. Gerszten, P.C. Current surgical management of metastatic spinal disease. / P.C. Gerszten, W.C. Welch // *Oncology.* – 2000. – Vol.14(7). – P.1013-1024.
52. Ghogawala, Z. Spinal radiation before surgical decompression adversely affects outcomes of surgery for symptomatic metastatic spinal cord compression. / Z. Ghogawala, F.L. Mansfield, L.F. Borges // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2001. – Vol.26. – P.818–824.
53. Gilbert, R.W. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment / R.W. Gilbert, J.H. Kim, J.B. Posner // *Ann Neurol.* – 1978. – Vol.3(1). – P.40-51.
54. Grainger, M. Validation of Tokuhashi and Tomita prognostic scoring systems in spinal metastases. / M. Grainger, A. Stirling, D. Marks // *JBJS(Br).* – 2004. – Vol.86. – P.293.
55. Harrington, K.D. The use of methylmethacrylate for vertebral-body replacement and anterior stabilization of pathological fracture- dislocations of the spine due to metastatic malignant disease / K.D. Harrington // *J Bone Joint Surg.* – 1981. – Vol.63. – P.36-46.
56. Harrington, K.D. Metastatic disease of the spine / K.D. Harrington // *J Bone Joint Surg.* – 1986. – Vol. 68A. – P.1110–1115.
57. Heidecke, V. Results and outcome of neurosurgical treatment for extradural metastases in the cervical spine. / V. Heidecke, N.G. Rainov, W. Burkert // *Acta Neurochir (Wien).* – 2003. – Vol. 145. – P. 873-880.
58. Helweg-Larsen, S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression, a prospective study using multivariate analysis of variables influencing

survival and gait function in 153 patients / S. Helweg-Larsen, P.S. Sorensen, S. Kreiner // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2000. – Vol.46. –P.1163-1169.

59. Hernandez-Fernandez, A. External validity of the Tokuhashi score in patients with vertebral metastasis / A. Hernandez-Fernandez A, R. Velez, A. Lersundi-Artamendi et al. // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2012. –Vol.138. –P.1493-1500.

60. Hessler, C. Actual and predicted survival time of patients with spinal metastases of lung cancer: evaluation of the robustness of the Tokuhashi score / C. Hessler, E. Vettorazzi, J. Madert et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2011. – Vol.36. – P.983-989.

61. Hirabayashi, H Clinical outcome and survival after palliative surgery for spinal metastases: palliative surgery in spinal metastases. / H. Hirabayashi, S. Ebara, T. Kinoshita et al. // *Cancer.* – 2003. – Vol.96. – P.476-484.

62. Ibrahim, T. Multidisciplinary approach to the treatment of bone metastases: Osteo-Oncology Center, a new organizational model / T. Ibrahim, E. Flamini, L. Fabbri et al. // *Tumori.* – 2009. – Vol.95. – P.291-297.

63. Jacobs, W.B. Evaluation and treatment of spinal metastases: an overview / W.B. Jacobs, R.G. Perrin // *Neurosurg Focus* – 2001. – Vol. 11 (article 10).

64. Ju, D.G. Factors associated with improved outcomes following decompressive surgery for prostate cancer metastatic to the spine / D.G. Ju, P.L. Zadnik, M.L. Groves et al // *Neurosurgery.* – 2013. – Vol.73. –P.657–666.

65. Kaasa, T. The Edmonton Functional Assessment Tool: Further development and validation for use in palliative care / T. Kaasa, J. Wessel // *J Palliat Care.* – 2001. – Vol.17. – P.5–11.

66. Kaloostian, P.E. Current paradigms for metastatic spinal disease: an evidencebased review / P.E. Kaloostian, A. Yurter, P.L. Zadnik et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2014. – Vol.21. – P.248-262.

67. Karhade, A. Prognostic models for spinal metastatic disease: evolution of methodologies, limitations, and future opportunities / A. Karhade, J. Shin, J. Schwab // *Ann Transl Med.* – 2019. – Vol.7. – N10. – P.219.

68. Karnofsky, D. The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of cancer / D. Karnofsky, W. Abelmann, L. Craver et al. // *Cancer*. – 1948. – Vol.1. – P.634–56.
69. Karnofsky, D.A. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer / D.A. Karnofsky, J.H. Burchenal // In: *Evaluation of chemotherapeutic agents*. edn. Edited by MacLeod C. New York: Columbia University Press. – 1949. – P.191-205.
70. Karnofsky DA. *Clinical Evaluation of Anticancer Drugs: Cancer Chemotherapy (Gann Monograph)*. Tokyo, Japan: Japanese Cancer Association; 1967.
71. Katagiri, H. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis / H. Katagiri, M. Takahashi, K. Wakai et al. // *J Bone Joint Surg*. – 2005. – Vol. 87. – P.698-703)
72. Katagiri, H. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis / H. Katagiri, R. Okada, T. Takagi et al. // *Cancer Med*. – 2014. – Vol.3. – P.1359-1367.
73. Kataoka, M. Statistical Analysis of Prognostic Factors For Survival in Patients with spinal metastasis / M. Kataoka, T. Kunisada, M. Tanaka et al. // *Acta Med Okayama*. – 2012. – Vol.66. – № 3. – P. 213-219.
74. Kim, J. Analysis of the predictive role and new proposal for surgical strategies based on the modified Tomita and Tokuhashi scoring systems for spinal metastasis. / J. Kim, S.H. Lee, S.J. Park et al. // *World J Surg Oncol*. – 2014. – Vol.12. – P.245.
75. Kim, S.U. Hepatocellular carcinoma presenting with bone metastasis: clinical characteristics and prognostic factors. / S.U. Kim, do Y. Kim, J.Y. Park et al. // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2008. – Vol.134. – P.1377-1384.
76. Klimo, P. Surgical management of spinal metastases / P. Klimo, Jr. Meic, H. Schmidt // *Oncologist* – 2004. – Vol. 9(2). -P. 188-196.

77. Klimo, P. J. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease / P.J. Klimo, C.J. Thompson, J.R. Kestle et al. // *Neuro Oncol.* – 2005. – Vol.7(1). – P.64-76.
78. Knoeller, S.M. Historical perspective: history of spinal surgery / S.M. Knoeller, C. Seifried // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2000. – Vol.25(21). – P.2838-2843.
79. Kondo, T. Intraoperative radiotherapy combined with posterior decompression and stabilization for non-ambulant paralytic patients due to spinal metastasis. / T. Kondo, T. Hozumi, T. Goto et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2008. – Vol.33. – P.1898–1904.
80. Kumar, N. Evaluation of scoring systems and prognostic factors in patients with spinal metastases from nasopharyngeal carcinoma / N. Kumar, J.J. Tan, A.S. Zaw et al. // *Spine J.* – 2014. – Vol.14. –P.2946-2953.
81. La Vine, D.B. Frequent dose interruptions are required for patients receiving oral kinase inhibitor therapy for advanced renal cell carcinoma / D.B. La Vine, T.A. Coleman, C.H. Davis et al. // *Am J Clin Oncol.* – 2010. – Vol.33. –P.217-220.
82. Laufer, I. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors / I. Laufer, D.G. Rubin, E. Lis et al. // *Oncologist.* – 2013. – Vol.18. – P.744-751.
83. Lei, M. Posterior decompression and spine stabilization for metastatic spinal cord compression in the cervical spine. A matched pair analysis / M. Lei, Y. Liu, L. Yan et al. // *Eur J Surg Oncol.* – 2015. – Vol.41 – P.1691–1698.
84. Lei, M. Prediction of survival prognosis after surgery in patients with symptomatic metastatic spinal cord compression from non-small cell lung cancer / M. Lei, Y. Liu, C. Tang C et al. // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol.15. –P.853.
85. Lei, M. A validated preoperative score predicting survival and functional outcome in lung cancer patients operated with posterior decompression and stabilization for metastatic spinal cord compression / M. Lei, Y. Liu, L.Yan et al. // *Eur Spine J.* – 2016. – Vol.25. – P.3971-3978.

86. Leithner, A. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases / A. Leithner, R. Radl, G. Gruber et al. // *Eur Spine J.* – 2008. – Vol.17. – P.1488-1495.
87. Liu, J.K. Titanium cage-assisted polymethylmethacrylate reconstruction for cervical spinal metastasis: technical note / J.K. Liu, W.S. Rosenberg, M.H. Schmidt // *Neurosurgery.* – 2005. – Vol.56. – P.E207.
88. Loblaw, D. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario / D. Loblaw, N. Laperriere, W. Mackillop // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2003. – Vol.15. – P.211–217.
89. Luksanaprukha, P. Prognostic factors in patients with spinal metastasis: a systematic review and meta-analysis / P. Luksanaprukha, J.M. Buchowski, W. Hotchkiss et al. // *Spine J.* – 2017. – Vol.17. – P.689-708.
90. Majeed, H. Accuracy of prognostic scores in decision making and predicting outcomes in metastatic spine disease / H. Majeed, S. Kumar, R. Bommireddy et al. // *Ann R Coll Surg Engl.* – 2012. – Vol.94. – P.28-33.
91. Maranzano, E. Radiation therapy in metastatic spinal cord compression: A prospective analysis of 105 consecutive patients / E. Maranzano, P. Latini, F. Checcaglini et al. // *Cancer.* – 1991. – Vol.67. – P.1311-1317.
92. Martenson, J. Jr. Treatment outcome and complications in patients treated for malignant epidural spinal cord compression (SCC) / J. Martenson Jr., R. Evans, M. Lie et al. // *J Neurooncol.* – 1985. – Vol.3. – P.77-84.
93. Mazel, C. Cervical and thoracic spine tumor management: surgical indications, techniques, and outcomes. / C. Mazel, L. Balabaud, S. Bennis et al. // *Orthop Clin North Am.* – 2009. – Vol.40. – P.75-92.
94. Meng, T. Factors associated with improved survival following surgical treatment for metastatic prostate cancer in the spine: retrospective analysis of 29 patients in a single center / T. Meng, R. Chen, N. Zhong et al. // *World J Surg Oncol.* – 2016. – Vol.14. – P.200.
95. Miscusi, M. Comparison of minimally invasive surgery with standard open surgery for vertebral thoracic metastases causing acute myelopathy in patients with

short- or mid-term life expectancy: surgical technique and early clinical results / M. Miscusi, F.M. Polli, S. Forcato S et al. // *J Neurosurg Spine*. – 2015. – Vol.22. – P.518–525.

96. Mizumoto, M. Prognostic factors and a scoring system for survival after radiotherapy for metastases to the spinal column: a review of 544 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital / M. Mizumoto, H. Harada, H. Asakura et al. // *Cancer*. – 2008. – Vol.113. – P.2816-2822.

97. Mollahoseini, R. Is Tokuhashi score suitable for evaluation of life expectancy before surgery in Iranian patients with spinal metastases? / R. Mollahoseini, F. Farhan, A. Khajoo et al. // *J Res Med Sci*. – 2011. – Vol.16. – P.1183-1188.

98. Moon, K.Y. Postoperative survival and ambulatory outcome in metastatic spinal tumors : prognostic factor analysis / K.Y. Moon, C.K. Chung, T.A. Jahng et al. // *J Korean Neurosurg Soc*. – 2011. – Vol.50. – P. 216-223.

99. Morgen, S.S. Prognosis in patients with symptomatic metastatic spinal cord compression: survival in different cancer diagnosis in a cohort of 2321 patients / S.S. Morgen, C. Lund-Andersen, C.F. Larsen et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2013. – Vol.38. – P.1362-1367.

100. Morgen, S.S. Moderate precision of prognostic scoring systems in a consecutive, prospective cohort of 544 patients with metastatic spinal cord compression / S.S. Morgen, D.H. Nielsen, C.F. Larsen // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2014. – Vol.140. – P.2059-2064.

101. Nikoletti, S. Performance status assessment in home hospice patients using a modified form of the Karnofsky Performance Status scale. / S. Nikoletti, D/ Porock, L.J. Kristjanson et al. // *J Palliat Med*. – 2000. – Vol.3. – P.301–11.

102. North, R.B. Surgical management of spinal metastases: analysis of prognostic factors during a 10-year experience / R.B. North, V.R. LaRocca, J. Schwartz et al. // *J Neurosurg Spine*. – 2005. – Vol.2. – P.564-573.

103. Ogihara, S. Prognostic factors for patients with spinal metastases from lung cancer / S. Ogihara, A. Seichi, T. Hozumi et al. // *Spine (Phila Pa 1976)* . – 2006. – Vol.31. – P.1585-1590.

104. Padalkar, P. Predictors of survival in surgically treated patients of spinal metastasis. / P. Padalkar, B. Tow // *Indian J Orthop.* – 2011. – Vol. 45. –P.307– 313.
105. Papastefanou, S. Predictive value of Tokuhashi and Tomita scores in patients with metastatic spine disease / S. Papastefanou, K. Alpantaki, G. Akra et al. // *Acta Orthop Traumatol Turc.* – 2012. – Vol.46. – P.50-56.
106. Park, J.H. Efficacy of decompression and fixation for metastatic spinal cord compression: analysis of factors prognostic for survival and postoperative ambulation / J.H. Park, S.C. Rhim, S.R. Jeon // *J Korean Neurosurg Soc.* – 2011. – Vol.50. –P.434–440.
107. Park, J.H. Pre- and postoperative lower extremity motor power and ambulatory status of patients with spinal cord compression due to a metastatic spinal tumor / J.H. Park, S.R. Jeon // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2013. – Vol.38. –P.E798–E802
108. Park, S. How accurately can Tokuhashi score system predict the survival in the current practice for spinal metastases? Prospective analysis of consecutive 145 patients between 2007 and 2013 / S. Park, C. Lee, S. Chung et al. // *J Spinal Disord Tech.* – 2015. –Vol.28. – P.E219-E224.
109. Park, S.J. Surgical results of metastatic spinal cord compression (MSCC) from non-small cell lung cancer (NSCLC): analysis of functional outcome, survival time, and complication / S.J. Park, C.S. Lee, S.S. Chung // *Spine J.* – 2016. – Vol.16. – P.322–328.
110. Patchell, R.A. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. / R.A. Patchell, P.A. Tibbs, W.F. Regine et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol.366. – P.643-648.
111. Perrin, R.G. Intradural extramedullary spinal metastasis: a report of 10 cases / R.G. Perrin, K.E. Livingston, B. Aarabi // *J Neurosurg* – 1982. – Vol 56(6). - P. 835-837.
112. Pointillart, V. Survival prognostic factors and clinical outcomes in patients with spinal metastases / V. Pointillart, J.M. Vital, R. Salmi et al. // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 137. – P.849-856.

113. Popovic, M. Comparing prognostic factors in patients with spinal metastases: a literature review / M. Popovic, M. Lemke, L. Zeng et al. // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* – 2012. – Vol.12. – P.345-356.

114. Quraishi, N.A. Accuracy of the revised Tokuhashi score in predicting survival in patients with metastatic spinal cord compression (MSCC) / N.A. Quraishi, S.R. Manoharan, G. Arealis et al. // *Eur Spine J.* – 2013. – Vol. 22 (suppl 1). – P.S21-S26.

115. Quraishi, N.A. Effect of timing of surgery on neurological outcome and survival in metastatic spinal cord compression. / N.A. Quraishi, T.S. Rajagopal, S.R. Manoharan et al. // *Eur Spine J.* – 2013. – Vol.22. –P.1383–1388.

116. Rades, D. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression / D. Rades, F. Fehlauer, R. Schulte et al. // *J Clin Oncol.* –2006. – Vol.24. – P.3388-3393

117. Rades, D. A score predicting posttreatment ambulatory status in patients irradiated for metastatic spinal cord compression / D. Rades, V. Rudat, T. Veninga et al. // *J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Vol.72. – P.905-908.

118. Rades, D. Predicting the survival probability of gastric cancer patients developing metastatic epidural spinal cord compression (MESCC) / D. Rades, S. Huttenlocher, T. Bartscht, S.E. Schild // *Gastric Cancer.* – 2015. – Vol.18. –P.881-884.

119. Riegel, T. Analysis of factors affecting the prognosis of vertebral metastases / T. Riegel, T. Schilling, H. Sitter et al. // *Zentralbl Neurochir.* – 2002. – Vol. 63. – P.2-6.

120. Schick, U. Intradural and extradural metastases - / U. Schick, G. Marquardt, R. Lorenz // *Neurosurg Rev.* – 2001. – Vol. 24(1)/ - P. 1-5.

121. Schoeggl, A. Neurological outcome following laminectomy in spinal metastases / A. Schoeggl, M. Reddy, C. Matula C // *Spinal Cord.* – 2002. – Vol.40. – P.363–366.

122. Sciubba, D.M. Positive and negative prognostic variables for patients undergoing spine surgery for metastatic breast disease / D.M. Sciubba, Z.L. Gokaslan, I. Suk et al. // *Eur Spine J.* – 2007. – Vol.16. – P.1659-1667.
123. Siegal, T. Surgical decompression of anterior and posterior malignant epidural tumors compressing the spinal cord: a prospective study / T. Siegal, T. Siegal // *Neurosurgery.* – 1985. – Vol.17(3). – P.424-432.
124. Silverberg, E. Cancer statistics. / E. Silverberg, F. Litbera // *CA Cancer J Clin.* – 1986. Vol. 36(1) – P. 9-25.
125. Smeijers, S. Prognostic scores for survival as decisional support for surgery in spinal metastases: a performance assessment systematic review / S. Smeijers, B. Depreitere // *Eur Spine J.* – 2021. – Vol.30. – P.2800–2824.
126. Soon Bum Yang. Analysis of Prognostic Factors Relating to Postoperative Survival in Spinal Metastases / Soon Bum Yang, Wonik Cho, Ung-Kyu Chang et al. // *J Korean Neurosurg Soc.* – 2012. – Vol.51. – P.127-134.
127. Sørensen, S. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial / S. Sørensen, S. Helweg-Larsen, H. Mouridsen et al. // *Eur J Cancer.* – 1994. – Vol.30A. – P.22–27.
128. Spiegel, D.A. Metastatic melanoma to the spine. Demographics, risk factors, and prognosis in 114 patients. / D.A. Spiegel, J.H. Sampson, W.J. Richardson et al. // *Spine.* – 1995. – Vol.20. – P.2141–2146.
129. Stoll, B.A. Rechallenging breast cancer with tamoxifen therapy. /B.A. Stoll // *Clin Oncol.* – 1983. –Vol.9(4). – P.347-351.
130. Tabouret, E. Reassessment of scoring systems and prognostic factors for metastatic spinal cord compression / E. Tabouret, C. Cauvin, S. Fuentes et al. // *Spine J.* – 2015. – Vol.15. – P.944-950.
131. Tan, J.H. Evaluation of scoring systems and prognostic factors in patients with spinal metastases from lung cancer. / J.H. Tan, K.A. Tan, A.S. Zaw et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2016. –Vol.41. – P.638-644

132. Tan, K.A. Evaluation of prognostic factors and proposed changes to the modified Tokuhashi score in patients with spinal metastases from breast cancer / K.A. Tan, J.H. Tan, A.S. Zaw et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2018. – Vol.43. – P.512-519.
133. Tancioni, F. Early surgical experience with minimally invasive percutaneous approach for patients with metastatic epidural spinal cord compression (MESCC) to poor prognoses / F. Tancioni, P. Navarra, F. Pessina et al // *Ann Surg Oncol*. – 2012. – Vol.19. – P.294–300.
134. Tang, V. Prognostic indicators in metastatic spinal cord compression: using functional independence measure and Tokuhashi scale to optimize rehabilitation planning / V. Tang, D. Harvey, J. Park Dorsay et al. // *Spinal Cord*. – 2007. – Vol.45(10). –P.671-677.
135. Tokuhashi, Y. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis / Y. Tokuhashi, H. Matsuzaki, S. Toriyama et al // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 1990. – Vol. 15. – P. 1110-1112.
136. Tokuhashi, Y. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis / Y. Tokuhashi, H. Matsuzaki, H. Oda et al // *Spine*. – 2005. – Vol.30. – P.2186–2191.
137. Tokuhashi, Y. Outcome of treatment for spinal metastases using scoring system for preoperative evaluation of prognosis / Y. Tokuhashi, Y. Ajiro, N. Umezawa // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2009. – Vol.34. – P.69-73.
138. Tokuhashi, Y. Actual and predicted survival time of patients with spinal metastases of lung cancer: evaluation of the robustness of the Tokuhashi score / Y. Tokuhashi, M. Oshima, H. Uei // *Spine*. – 2011. – Vol.36. – P.983-989
139. Tomita, K. Surgical strategy for spinal metastases / K. Tomita, N. Kawahara, T. Kobayashi // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2001. – Vol.26. – P.298-306.
140. Turner, I. Cost of surgery for symptomatic spinal metastases in the United Kingdom / I. Turner, Z. Minhas, J. Kennedy et al. // *World Neurosurg*. – 2015. – Vol.84. – P.1235-1243.

141. Ulmar, B. The Tokuhashi score: significant predictive value for the life expectancy of patients with breast cancer with spinal metastases / B. Ulmar, M. Richter, B. Cakir et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2005. – Vol.30. – P.2222-2226.
142. Ulmar, B. Evaluation and modification of the Tomita score in 217 patients with vertebral metastases. / B. Ulmar, H. Reichel, S. Catalkaya et al. // *Onkologie*. – 2007. – Vol.30. – P.414-418.
143. Ulmar, B. Prognosis scores of Tokuhashi and Tomita for patients with spinal metastases of renal cancer / B. Ulmar, U. Naumann, S. Catalkaya et al. // *Ann Surg Oncol*. – 2007. – Vol.14. – P.998–1004.
144. Van der Linden, Y.M. Dutch Bone Metastasis Study Group: Prediction of Survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. / Y.M. Van der Linden, S.P. Dijkstra, E.J. Vonk et al. // *Cancer*. – 2005. – Vol.103. – P.320-328.
145. Vanek, P. Influence of the preoperative neurological status on survival after the surgical treatment of symptomatic spinal metastases with spinal cord compression / P. Vanek, O. Bradac, F. Trebicky et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2015. – Vol. 40. – P.1824–1830.
146. Versteeg, A.L. The spinal instability neoplastic score: impact on oncologic decision-making / A.L. Versteeg, J.J. Verlaan, A. Sahgal et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2016. – Vol.41 (suppl 20). – P.S231-S237.
147. Walsh, G.L. Anterior approaches to the thoracic spine in patients with cancer: indications and results / G.L. Walsh, Z.L. Gokaslan, I.E. McCutcheon et al. // *Ann Thorac Surg*. – 1997. - Vol. 64. – P.1611-1618.
148. Wang, J.C. Single-stage posterolateral transpedicular approach for resection of epidural metastatic spine tumors involving the vertebral body with circumferential reconstruction: results in 140 patients. / J.C. Wang, P. Boland, N. Mitra N et al // *J Neurosurg Spine*. – 2004. – Vol.1. – P.287–298.
- 149 Wang, M. Predictive value of Tokuhashi scoring systems in spinal metastases, focusing on various primary tumor groups: evaluation of 448 patients in the

Aarhus spinal metastases database / M. Wang, C.E. Bungler, H. Li et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2012. – Vol.37. – P.573-582.

150. Wang, M. Survival analysis of breast cancer subtypes in patients with spinal metastases. / M. Wang, A.B. Jensen, S.S. Morgen et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2014. – Vol.39. – P.1620-1627.

151. Watkins, R.G. Comparison of Preoperative and Postoperative MMPI Data in Chronic Back Patients. / R.G. Watkins, J.P. O'Brien, R. Draugelis // *Spine*. – 1986. – Vol.4 – P.385–390.

152. White, A.P. Metastatic disease of the spine / A.P. White, B.K. Kwon, D.M. Lindskog et al. // *J Am Acad Orthop Surg*. – 2006. – Vol.14. – P.587-598.

153. Whitehead, A. Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials / A. Whitehead // John Wiley & Sons Ltd. – 2002. – P.353

154. Wibmer, C. Survival analysis of 254 patients after manifestation of spinal metastases: evaluation of seven preoperative scoring systems / C. Wibmer, A. Leithner, G. Hofmann et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2011. – Vol.36. – P.1977-1986).

155. Wright, E. Metastatic Spine Tumor Epidemiology: Comparison of Trends in Surgery Across Two Decades and Three Continents / E. Wright // *World neurosurgery*. – 2018. – Vol.114. – PP. e809-e817.

156. Yamaguchi, T. Intertrabecular pattern of tumors metastatic to bone / T. Yamaguchi, K. Tamai, M. Yamato et al. // *Cancer* – 1996. -Vol.78. – P.1388-1394.

157. Yamashita, K. Breast cancer with bone-only metastases. Visceral metastases-free rate in relation to anatomic distribution of bone metastases / K. Yamashita, T. Ueda, Y. Komatsubara et al. // *Cancer*. – 1991. – Vol. 68. – P.634-637.

158. Yamashita, T. A prospective analysis of prognostic factors in patients with spinal metastases: use of the revised Tokuhashi score / T. Yamashita, K.B. Siemionow, T.E. Morz et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2011. – Vol.36. –P.910-917.

159. Yasuda, H. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin / osteoclastogenesis - inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL / H. Yasuda, N. Shima, N. Nakagawa et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 1998. – Vol. 95. - №7. – P.3597-3602.

160. Young, R.F. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy / R.F.Young, E.M. Post, G.A. King // *J Neurosurg.* – 1980. – Vol.53. – P. 741-748.

161. Zeng, J.C. The predictive value of the Tokuhashi revised scoring system for the survival time of patients with spinal metastases / J.C. Zeng, Y.M. Song, H. Liu et al. // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2007. – Vol.38. –P.488–491.

162. Zoccali, C. The Tokuhashi score: effectiveness and pitfalls. / C. Zoccali, J. Skoch, C.M. Walter et al. // *Eur Spine J.* – 2016. – Vol.25. – P.673-678.

163. Zou, X.N. Estimation of life expectancy for selecting surgical procedure and predicting prognosis of extradural spinal metastases /X.N. Zou, A. Grejs, H.S. Li et al // *Ai Zheng.* – 2006. – Vol.25. – P.1406–1410.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1**Визуальная аналоговая шкала боли (VAS) [9]**

Баллы	Описание боли
1	Слабая
2	
3	
4	Умеренная
5	
6	
7	Сильная
8	
9	
10	Нестерпимая

ПРИЛОЖЕНИЕ 2**Шкала оценки боли Watkins [151]**

Баллы	Описание
1	Минимальная боль, не требующая приема анальгетиков, не нарушающая сон
2	Нерегулярный прием ненаркотических анальгетиков
3	Непостоянный прием наркотических анальгетиков.
4	Непрекращающиеся сильные боли с постоянным приемом наркотических анальгетиков

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Шкала Karnofsky (Karnofsky performance status) [69]

Индекс Karnofsky (%)	Описание
100	Состояние нормальное, жалоб нет
90	Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания.
80	Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания
70	Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе
60	Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей
50	Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40	Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской
30	Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20	Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение
10	Умиравший

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Классификация повреждений спинного мозга по шкале Frankel [47]

Степень неврологического дефицита	
A	Плегия с полным нарушением чувствительности
B	Плегия с частичным нарушением чувствительности
C	Глубокий парез (лежащий больной), имеется незначительная двигательная активность
Ca	Нарушение тазовых функций по паралитическому типу
Cb	Нейрогенный мочевой пузырь
Cc	Тазовые функции сохранены
D	Слабый парез (может ходить сам или с помощью дополнительных приспособлений), неполное нарушение чувствительности, возможно нарушение тазовых функций
D2	Ходит с помощью трости
D3	Ходит самостоятельно, без дополнительных приспособлений
D3a	Нарушение тазовых функций по паралитическому типу
D3b	Нейрогенный мочевой пузырь
D3c	Тазовые функции сохранены

ПРИЛОЖЕНИЕ 5**Прогностическая шкала Tomita [139]**

Балл	Прогноз продолжительности жизни	Рекомендованное лечение
2	Благоприятный (>12 мес.)	Радикальное
3		
4		
5		
6	Умеренный (6-12 мес.)	Паллиативное
7		
8	Неблагоприятный (<6 мес.)	Симптоматическое
9		
10		

ПРИЛОЖЕНИЕ 6**Прогностическая шкала Tokuhashi [135]**

Балл	Прогноз продолжительности жизни	Рекомендованное лечение
2	Неблагоприятный (<6 мес.)	Симптоматическое
3		
4		
5		
6	Умеренный (6-12 мес.)	Паллиативное
7		
8		
9	Благоприятный (>12 мес.)	Радикальное
10		
11		
12		
13		
14		

ПРИЛОЖЕНИЕ 7**Прогностическая шкала Bauer [19]**

Балл	Прогноз продолжительности жизни	Рекомендованное лечение
0	Неблагоприятный (<6 мес.)	Симптоматическое
1		
2	Умеренный (6-12 мес.)	Паллиативное
3		
4	Благоприятный (>12 мес.)	Радикальное

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации программы для ЭВМ
№ 2021667190

«Программное обеспечение для определения продолжительности жизни больных с метастатическим поражением позвоночника после хирургического лечения»

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Валиев Аслан Камрадинович (RU), Алиев Мамед Багир Джавад оглы (RU), Мусаев Эльмар Расим оглы (RU), Борзов Кирилл Александрович (RU), Кулага Андрей Владимирович (RU), Степанова Александра Михайловна (RU)*

Заявка № **2021666406**
Дата поступления **18 октября 2021 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ **26 октября 2021 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности



Г.П. Илизов Г.П. Илизов