

На правах рукописи

БОРЗОВ КИРИЛЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ВЫБОР ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА
ПРИ РАКЕ ПОЧКИ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Мусаев Эльмар Расимович

Официальные оппоненты:

Жукова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, профессора РАН, заместитель директора по онкологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Тепляков Валерий Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «19» декабря 2019 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Современное состояние медицинской науки позволяет улучшить показатели 5-летней выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями, использовать новые методы диагностики и расширить показания к лечению (Weigel et al, 1999; Sundaresan, 2002). Однако чуть более, чем у 20% пациентов при первичном обращении, онкологическое заболевание выявляется уже с наличием отдаленных метастазов.

Метастатическое поражение костной системы занимает третье место по частоте возникновения после вторичного поражения легких и печени (Rubens, 2000). По мнению разных авторов, метастатическое поражение костей скелета развивается у 50-70% пациентов с онкологическими заболеваниями (Jacobs et al, 2001; Al-Khawaja, 2014). Метастатическое поражение позвоночника встречается у 37-84% пациентов с диссеминированным раком почки, молочной железы, предстательной железы, легкого и щитовидной железы (Алиев с соавт., 2001; Rosen, 2003; Aono et al, 2011). У 9-29% пациентов с метастатическим поражением позвоночника происходят патологические переломы позвонков. У пациентов с метастатическим поражением позвоночника в 10-20% случаев имеются симптомы компрессии спинного мозга (Klimo et al, 2003, Cho et al, 2009).

По уровню заболеваемости среди злокачественных новообразований рак почки занимает 10 место. В 2015 году в России зарегистрировано 22846 новых случаев рака почки. Рак почки обладает высоким метастатическим потенциалом. Наиболее часто метастазы рака почки обнаруживают в легких, лимфатических узлах, костной системе, печени. Метастазы в позвоночнике выявляются в 25-30% случаев при установлении диагноза «рак почки». В процессе лечения или в различные сроки после проведения хирургического лечения первичной опухоли метастатическое поражение в позвоночнике обнаруживают еще у 25-50% больных. Преимущественно метастазы в костях скелета при раке почки имеют множественный характер, однако солитарное поражение позвоночника встречается с частотой до 30%.

Большинству пациентов с вторичным поражением позвоночника требуется проведение оперативного лечения. Особенностью хирургического лечения метастазов в позвоночнике является его условно радикальный характер. Только в некоторых случаях, при солитарных проявлениях заболевания в позвоночнике (первичные опухоли позвоночника, метастазы рака почки и некоторых других опухолей) показано и возможно проведение радикального хирургического лечения (Choi et al, 2010; Kato et al, 2013).

Хирургическое лечение при метастатическом поражении позвоночника подразделяется на 2 типа: радикальное и паллиативное. Радикальное хирургическое лечение солитарных метастазов рака почки в позвоночнике достоверно увеличивает общую выживаемость.

Паллиативное хирургическое лечение метастатического поражения позвоночника позволяет улучшить качество жизни. Однако выбор тактики лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике остается актуальным вопросом, требует дополнительного поиска и создания единого алгоритма обследования и определения объема хирургического лечения.

Традиционно для определения онкологического прогноза и объема возможного оперативного лечения онкологи использовали различные онкоортопедические шкалы (Harrington, Tokuhashi, Tomita, Bauer и др.). Существующие онкоортопедические шкалы не учитывают особенности течения метастатического рака почки и возросшие возможности современного лекарственного лечения.

В последние десятилетия проведены многочисленные исследования, посвященные поиску возможных факторов прогноза выживаемости пациентов с диссеминированным раком почки (Santoni et al, 2013). В 1999 году R.J. Motzer с коллегами из Memorial Sloan–Kettering Cancer Center на основании многофакторного анализа выделили 5 независимых параметров, коррелирующие с выживаемостью, предложена прогностическая модель. В 2009 году группа исследователей во главе с D. Heng на основании многофакторного анализа результатов лечения 645 пациентов, страдавших диссеминированным раком почки, с использованием таргетной терапии, выделили 6 независимых факторов, корректирующих с выживаемостью. На основании наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических факторов, пациенты распределялись по группам предполагаемого прогноза. Но в шкалах R. J. Motzer и D. Heng не учитывались ортопедические аспекты и нет рекомендаций по выполнению хирургического лечения метастатического поражения позвоночника, поэтому без соответствующей адаптации они не могут быть использованы в онкоортопедии. В настоящий момент стало очевидно, что использования одной шкалы недостаточно для определения тактики лечения,

Комплексное лечение пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике является сложной и актуальной проблемой, которое до сих пор не имеет единых стандартов и требует дополнительных исследований.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с метастазами рака почки в позвоночнике посредством определения оптимальной тактики хирургического лечения на основании оригинальной шкалы онкологического прогноза.

Задачи исследования

1. Разработать оптимальный алгоритм обследования пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки.
2. Разработать оригинальную прогностическую шкалу для определения показаний и объема хирургического вмешательства при метастазах рака почки в позвоночнике.

3. Изучить осложнения хирургического лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике и разработать меры борьбы и методы их профилактики.
4. Оценить ранние и отдаленные ортопедические и онкологические результаты лечения.

Методы и методологии исследования

В ходе диссертационного исследования проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 119 пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике. Сравнительный анализ был проведен в трех основных клинических группах. Все эти пациенты получали хирургическое лечение в период с 2002 по 2016 года в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все полученные количественные и качественные показатели были подвергнуты статистическому анализу. Все перечисленные выше клинические, рентгенологические и лабораторные показатели, а также результаты лечения больных были изучены и оценены диссертантом, принимавшим непосредственное участие в лечении и обследовании части пациентов, включенных в настоящее исследование.

Научная новизна

Предложен новый подход к выбору объема локального лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике. Разработана оригинальная математическая модель для определения показаний и объема хирургического вмешательства при метастазах рака почки в позвоночнике на основании онкологического и ортопедического прогнозов. На основании анализа клинического материала оптимизирован алгоритм комплексного обследования пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике, определены объем, рационализировали показания и противопоказания к хирургическому лечению.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования получены новые сведения о ближайших и отдаленных онкологических и ортопедических результатах хирургического лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике:

- Определены ценность современных методов диагностики и существующих прогностических шкал при определении тактики лечения пациентов с метастазами в позвоночнике.
- Оценены факторы, влияющие на выбор тактики лечения.
- На основании факторов прогноза сформулированы показания к выбору объема локального лечения.
- Предложена методика определения объема возможного хирургического лечения пациентов – разработана математическая модель оценки индивидуального прогноза при метастазах рака почки в позвоночнике.

- На основании ретроспективного анализа оценена рациональность применения различных объемов хирургического лечения метастазов рака почки в позвоночник.
- Улучшены результаты лечения больных с метастазами рака почки за счет оптимизации объема хирургического лечения.

Личный вклад

Автор самостоятельно провел тщательный анализ научной литературы, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Автор самостоятельно разработал дизайн и программу исследования, принимал участие в обследовании и хирургическом лечении 119 пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки, включенных в исследование, осуществлял динамическое наблюдение за больными, сбор и статистический анализ архивных данных. Автор освоил методы, использованные в работе, провел статистическую обработку и анализ полученных данных. Диссертантом лично были сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.12 – онкология («Медицинские науки») и области исследования п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии».

Положения, выносимые на защиту

1. Хирургическое лечение пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки демонстрирует высокую клиническую эффективность. Проведение хирургического лечения способствует восстановлению стабильности позвоночника, улучшению качества жизни пациентов.
2. Радикальные операции обеспечивают сравнительно меньшую частоту развития местных рецидивов опухоли, по сравнению с паллиативными вмешательствами.
3. С учетом выявленных факторов прогноза, определяющих возможную продолжительность жизни, радикальное хирургическое лечение показано пациентам с солитарными метастазами рака почки в позвоночнике. В случае единичного поражения позвоночника и единичных очагов в легких и лимфатических узлах показано проведение широкой резекции, остальных случаях целесообразно отдавать предпочтение паллиативному хирургическому лечению.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в деятельность специалистов клиники онкологического отделения хирургических методов лечения №1 (опухолей опорно-двигательного аппарата) и №9 (вертебральной хирургии) НИИ клинической

онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 03.07.2018 года на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №1 (опухолей опорно-двигательного аппарата) и онкологического отделения хирургических методов лечения №9 (вертебральной хирургии), отделения нейрохирургического (онкологического), отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, отделения клинической фармакологии и химиотерапии, онкологического отделения хирургических методов лечения №2, онкологического отделения хирургических методов лечения №4 (онкоурологии) НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Основные результаты исследования обсуждены на Российском онкологическом конгрессе 2015, 2016 и 2018 гг., а также на съезде Евразийской федерации онкологии (EAFO) в 2016 г.

Публикации

Материалы диссертационных исследований изложены в 8 научных работах, из них 8 статей опубликовано в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертация включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, приложение. Работа изложена на 184 страницах, включает 80 таблиц, 28 рисунков и 210 ссылок на литературные источники, из них – 28 отечественных и 182 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных пациентов и методы исследования

Настоящее диссертационное исследование построено на ретроспективном анализе клинических результатов хирургического лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике в период с 2002 по 2016 годы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Критериями включения в исследование были: а) патоморфологически подтвержденный метастаз рака почки в позвоночнике б) клинические проявления поражения позвоночника: болевой синдром, нестабильность позвоночника на фоне метастатического поражения и неврологический дефицит, что являлось показанием к проведению хирургического лечения.

В зависимости от ожидаемой продолжительности жизни (онкологического прогноза) все больные были разделены на три клинические группы.

При проведении анализа были получены демографические данные, особенности анамнеза заболевания (в том числе и лекарственного анамнеза), общее состояние больного, неврологический статус, особенности и сроки прогрессирования, характеристика метастатического поражение и его проявления. Так же были отмечены особенности хирургического лечения: дата и тип операции, объем операций и продолжительность, объем кровопотери и осложнения. Отмечены и особенности послеоперационного периода: осложнения, функциональные результаты проведенного лечения, лекарственная и лучевая терапия, данные контрольных осмотров, а также данные, касающиеся местных рецидивов и летального исхода.

Таблица 1 - Исходные характеристики пациентов, вошедших в группу исследования (n=119)

Показатель	Описание признака	Характеристика, количество пациентов (n, %)
Распределение по полу		мужской пол 85 женский пол 34
Средний возраст		66 лет (от 22 до 79 лет)
Исходная стадия заболевания	I-III IV	77 (64%) 42 (36%)
Проведенное лечение на момент обращения по поводу метастатического поражения позвоночника (ХЛ – хирургическое лечение, ЛЛ – лекарственное лечение, ДЛТ – дистанционная лучевая терапия)	Нефрэктомия (ХЛ) ХЛ+ЛЛ ХЛ + ДЛТ ХЛ+ЛЛ+ДЛТ ДЛТ+ЛЛ Только ДЛТ Лечение не проводилось	58 (48%) 15 (12%) 5 (4.2%) 7 (5.8%) 1 (0.8%) 1 (0.8%) 32 (26.9%)

У 36% пациентов (42 пациента) при первичном обращении по поводу рака почки при обследовании выявлены отделенные метастазы. Безметастатический интервал - период от диагностики рака почки до диссеминации заболевания составлял: до 1 года – у 85 больных, от 1 лет до 5 лет - у 21 больных, более 5 лет – у 13 больных. Средний безметастатический интервал составил 21 месяц. Среднее время от проведения лечения по поводу первичной опухоли до прогрессирования болезни составило 18.2 месяцев.

У 71 пациента по данным обследования не было висцеральных метастазов; у 16 - отмечены единичные висцеральные метастазы. Множественные висцеральные метастазы отмечены у 32 пациентов. При анализе распределения локализации висцерального

метастазирования (табл. 2), отмечено, что наиболее часто метастазы рака почки были выявлены в легких и лимфатических узлах. При этом у 4 пациентов метастатическое поражение легких было единичное, единичный метастаз в лимфатическом узле был выявлен у 1 пациента.

Таблица 2 - Характеристика висцеральных метастазов

Тип висцеральных метастазов	Число больных	Локализация	Число случаев метастатического поражения
Нет висцеральных метастазов	71 (59.6%)		
Единичные	16 (13.4%)	легкое	13
		лимфатические узлы	6
		печень	3
		надпочечник	1
Множественные	32 (26.8%)	легкое	28
		лимфатические узлы	10
		печень	7
		головной мозг	1
		почка	2
		другое	1

Экстравертебральное метастатическое поражение костей скелета отсутствовало у 59 пациентов, единичные метастазы в костях отмечены у 26 больных. Множественное метастатическое экстравертебральное поражение костей скелета наблюдалось у 34 больных.

Солитарное метастатическое поражение позвоночника отмечено у 21 пациента, у 39 больных метастатическое поражение позвоночника представлено единичными очагами. Множественное метастатическое поражение отмечено у 59 пациентов.

Общесоматический статус и уровень амбулаторной активности пациентов до проведения лечения, оцениваемый по шкале Карнофского, представлен в табл. 3.

Таблица 3 - Оценка соматического статуса по шкале Карнофского до проведения оперативного лечения

Соматический статус	Число больных
100%	1
90-80%	28
70-50%	71
40-30%	19
10-20%	0

Для оценки неврологического статуса использовались объективные данные клинических проявлений неврологического дефицита и шкалу оценки проводимости спинного мозга по Frankel. Результаты оценки представлены в табл.4.

Таблица 4 - Оценка неврологического статуса по шкале Frankel до проведения оперативного лечения

Неврологический статус по шкале Frankel	Число больных
A	4
B	4
C	8
D	23
E	80

Наличие клиники компрессии спинного мозга (радикулопатии, неврологический дефицит, нарушения функций тазовых органов) при поступлении в стационар отмечалось у 62 пациентов. При этом у 39 пациентов отмечался неврологический дефицит различной степени тяжести, а у 22 пациентов компрессионный синдром был представлен только радикулярным болевым синдромом без двигательных нарушений. Нарушения функций тазовых органов отмечено у 9 больных.

Интенсивность болевого синдрома оценивалась по визуальной аналоговой шкале боли (VAS). Характеристика болевого синдрома по шкале VAS составляли: боли малой интенсивности (VAS 1-3) были у 4 пациентов, боли средней интенсивности (VAS 4-6) у 69 пациентов, боли высокой интенсивности (VAS 7-9) отмечены у 46 больных.

Методы предоперационного обследования

Перед проведением хирургического лечения всем пациентам проводилось комплексное обследование по стандартному алгоритму (рис. 1).

В ряде случаев выполнялась ангиография пораженного сегмента для оценки источников кровоснабжения метастатического очага и степени его кровоснабжения, возможного вовлечения крупных артериальных или венозных сосудов, оценки кровоснабжения спинного мозга. При локализации метастатического поражения на уровне грудопоясничного отдела позвоночника, при помощи ангиографии становилось возможным дифференциация и визуализация передней радикулотомедуллярной артерии (артерии Адамкевича). У 16 больных выполнение ангиографии проводилось так же с целью выполнения предоперационной эмболизации патологических сосудов опухоли. Всем больным и выполнялась предоперационная морфологическая верификация опухоли.

Онкологический прогноз и тактика хирургического лечения определялись на мультидисциплинарном консилиуме при помощи прогностических балльных систем – шкал Tomita, Tokuhashi, MSKCC (R.Motzer) и шкалы D.Heng.

Оценка риска развития возможной нестабильности проводилась по шкале SINS. Выполнение стабилизации не требовалось у 19 пациентов. Промежуточная стабильность и нестабильность пораженного отдела позвоночника (требующие выполнение этапа стабилизации) отмечены у 43 и 57 пациентов соответственно.

При оценке пациентов по прогностической шкале Tokuhashi получены следующие данные: благоприятный онкологический прогноз, полученный по шкале Tokuhashi был у 44 пациентов, промежуточный – у 55 пациентов, неблагоприятный – у 20 пациентов.



Рисунок 1 - Алгоритм обследования пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки

При оценке пациентов по шкале Tomita были получены следующие результаты: радикальное хирургическое лечение показано 35 пациентам, краевая резекция – 33 пациентам. Паллиативное хирургическое лечение показано 41 пациенту. Консервативная терапия рекомендована 10 больным.

При оценке пациентов по шкале MSKCC были получены онкологические прогнозы: благоприятный у 18 пациентов, промежуточный у 83 пациентов, неблагоприятный прогноз получен у 18 больных.

Онкологический прогноз, полученный при оценке пациентов по шкале D.Heng, был благоприятный у 20 пациентов, промежуточный у 77 пациентов, неблагоприятный прогноз получен у 22 больных.

Отдельно анализировались возможные прогностические факторы и их влияние на выживаемость пациентов с метастатическим раком почки, результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5 - Характеристика прогностических факторов

Прогностический фактор	Число больных	%
Повышение ЛДГ	19	15.9%
Гиперкальциемия	13	10.9%
Анемия	16	13.4%
Нейтрофилия	9	7.5%
Тромбоцитоз	14	11.7%

Лекарственное лечение и его эффективность как прогностический фактор мы принципиально не рассматривали как маркер прогноза из-за особенностей колоссального метастатического потенциала рака почки. При появлении клинических проявлений метастатического поражения позвоночника зачастую нет возможности и времени назначить лекарственное лечение и оценить его эффект.

Характеристика проведенного хирургического лечения

В зависимости от данных обследования, степени диссеминации, онкологического прогноза и клинической картины всем пациентам в нашем исследовании проведено хирургическое лечение (симптоматическое, паллиативное или радикальное) в различном объеме.

Пациентам с солитарными метастазами рака почки в позвоночнике (11 больных) проводилось радикальное хирургическое лечение: 9 пациентам проведена корпорэктомия со стабилизацией, 2 больным выполнена радикальная en block резекция тела позвонка. 3 пациентам выполнена предоперационная эмболизация.

Распределение по полу: 8 мужчин и 3 женщины. Средний возраст 59.1 год (от 41 года до 79 лет). У 2 пациентов первым признаком заболевания являлся болевой синдром в результате метастатического поражения позвоночника, первым этапом проведено хирургическое лечение по поводу метастатического поражения позвоночника, вторым этапом выполнялось удаление первичной опухоли. 9 пациентам проведено удаление первичной опухоли – нефрэктомии, соответственно прогрессирование заболевания произошло в различные сроки после лечения –

от 4 до 159 месяцев. У 7 пациентов метастатическое поражение позвоночника имело солитарный характер, у 3 пациентов помимо метастаза в позвоночнике так же имелись единичные метастазы в легких и у 1 пациента в надпочечнике. Экстравертебральных костных очагов не было. Наиболее часто отмечено поражение поясничного отдела позвоночника.

Во 2-ю группу были включены пациенты с множественными висцеральными или костными метастазами с поражением позвоночника. Паллиативное хирургическое лечение в различном объеме (включая симптоматическое лечение пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев) выполнено 108 больным. Распределение по полу: 77 мужчин и 31 женщина. Средний возраст 62.5 лет (от 22 лет до 78 лет).

Основным показанием для проведения хирургического лечения в данной группе являлись болевой синдром, компрессионный синдром, нестабильность или угроза возникновения патологического перелома, вызванные метастатическим поражением позвоночника. Целью проведения данного типа лечения являлось улучшение качества жизни пациентов.

В группе пациентов с неблагоприятным онкологическим прогнозом (с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев) при отсутствии клиники компрессии спинного мозга проводилось хирургическое лечение в объеме чрескожной вертебропластики или чрескожной стабилизации. При условии неблагоприятного онкологического прогноза у пациентов с клиникой компрессии спинного мозга проводилось хирургическое лечение в объеме декомпрессии спинного мозга (табл. 6).

Таблица 6 - Виды выполненного паллиативного хирургического лечения

Проведенное хирургическое лечение	Число больных
Чрескожная вертебропластика	53
Чрескожная стабилизация	3
Декомпрессивная ламинэктомия без стабилизации с одномоментной вертебропластикой	1
Декомпрессивная ламинэктомия без стабилизации	13
Декомпрессивная ламинэктомия со стабилизацией	35
Декомпрессивная ламинэктомия со стабилизацией с одномоментной вертебропластикой	1

У 28 пациентов первым признаком заболевания являлся болевой синдром в результате метастатического поражения позвоночника, первым этапом проведено хирургическое лечение по поводу метастатического поражения позвоночника, вторым этапом проводилось дальнейшее лечения – хирургическое лечение по поводу первичной опухоли или системное лекарственное лечение. 78 пациентам проведено удаление первичной опухоли – нефрэктомия с назначением лекарственного лечения или лучевой терапии, соответственно прогрессирование заболевания

произошло в различные сроки после лечения – от 1 до 268 месяцев. 2 пациентам первым этапом начато консервативное лечение. У пациентов в данной группе метастатическое поражение позвоночника имело множественный характер или сопровождалось метастатическим поражением висцеральных органов или костей скелета.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты хирургического лечения

Малоинвазивные операции, такие как вертебро- и кифопластики, чрескожная стабилизация и декомпрессивные операции без стабилизации проводились пациентам в группе неблагоприятного прогноза (ожидаемая продолжительность жизни до 6 месяцев) и в группе умеренного прогноза (ожидаемая продолжительность жизни от 6 до 12 месяцев). В группе умеренного прогноза хирургическое лечение в объеме вертебропластики или чрескожной стабилизации проводилось пациентам при отсутствии клинико-рентгенологических признаков компрессии спинного мозга. Хирургическое малоинвазивное лечение проведено 72 пациентам. Для объективизации эффективности противоболевого эффекта и улучшения качества жизни проводили сравнение интенсивности болевого синдрома и неврологического статуса до и после манипуляции.

Чрескожная вертебропластика проводилась 53 пациентам с метастатическим поражением позвоночника при раке почки по поводу болевого синдрома, нестабильности или угрозы возникновения патологических переломов позвонков, без клинических проявления компрессии спинного мозга. Средняя интенсивность болевого синдрома до выполнения вертебропластики составляла 6.2 балла по шкале VAS, после проведения лечения – 3 балла. Положительной или отрицательной динамики в неврологическом статусе после выполнения хирургического лечения в объеме чрескожной вертебропластики не отмечено. В связи с сохраняющимся болевым синдромом 9 пациентам в послеоперационном периоде проведена лучевая терапия с паллиативной целью. После проведения лучевой терапии была отмечена дальнейшая регрессия болевого синдрома.

Наряду с уменьшением болевого синдрома в группе пациентов, которым проведено хирургическое лечение в объеме чрескожной вертебропластики, имело место улучшение общего состояния.

При невозможности достижения адекватной стабилизации путем выполнения чрескожной вертебропластики или высокого риска возникновения осложнений, при отсутствии компрессии спинного мозга, выполнялась чрескожная транспедикулярная стабилизация. Данная операция выполнялась 5 пациентам. Средняя интенсивность болевого синдрома до выполнения чрескожной стабилизации составляла 7 баллов по шкале VAS, после проведения

лечения – 4.2 балла. В группе пациентов, которым проведено хирургическое лечение в объеме чрескожной стабилизации, имело место улучшение общего состояния.

При множественной диссеминации основной целью хирургического лечения является улучшение качества оставшейся жизни пациентов, осуществление локального контроля опухоли в пораженном позвонке и продолжение основного лекарственного лечения. Оперативное лечение в объеме декомпрессивной ламинэктомии было проведено 13 пациентам. Средняя интенсивность болевого синдрома в данной группе до выполнения декомпрессивной ламинэктомии составляла 6 баллов по шкале VAS, после проведения лечения – 3.3 балла. Выполнение декомпрессивной ламинэктомии оказывало прямое влияние на неврологический статус – после проведения данного хирургического лечения у большинства пациентов отмечено уменьшение степени нижнего парапареза различной степени. В группе пациентов, которым проведено хирургическое лечение в объеме декомпрессивной ламинэктомии, на фоне снижения интенсивности болей и улучшения неврологического статуса имело место улучшение общего состояния и качества жизни.

У пациентов с множественным метастатическим поражением позвоночника с ожидаемой продолжительностью жизни от 6 месяцев до 12 месяцев основной целью хирургического лечения является уменьшение болевого синдрома, восстановление стабильности пораженного сегмента, улучшение неврологического статуса, осуществление локального контроля опухолевого роста в пораженном позвонке и продолжение основного лекарственного лечения. В рамках паллиативного хирургического лечения проводилась декомпрессивная ламинэктомия с обязательным выполнением задней транспедикулярной стабилизации. Объем стабилизации зависел от множества ортопедических факторов, уровня поражения позвоночника, количества пораженных позвонков и сопутствующей патологии, такой как остеопороз. В группу пациентов с умеренным онкологическим прогнозом, которым проведено хирургическое лечение в объеме декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией, вошло 36 пациентов. Средняя интенсивность болевого синдрома в данной группе до выполнения декомпрессивной ламинэктомии составляла 6 баллов по шкале VAS, после проведения лечения – 3.2 балла. Выполнение декомпрессивной ламинэктомии оказывало прямое влияние на неврологический статус – после проведения данного хирургического лечения у большинства пациентов (72%) отмечено уменьшение степени нижнего парапареза различной степени. Неврологический статус 2 пациентов с нижней параплегией в послеоперационном периоде сохранялся без изменений, у 1 пациента отмечено развитие нижней параплегии как осложнение хирургического лечения.

Пациентам с солитарными метастазами рака почки с благоприятным онкологическим прогнозом и длительной ожидаемой продолжительности жизни (более 12 месяцев) показано выполнение радикального хирургического лечения (en block резекции, корпорэктомии или

вертебрэктомии), которое позволяет обеспечить наилучший локальный контроль заболевания, увеличить общую выживаемость и улучшить функциональные результаты лечения. В нашей работе радикальное хирургическое лечение по поводу метастазов рака почки в позвоночнике проведено 11 пациентам: 7 пациентам проведено удаление первичной опухоли, прогрессирование заболевания произошло в различные сроки после нефрэктомии. У 4 пациентов рак почки выявлен с солитарными метастазами в позвонках: 2 пациентам на первом этапе выполнена нефрэктомия, затем радикальное хирургическое лечение по поводу метастатического поражения позвонков; 2 пациентам, наоборот, первым этапом проводилось хирургическое лечение метастаза в позвоночнике, вторым нефрэктомия.

Безметастатический интервал составил в среднем 33 месяца (от 0 до 159 месяцев). У 7 пациентов по данным комплексного обследования отмечалось солитарное метастатическое поражение 1 позвонка, у 3 пациентов помимо солитарного поражения позвонков имелись единичные метастатические очаги в легком и у 1 пациента в надпочечнике. Экстравертебральных костных очагов не было.

В 9 случаях выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме корпорэктомии и в 2 случаях – в объеме радикальной en bloc резекции тел позвонков. Средняя интенсивность болевого синдрома в данной группе до выполнения хирургического лечения составляла 6.2 балла по шкале VAS. После проведения хирургического лечения – у 1 пациента (9%) отмечалось полное исчезновение болей, у 10 пациентов отмечалось значительное снижение интенсивности болевого синдрома, VAS 3.5 баллов. Проведение радикального хирургического лечения в группе пациентов с удовлетворительным онкологическим прогнозом с солитарным поражением позвоночника, позволило значительно улучшить качество жизни пациентов, восстановить неврологический статус и снизить интенсивность болевого синдрома.

Оценка отдаленных результатов в группе исследования.

В нашем исследовании была оценена выживаемость после хирургического лечения во всей группе больных (119 пациентов). Данные представлены на рис.2. Медиана продолжительности жизни после хирургического лечения в группе исследования составила 13 месяцев.

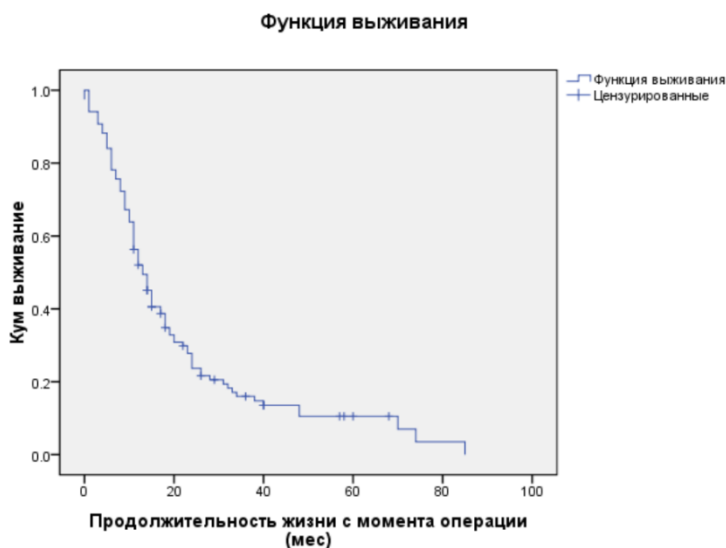


Рисунок 2 - Продолжительность жизни после проведения хирургического лечения в группе исследования

Общая выживаемость в группе исследования представлена на рис. 3, медиана составила 20 месяцев.

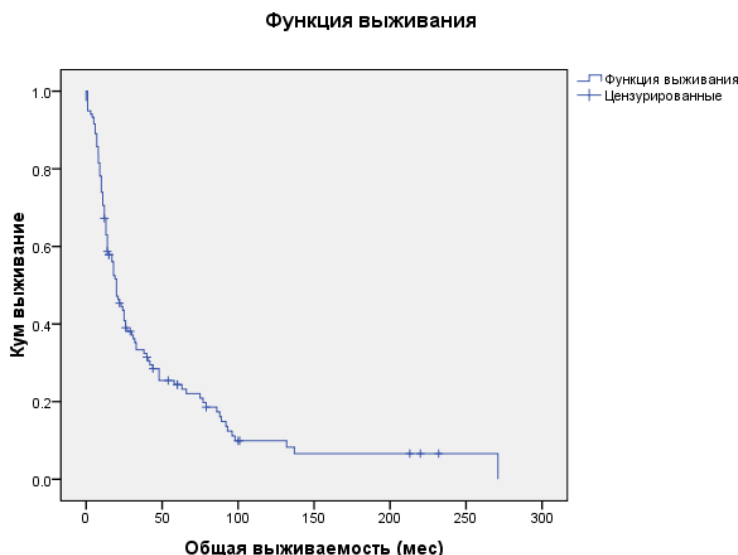


Рисунок 3 - Общая выживаемость в группе исследования

Выживаемость в зависимости от групп онкологического прогноза

Медиана продолжительности жизни после хирургического лечения в группе исследования (все пациенты) составила 13 месяцев – что само по себе мало о чем говорит, но иллюстрирует значительную вариабельность онкологического прогноза у пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике.

Группа благоприятного онкологического прогноза (радикальное хирургическое лечение). Медиана выживаемости после радикального хирургического лечения солитарных метастазов рака почки в позвоночнике составила 28 месяцев (средняя продолжительность жизни после оперативного вмешательства в данной группе составила 29.2 месяцев). Медиана

выживаемости (общ) составила 48 месяцев для пациентов с солитарными метастазами в позвоночнике при раке почки (средняя продолжительность жизни - 62.2 месяцев).

Медиана выживаемости после проведения паллиативного хирургического лечения у пациентов с благоприятным онкологическим прогнозом по шкале D. Heng составила 20 месяцев (средняя продолжительность жизни после проведения хирургического лечения - 25.8 месяцев).

Медиана выживаемости после проведения радикального хирургического лечения пациентов с благоприятным онкологическим прогнозом по шкале D. Heng и солитарными метастазами рака почки в позвоночнике составила 28 месяцев (средняя продолжительность жизни после проведения хирургического лечения - 30 месяцев).

Таким образом, агрессивная хирургическая тактика – выполнение радикального удаления метастатического очага – показана только пациентам в группе благоприятного прогноза с солитарными очагами в позвоночнике (разница в группах статистически значима, $p < 0.05$).

Группа умеренного онкологического прогноза (паллиативное хирургическое лечение). Медиана выживаемости после паллиативного хирургического лечения составила 14 месяцев (средняя продолжительность жизни после оперативного вмешательства в данной группе - 19.1 месяцев).

Медиана выживаемости после паллиативного хирургического лечения (в объеме декомпрессивной ламинэктомии со стабилизацией) составила 14 месяцев (средняя продолжительность жизни после оперативного вмешательства в данной группе - 17.8 месяцев).

Медиана выживаемости после паллиативного хирургического лечения (в объеме чрескожной вертебропластики) составила 11.5 месяцев (средняя продолжительность жизни после оперативного вмешательства в данной группе - 17 месяцев).

Таким образом, в группе пациентов умеренного онкологического прогноза продолжительность жизни не зависит от выбора объема хирургического лечения (разница в группах статистически не значима, $p > 0.05$). Основным фактором, влияющим на выбор объема хирургического лечения, будет является ведущий клинический симптом и поставленные хирургом задачи.

Группа неблагоприятного онкологического прогноза (симптоматическое хирургическое лечение). Медиана выживаемости после хирургического лечения составила 5.5 месяцев (средняя продолжительность жизни после оперативного вмешательства в данной группе - 6 месяцев).

Исходя из приведенных цифр, становится понятно, что данной группе пациентов должно оказываться максимально щадящее хирургическое лечение с наименьшим послеоперационным периодом и направленное на устранение ведущей клинической жалобы пациента.

При сравнении достоверности различий между общей выживаемостью и медианами в группах благоприятного, умеренного и неблагоприятного прогноза мы хотели бы отметить, что показатели выживаемости в группе благоприятного прогноза больше, что статистически значимо (HR 0,68; P=0,0031). Это же отмечается при сравнении общей выживаемости в группах благоприятного и умеренного, и умеренного и неблагоприятного прогноза.

У 106 пациентов (90.7%) после проведения хирургического лечения отмечалось дальнейшее прогрессирование болезни в виде продолженного роста метастаза, появления новых костных или висцеральных метастазов. При этом в большинстве случаев прогрессирование сопровождалось болевым синдромом, что потребовало проведения дополнительного специального локального лечения у 28 пациентов (26.8%).

У 23 пациентов из группы исследования (19.3%) отмечался продолженный рост опухоли или местный рецидив в области локального хирургического лечения, что привело к усилению болевого синдрома и/или неврологическим нарушениям. Средний срок появления местного рецидива/продолженного роста составил 6.7 месяцев в общей группе.

После проведения хирургического лечения того или иного объема все больные получали системное лекарственное лечение согласно клиническим рекомендациям или направлялись на динамическое диспансерное наблюдение. В группе радикального хирургического лечения солитарных метастазов рака почки в позвоночнике – лекарственное лечение в адьювантном режиме не назначалось (так как в настоящий момент отсутствуют данные о влиянии адьювантного лекарственного лечения рака почки на общую и безрецидивную продолжительность жизни). Пациентам, которым хирургическое лечение проводилось по поводу множественных метастазов рака почки, адьювантно назначалась лекарственная терапия (интерферонотерапия или таргетная терапия). В случае малоинвазивных чрескожных методик лекарственное лечение назначалось сразу после манипуляции или они проводились непосредственно во время системного лечения. В случае открытых операций системное лечение назначалось после заживления послеоперационной раны. В ряде случаев у пациентов с первично диссеминированным раком почки после проведения хирургического лечения по поводу метастатического поражения позвоночника, выполнялось удаление первичной опухоли – нефрэктомия.

РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Объем хирургического лечения определяется для каждого больного на основании прогностической шкалы и классификации метастатического поражения позвоночника. Прогностическая шкала базируется на системе выбора и подсчета баллов по нескольким основным прогностическим факторам. Эту систему мы положили в основу нашей математической модели. Учитывая большое количество факторов, влияющих на

онкологический и ортопедический прогнозы, на первом этапе проводился однофакторный анализ показателей, которые наиболее часто встречаются в самых применяемых на практике шкалах при раке почки. Следует иметь в виду, что шкала должна прогнозировать продолжительность жизни после хирургического лечения позвоночника в зависимости от факторов, которые можно измерить до начала такого лечения.

На основе однофакторного анализа мы выделили семь факторов, достоверно влияющих на выживаемость больных с метастазами в позвоночнике (табл. 7). Как и в большинстве используемых шкал, результаты прогнозирования позволяют отнести больного к одной из трех категорий: благоприятный прогноз (длительность жизни после операции на позвоночник более 1 года), умеренный – (от полугода до года) и неблагоприятный (менее 6 месяцев). Для каждого из показателей, участвующих в прогнозе, мы также определили три градации, в отличие от шкал R.Motzer и D.Heng. Это позволило нам сохранить необходимый баланс между простотой использования шкалы и достаточной точностью прогнозирования.

Учитывая эти особенности кодирования, можно для построения математической модели прогноза использовать логические функции троичной логики. Далее будем предполагать, что значения троичных логических переменных кодируются числами $\{1; 2; 3\}$, причем 1 соответствует логическому значению «истина», 3 – «ложь», а 2 описывает промежуточное значение.

В формальной троичной логике имеется большое количество логических операций с троичными логическими переменными. Среди них одной из самых распространенных является операция под названием «дизъюнкция». Эта операция является обобщением двужначной операции и определяется следующим образом:

Если имеются две троичные переменные, например, A и B, то 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);

3, если $A=3$ или $B=3$;

2 во всех остальных случаях.

Эту функцию мы использовали для построения прогноза продолжительности жизни после операции на позвоночник.

Для практической реализации вычислительной схемы была выбрана повсеместно распространенная программа, входящая в состав MS OFFICE – MS EXCEL с добавлением свободно распространяемой надстройки AtteStat.

Таблица 7 - Прогностические факторы и их оценки

Баллы	Оценка	Факторы и их состояние
		Безметастатический промежуток
3	Хорошо	Более 5 лет
2	Удов.	От 1 года до 5 лет
1	Плохо	Менее 1 года
		Функциональный индекс Karnofsky
3	Хорошо	80% и более
2	Удов.	От 50% до 70%
1	Плохо	40% и менее
		Число пораженных позвонков
3	Хорошо	Солитарное поражение
2	Удов.	Единичные очаги
1	Плохо	Множественные очаги
		Факторы ОАК и б/х крови
		Уровень гемоглобина
1	Хорошо	В норме
2	Плохо	Ниже нормы
		Уровень скорректированного кальция в сыворотке
1	Хорошо	В норме
2	Плохо	Выше нормы
		Число нейтрофилов
1	Хорошо	В норме
2	Плохо	Выше нормы
		Число тромбоцитов
1	Хорошо	В норме
2	Плохо	Выше нормы

Предложенная шкала опробована на основной выборке из 119 пациентов и проверена на контрольной выборке из 39 пациентов. Оценки качества прогнозов представлены в табл.8 и 9.

Таблица 8 - Расчет оценок качества прогноза по основной выборке

		Чувств	Спец	ПП	ПО	медиана	
ПРОГНОЗ	неблаг	1	86,36%	88,66%	90,48%	87,76%	5
	умерен	2	75,00%	91,58%	69,23%	93,55%	9
	благопр	3	93,15%	80,43%	94,44%	78,72%	18
					точность	88,24%	

где Чувств -чувствительность, Спец – специфичность, ПП – положительная прогностичность, ПО – отрицательная прогностичность.

Таблица 9 - Расчет оценок качества прогноза по контрольной выборке

			Чувств	Спец	ПП	ПО	медиана	Р Манна- Уитни
	неблаг	1	0,889	0,833	0,879	0,843	5	0,02
ПРОГНОЗ	умерен	2	0,625	0,903	0,614	0,912	8	3,28E-05
	благопр	3	0,909	0,765	0,895	0,775	14	3,28E-05
					точность	0,846		

Как видно из таблиц, предлагаемый критерий уверенно прогнозирует благоприятные исходы. Высока также общая точность прогнозов – более 88%.

Для проверки стохастической однородности трех групп выборок был использован критерий Манна-Уитни. Р-значение для всех пар выборок значительно меньше критического 0,05 и все выборки можно уверенно считать стохастически неоднородными и независимыми.

Нами были выполнены также оценки ожидаемой продолжительности жизни по другим широко распространенным шкалам. Результаты расчетов сведены в таблицу 10.

Таблица 10 - Сравнение прогнозов по различным шкалам

		чувст	спец-ть	ПП	ОП
R.Motzer	неблаг	77,27%	76,29%	80,95%	75,51%
	умерен	58,33%	81,05%	46,67%	86,52%
	благопр	82,19%	67,39%	88,24%	60,78%
				точность	76,47%
D.Heng	неблаг	77,27%	79,38%	80,95%	78,57%
	умерен	62,50%	83,16%	53,57%	86,81%
	благопр	84,93%	69,57%	88,57%	65,31%
				точность	78,99%
Y.Tokuhashi	неблаг	81,82%	81,44%	78,26%	82,29%
	умерен	58,33%	87,37%	58,33%	87,37%
	благопр	89,04%	69,57%	90,28%	68,09%
				точность	81,51%
K.Tomita	неблаг	72,73%	80,41%	76,19%	79,59%
	умерен	58,33%	84,21%	53,85%	86,02%
	благопр	87,67%	65,22%	88,89%	63,83%
				точность	78,99%

Как и следовало ожидать, лучшие результаты прогнозов получены по шкале Tokuhashi, так как она лучше других учитывает ортопедические особенности заболевания, да и интервалы продолжительности жизни совпадают с интервалами нашей шкалы. Вместе с тем, отсутствие факторов, которые более подробно отражают состояние больного при раке почки, снижают прогностическую ценность этой шкалы.

Применяя нашу шкалу, возможно достоверно предсказать индивидуальный прогноз каждого пациента. Согласно разработанной шкале прогноза был сформулирован алгоритм выбора тактики хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки (рисунок 4).

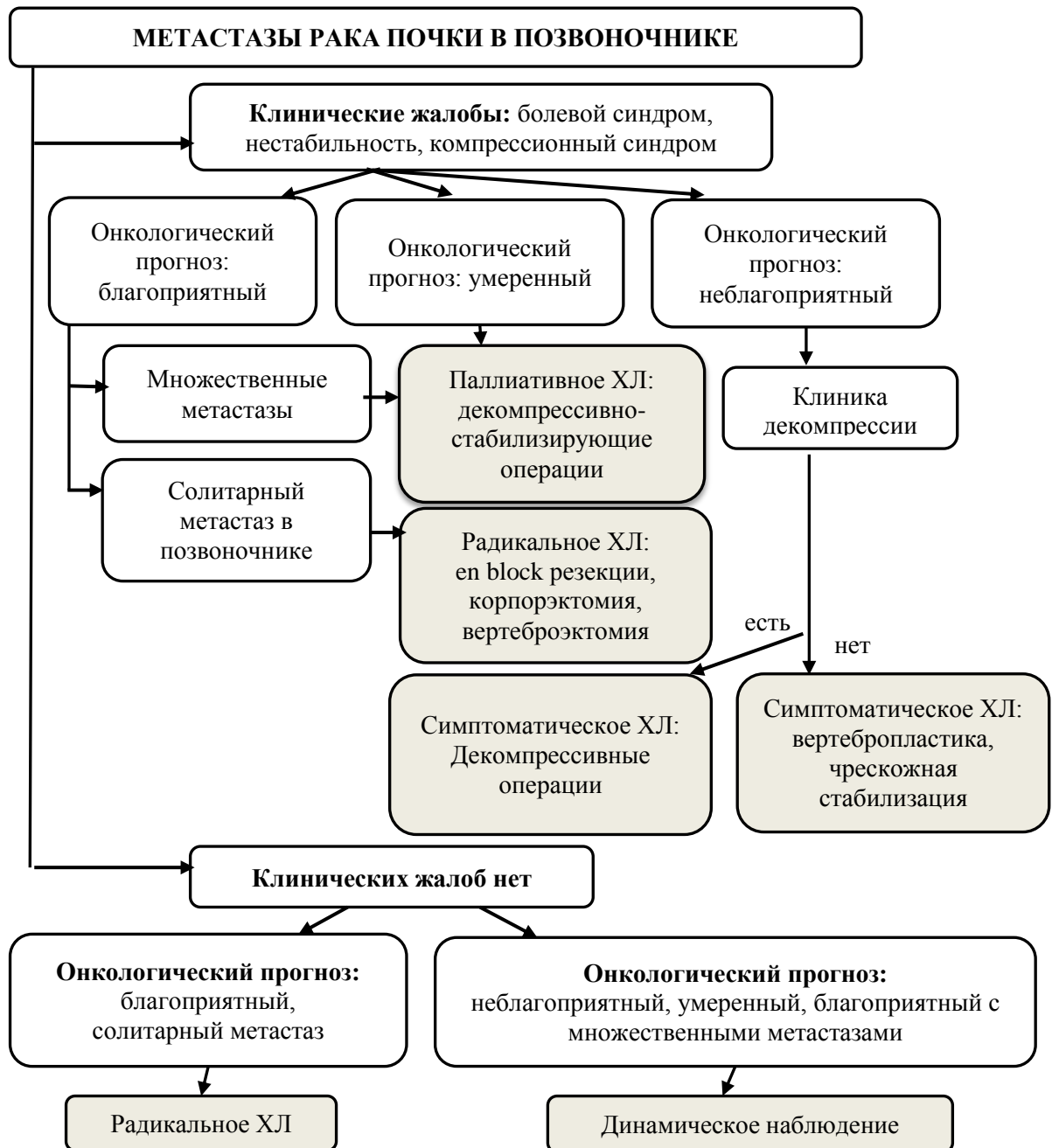


Рисунок 4 - Алгоритм выбора тактики хирургического лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике

ВЫВОДЫ

1. На основании математического многофакторного анализа выделено 3 группы прогноза пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике. Медианы общей выживаемости, выживаемости после хирургического лечения и выживаемости без прогрессирования отличаются, и разница между ними статистически значима ($p=0,001$).

2. Хирургическое лечение пациентов с множественными метастазами значительно уменьшает болевой синдром и улучшает качество жизни (VAS 6.2/3.8; Watkins 2.6/1.9; Karnofski 60%/90-80%; Frankel 4.0/4.5). Объем симптоматического или паллиативного хирургического лечения не влияет на продолжительность жизни, разница между группами статистически недостоверна ($p>0.05$).

3. Радикальное хирургическое лечение солитарных метастазов рака почки в позвоночнике увеличивает продолжительность жизни пациентов ($p=0,001$).

4. Разработанная прогностическая шкала для определения онкологического прогноза и оптимального объема хирургического лечения у пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки характеризуется высокими чувствительностью (86%), специфичностью (88.6%), точностью (88.2%).

5. В группе неблагоприятного прогноза (общая продолжительность жизни 6 месяцев и менее) показано выполнение симптоматических малоинвазивных хирургических вмешательств. В группе умеренного онкологического прогноза (общая продолжительность жизни от 6 до 12 месяцев) показано выполнение паллиативного хирургического лечения – декомпрессивно-стабилизирующих операций. В группе благоприятного онкологического прогноза (общая продолжительность жизни более 12 месяцев) показано выполнение тотального удаления метастаза в объеме вертебрэктомии, корпорэктомии или радикальной en block резекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Валиев, А.К. Чрескожная вертебропластика при метастатическом поражении позвоночника. / А.К. Валиев, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, К.А. Борзов. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2009. – №1. – С.23-27
2. Валиев, А.К. Малоинвазивные методы диагностики и лечения больных с метастатическим поражением позвоночника. / А. К. Валиев, В.Е.Калистов, Э.Р.Мусаев, К.А.Борзов, Б.И.Долгушин, М.Д.Алиев // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. - 2010. - №4.- С.3-8.
3. Борзов, К.А. Применение навигационной системы при операциях на шейном отделе позвоночника / К.А. Борзов, А.К. Валиев, А.С. Неред и др. // Опухоли головы и шеи. – 2011. – № 3. – С. 47-50.
4. Мусаев, Э.Р. Функциональные и отдаленные результаты локального лечения метастазов РМЖ в позвоночник / Э.Р. Мусаев, А.М. Степанова, С.Л. Гуторов, А.К, Валиев, А.В. Кулага, А.С. Неред, М.Д. Алиев. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2015. – №3. – С.12-18.
5. Мусаев, Э.Р. Метастатическое поражение позвоночника при раке молочной железы. Локальное лечение / Э.Р. Мусаев, А.М. Степанова, А.К. Валиев, К.А. Борзов, А.В. Кулага, А.С. Неред, Д.А. Буров, М.Д. Алиев. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2015. — №3. — С. 19 – 25.
6. Валиев, А.К. 15-ти летний опыт применения чрескожных биопсий при поражениях позвоночника. / А.К. Валиев, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, К.А. Борзов, С.А. Щипахин, Д.И. Софронов, А.В. Кулага, А.С. Неред, Н.В. Кочергина, М.С. Иванова, Е.И. Смеловская, В.К. Соколова, М.В. Савостикова, О.А. Заспа, Б.И. Долгушин, М.Д. Алиев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2018. – №1. – С.47-55
7. Борзов, К.А. Выбор тактики хирургического лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике / К.А. Борзов, А.К. Валиев, Э.Р. Мусаев, А.В. Кулага // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2018. – №2. – С.14-27.
8. Кулага, А.В. Факторы прогноза при метастатическом поражении позвоночника / А.В. Кулага, Э.Р. Мусаев, А.К. Валиев, К.А. Борзов // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2018. – №3. – С. 14 – 28