

На правах рукописи

КУЛАГА АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ТАКТИКА ЛОКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО
ПОРАЖЕНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА У БОЛЬНЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ
ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ПРОГНОЗОМ**

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).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Мусаев Эльмар Расимович**
доктор медицинских наук, профессор РАН **Жукова Людмила Григорьевна**

Официальные оппоненты:

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.

Семенов Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом химиотерапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы».

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 диссертации состоится «27» июня 2019 г. 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 и степень ее разработанности

Метастазы в кости являются достаточно частым проявлением различных онкологических заболеваний, существенно отягощая их течение, эти метастазы снижают общую активность и качество жизни пациентов, приводят к их инвалидизации и увеличивают расходы системы здравоохранения на лечение данной категории больных [Валиев А.К. и др., 2011; Kong P. et al., 2017; Spratt D.E. et al., 2017; de Ruyter G.C. et al., 2017]. На 1000 патологоанатомических исследований пациентов, умерших от злокачественных новообразований (ЗНО), костные метастазы обнаруживаются в 250-300 случаях, при этом из костей скелета наиболее часто поражается позвоночник [Horn S.R. et al., 2018; Quraishi N.A. et al., 2010; Schuster J.M., Grady M.S., 2001]. Метастатическое поражение позвоночника значительно отягощает течение болезни, ухудшает качество жизни за счет болевого синдрома, патологических переломов, сопутствующей неврологической симптоматики, расстройств двигательной функции [Kirchner R. et al., 2014; Liu Y.H. et al., 2018; Nater A. et al., 2018].

Средняя продолжительность жизни больных после диагностированного метастатического поражения костей скелета составляет 12 месяцев, при этом медианы выживаемости варьируют в зависимости от гистологического типа опухоли и ряда других факторов [Алиев М.Д. и др., 2015; Жообасарова Д.Ж., 2015; Мусаев Э.Р. и др., 2016; Luksanapruksa P. et al., 2016; Zhang J.J. et al., 2016].

Хирургические вмешательства при метастатическом поражении позвоночника носят паллиативный характер, однако у большинства пациентов, которым выполняется локальное лечение в том или ином объеме в сочетании с системной терапией, отмечается улучшение качества жизни. При этом, по мнению ряда авторов, хирургическое лечение не влияет на продолжительность жизни больных, что в свою очередь делает актуальным вопрос о выборе объема оперативного вмешательства [Сергеев Н.И. и др., 2018; Тепляков В.В. и др., 2016; Aucas A. et al., 2018].

К настоящему времени разработан ряд алгоритмов для определения тактики локального лечения пациентов с метастазами в позвоночник. Представлены системы оценки объема хирургического вмешательства при метастазах солидных опухолей в позвоночник, в частности, шкалы Tokuhashi, Tomita, Harrington, Tokuhashi, Grubby, Constans, De Wald. Однако, эти шкалы не учитывают в должной мере морфологические

и прогностические характеристики конкретной опухоли, в связи с чем эффективность их использования в клинической практике остается дискуссионной. Большинство авторов считают, что в случае метастатического поражения позвоночника показания к оперативному лечению следует определять индивидуально [Kakutani K. et al., 2016; Kobayashi T. et al., 2017; Laufer I. et al., 2012].

Нерешенными до настоящего времени остаются вопросы об объеме локального лечения, которое необходимо проводить пациентам с метастатическим поражением позвоночника, о выборе открытого либо малоинвазивного хирургического вмешательства, а также о достаточности проведения лучевой терапии (ЛТ) данной категории больных. Учитывая вышеизложенное, для обоснования подхода к рациональному определению тактики локального лечения, представляется целесообразным анализ характеристик больных с метастатическим поражением позвоночника неблагоприятного прогноза. Результаты исследования позволят оценить эффективность лечения этих пациентов и выявить значимые факторы прогноза, применимые в клинической практике для определения объема локального лечения.

Цель работы: улучшение результатов локального лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника неблагоприятного онкологического прогноза.

Задачи исследования:

1. Оценить непосредственные и отдаленные функциональные результаты локального лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника с неблагоприятным онкологическим прогнозом.
2. Оценить отдаленные онкологические результаты (ОВ) локального лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника с неблагоприятным онкологическим прогнозом.
3. Оценить частоту развития осложнений после локального лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника из группы неблагоприятного онкологического прогноза.
4. Оценить эффективность существующих прогностических шкал оценки ожидаемой продолжительности жизни (Takuhashi, Bauer и Tomita) для пациентов с метастатическим поражением позвоночника неблагоприятного онкологического прогноза.

5. Определить общие и индивидуальные факторы прогноза, влияющие на выживаемость пациентов с метастатическим поражением позвоночника неблагоприятного прогноза.

Научная новизна исследования

На основании полученных результатов впервые описаны подробные клинические характеристики пациентов с метастатическим поражением позвоночника.

Предложен принципиально новый подход к оценке непосредственных и отдаленных результатов локального лечения метастатического поражения позвоночника с выделением группы неблагоприятного онкологического прогноза.

Впервые выполнена оценка непосредственных и отдаленных онкологических и функциональных результатов локального лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника с неблагоприятным онкологическим прогнозом, при этом показана более высокая клиническая эффективность хирургического и комбинированного локального лечения (хирургическое лечение + послеоперационная лучевая терапия) по сравнению с проведением только лучевой терапии.

Получены новые данные о частоте развития осложнений после хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника, при этом показано, что проведение лучевой терапии на предоперационном этапе достоверно повышает частоту развития послеоперационных осложнений с минимальным клиническим эффектом.

На основании полученных результатов впервые выполнена оценка эффективности прогностических шкал оценки ожидаемой продолжительности жизни (Takuhashi, Bauer и Tomita) при метастатическом поражении позвоночника.

Впервые определены факторы прогноза, влияющие на выживаемость пациентов с метастатическим поражением позвоночника с неблагоприятным онкологическим прогнозом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы позволили

- определить прогностическую ценность существующих критериев для выработки тактики локального лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника;

- оценить рациональность применения различных видов и объемов локального лечения больных с метастатическим поражением позвоночника неблагоприятного онкологического прогноза;

- дополнить показания к хирургическому лечению метастазов злокачественных новообразований в позвоночник;

- обосновать целесообразность и порядок проведения комбинированного лечения больным с метастазами в позвоночник, в частности, выполнение лучевой терапии после хирургического вмешательства;

- оценить прогностическую ценность критериев, используемых для определения тактики локального лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника;

- предложить использование в клинической практике выявленных в работе факторов прогноза для определения показаний к проведению и оценки объема локального лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Локальное лечение метастатического поражения позвоночника у больных неблагоприятного онкологического прогноза способствует значимому улучшению функциональных показателей.

2. Хирургическое и комбинированное локальное лечение (хирургическое лечение + послеоперационная лучевая терапия) у больных с метастазами в позвоночник характеризуется по сравнению с проведением только лучевой терапии лучшими непосредственными и отдаленными функциональными результатами, а также меньшей частотой осложнений.

3. Значимыми факторами онкологического прогноза при хирургическом лечении больных с метастазами в позвоночник являются: количество зон поражения, наличие метастазов в висцеральные зоны, гистологический вариант опухоли, молекулярно-генетические особенности опухоли, функциональное состояние пациента и количество курсов полихимиотерапии, проведенных до локального лечения.

4. Применение шкалы Bauer в отношении пациентов с метастазами в позвоночник с неблагоприятным прогнозом характеризуется относительно удовлетворительной прогностической ценностью, что позволяет рекомендовать использование этой шкалы при планировании лечения данной категории больных.

Методы и методология исследования

Проведен ретроспективный анализ данных 275 пациентов (132 мужчин и 143 женщин) с метастатическим поражением позвоночника при опухолях неблагоприятного онкологического прогноза. Выполнено полное клиническое обследование, инструментальные, лабораторные исследования, оценка различных аспектов состояния пациентов по визуально-аналоговой шкале, шкалам Watkins, Frankel, Карновского и ECOG, SINS (Spine Instability Neoplastic Score). Определена общая выживаемость больных и выживаемость от момента диагностики костного осложнения при различных нозологических формах и молекулярно-генетических подтипах опухолей, при разных подходах к лечению. Оценивали также частоту осложнений в ходе лечения и дальнейшего наблюдения больных. Выполнен поиск и ранжирование факторов прогноза заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты исследования обсуждены на Российском онкологическом конгрессе 2016 и 2018 гг., а также на съезде Евразийской федерации онкологии (EAFO) в 2016 и 2017 гг. Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в деятельность специалистов клиники (отделения хирургического №1 (опухолей опорно-двигательного аппарата) и отделения хирургического №9 (вертебральной хирургии) отдела общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также используются в учебном процессе на кафедре онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при чтении лекций и проведении семинарских занятий.

Соответствие паспорту специальности

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

Личный вклад

Автор самостоятельно разработал дизайн и программу исследования, принимал участие в обследовании и хирургическом лечении 275 пациентов с метастатическим поражением позвоночника при опухолях неблагоприятного онкологического прогноза, включенных в исследование. 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.

Публикации

Материалы диссертационных исследований изложены в 4 статьях, опубликованных в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объём 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 168 страницах, включает 42 таблицы, 35 рисунков и ссылки на литературные источники, из них – 39 отечественных и 187 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных пациентов и методы исследования. В ретроспективное исследование было включено 275 пациентов (132 мужчины и 143 женщины) с метастатическим поражением позвоночника при опухолях неблагоприятного онкологического прогноза, получавших лечение в НМИЦ Онкологии им. Н.Н.Блохина в 2008-2018 гг. Средний возраст больных на момент обращения к вертебрологу составил 55,9 лет (от 19 до 84 лет).

Проводили полное клиническое обследование пациентов с поиском первичного очага, оценкой распространенности опухолевого процесса и состояния зон костного метастазирования. Использованы методы инструментальной и лабораторной диагностики (радиоизотопное исследование костной системы, ОФЭКТ, КТ и МРТ позвоночника. По результатам обследования оценивали состояние позвоночника, определяли наличие показаний к хирургическому лечению больных, при наличии показаний выполняли операции. При отсутствии срочных показаний к хирургическому лечению (отсутствии МРТ-признаков компрессии спинного мозга или конского хвоста, отсутствии прогрессирующего неврологического дефицита, а также угрозы патологического перелома) осуществляли выбор метода на основании данных лабораторных исследований (патоморфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализа ткани первичной опухоли).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили оценку, болевого синдрома по шкале VAS (визуально-аналоговая шкала) и по шкале Watkins (объективная оценка болевого синдрома по количеству принимаемых анальгезирующих препаратов). Оценивали неврологический статус по шкале Frankel, общее состояние больного по шкалам Карновского и ECOG, физический статус пациентов по классификации ASA (Американского общества анестезиологов) перед выполнением хирургических вмешательств. На основании данных рентгенографии или КТ позвоночника оценивали стабильность позвоночного столба по шкале SINS.

Определяли общую выживаемость больных и выживаемость от момента диагностики костного осложнения. Оценивали также частоту осложнений в ходе лечения и дальнейшего наблюдения больных.

На основании полученных данных на заключительном этапе работы проводили поиск и ранжирование факторов прогноза заболевания. Выполнена оценка диагностических характеристик, наиболее часто используемых по литературным данным шкал ожидаемой продолжительности жизни данной категории больных: Tokuhashi, Bauer и Tomita.

Больные были разделены на разделены на 12 групп в соответствии с нозологическими формами заболевания: рак легкого, ЗНО тела матки, рак шейки матки, меланома, рак желудка, рак толстого кишечника, рак поджелудочной железы, рак печени, метастазы в кости без выявленного первичного очага (ВПО), ЗНО головы и шеи, рак мочевого пузыря, саркомы костей и мягких тканей (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение пациентов, включенных в исследование, по нозологиям (n=275)

Нозологическая форма	Количество пациентов (n, %)
Рак легкого	100 (36,4%)
ЗНО тела матки	21 (7,6%)
Рак шейки матки	25 (9,1%)
Злокачественная меланома	20 (7,3%)
Рак желудка	20 (7,3%)
Рак толстой кишки	20 (7,3%)
Рак поджелудочной железы	10 (3,6%)
Рак печени	15 (5,5%)
Метастазы без ВПО	20 (7,3%)
ЗНО головы и шеи	13 (4,7%)
Рак мочевого пузыря	6 (2,2%)
Саркомы костей и мягких тканей	5 (1,8%)

Распределение пациентов по гистологическому типу опухолей представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение пациентов по гистологическому типу опухолей (n=275)

Гистологический тип опухоли	Количество наблюдений n (%)
Аденокарцинома	166 (56,9%)
Плоскоклеточный рак	49 (19,3%)
Нейроэндокринный рак (мелкоклеточный)	22 (10,8%)
Злокачественная меланома	22 (7,4%)
Саркомы	10 (3,5%)
Переходно-клеточный рак	6 (2,0%)

Распределение пациентов по стадиям заболевания TNM на момент постановки диагноза ЗНО представлены в таблице 3. Группа пациентов с I стадией заболевания по TNM была представлена исключительно раком тела матки и раком шейки матки. Группа больных с IV стадией заболевания включала преимущественно из пациентов с диагнозами: рак легкого, метастазы в кости без ВПО и рак желудка. Доля остальных нозологических форм с исходной IV стадией заболевания была значительно ниже. Пациенты со II и III стадиями опухоли были представлены всеми нозологическими формами в относительно равном соотношении.

Таблица 3 — Распределение пациентов по стадиям заболевания (TNM) (n=275)

Стадия заболевания по TNM	Количество пациентов (n, %)
I	5 (1,8%)
II	52 (18,9%)
III	41 (14,9%)
IV	177 (64,4%)

У всех 275 пациентов было метастатическое поражение позвоночника с клиническими проявлениями в течение периода наблюдения. Локальное лечение в анамнезе на позвоночнике на момент обращения к вертебрологу НМИЦ Онкологии проводилось 23 пациентам (8,4%), остальным 252 больным (91,6%) лечение на позвоночнике до обращения не проводилось.

Висцеральные метастазы были диагностированы у 183 из 275 пациентов (66,5%). У 92 пациентов (33,5%) отдаленных висцеральных метастазов не было, у 56 из этих 92 больных (61,0 %) наблюдались метастазы в лимфатические узлы. Таким образом, 36 пациентов из 275 (13%) имели изолированное метастатическое поражение позвоночника

без висцеральных и лимфогенных поражений. Количественное распределение висцеральных поражений, выявленных у 183 пациентов, было следующим: солитарные метастазы отмечены у 5 больных (2,7%), единичные метастазы - в 11 (6,0%) случаях, множественные висцеральные метастазы наблюдались в 167 (91,3%) случаях.

Один уровень поражения позвоночника с клиническими проявлениями определялся у 214 пациентов (77,8 %), многоуровневая симптоматика поражения позвоночника отмечена в 61 случае (22,2 %).

Наиболее часто наблюдалось сочетание поражение позвоночника с костями таза (67,2%) и ребрами (57,7 %). Чаще всего в исследуемой группе отмечалось поражение поясничного отдела позвоночника - в 65 случаях (23,6%), грудного отдела позвоночника - у 44 пациентов (16,0%) и сочетание поражения грудного с поясничным отделов позвоночника - в 48 случая (17,5%).

При анализе стабильности позвоночника по шкале SINS было выявлено, что у 91 из 275 больных (33,1%) результат оценки находился в интервале стабильности позвоночного столба (от 0 до 6 баллов), промежуточная стабильность (от 7 до 12 баллов по шкале) отмечалась у 135 (49,1%) пациентов, в 49 (17,8%) наблюдениях была отмечена нестабильность позвоночника (от 15 до 18 баллов по шкале).

Оценка неврологического дефицита показала, что во всей выборке исследования только рентгенологические признаки компрессии спинного мозга были у 72 из 275 больных (26,2%) больных, в то время как клинические проявления различного объема при этом были отмечены у 40 пациентов (14,6%). Источником рентгенологической компрессии у этих 72 больных являлись: изолированный костный отломок в 1 случае (1,4%), компонент опухоли у 48 пациентов (66,7%) и комбинированный вариант компрессии костным отломком и компонентов опухоли у 23 пациентов (31,9%).

У 40 пациентов с клиническими проявлениями неврологического дефицита отмечалась различная длительность дефицита до обращения к вертебрологу. У 6 больных (15,0 %) длительность неврологического дефицита составила менее 72 ч, более 72 ч - у 29 пациентов (72,5%), у 5 пациентов (12,5%) наблюдался длительный легкий парез без динамики.

В момент обращения к вертебрологу у 14 пациентов из 40 пациентов (35,0%) была выявлена нарастающая клиника неврологического дефицита, у 25 пациентов (62,5%)

наблюдался стойкий неврологический дефицит без динамики и в 1 наблюдении (2,5%) был маятникообразный характер динамики неврологического дефицита.

На момент обращения к вертебрологу 256 (91,6%) пациентов из всей выборки находились в состоянии прогрессирования заболевания, 23 (8,4 %) - в стадии ремиссии.

128 (46,5%) пациентов получали различное количество курсов химиотерапия в анамнезе до вертебрального события, следовательно, 147 (53,5%) пациентов ранее не получали химиотерапию (ХТ).

Методы локального лечения позвоночника

Из общей выборки больных у 215 пациентов (78,2%) были использованы различные варианты локального лечения на позвоночнике, 60 пациентов (21,8%) не получали локального лечения по поводу метастатического поражения позвоночника. Операция на позвоночнике была выполнена 137 пациентами, лучевая терапия (ЛТ) на позвоночнике проведена 134 пациентам. Распределение больных по использованным вариантам локального лечения на позвоночнике в группе исследования представлено в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение пациентов по видам хирургического лечения на позвоночнике (n=137)

Вид хирургического лечения на позвоночнике	Количество пациентов (n, %)
Вертебропластика	94 (68,6%)
Декомпрессивная ламинэктомия с транспедикулярной стабилизацией	27 (19,7%)
Корпорэктомия + комбинированная стабилизация	5 (3,6%)
Вертебропластика + транспедикулярная стабилизация	2 (1,4%)
Декомпрессивная ламинэктомия без стабилизации	3 (2,1%)
Различные виды резекции позвонков с комбинированной стабилизацией	3 (2,1%)
Различные виды резекции позвонков без стабилизации	3 (2,1%)

В группе хирургического лечения (n=137, 100%) малоинвазивные вмешательства были выполнены у 83 пациентов (60,6%), «открытые» операции были выполнены у 54 пациентов (39,4%). Паллиативные операции были выполнены 131 пациенту (95,6%), в то время как радикальное хирургическое лечение на позвоночнике получило только 6 пациентов (4,4%). Среднее время операции составило 74,0 мин.

В группе хирургического лечения (n=137, 100%) были выполнены различные объемы операций на позвоночнике. Наиболее частым вариантом хирургического лечения была чрескожная вертебропластика (ВП) (n=94, 68,6%) и декомпрессивная ламинэктомия с транспедикулярной стабилизацией (n=27, 19,7%).

Вертебропластика выполнялась под контролем КТ на томографе Siemens Somatom Emotion 6 задним транспедикулярным доступом 94 (68,6%) пациентам. Двум пациентам была произведена «открытая» вертебропластика задним доступом с одномоментной транспедикулярной стабилизацией.

Показанием к проведению чрескожной вертебропластики являлось наличие у пациента болевого синдрома, рентгенологическая угроза патологического перелома или реализовавшийся патологический перелом, вызванный литическим поражением позвоночника.

Наличие рентгенологических признаков компрессии спинного мозга или нервных корешков мягкотканым компонентом опухоли рассматривается в качестве относительного противопоказания к выполнению ВП. Однако при отдельных высокочувствительных к ЛТ и ХТ опухолях ВП выполняли в тех случаях, когда ожидался хороший клинический эффект хирургической манипуляции.

Относительным противопоказанием к ВП вертебропластики считается патологический перелом со снижением высоты тела на 50%. Выполнение ВП таким пациентам сопряжено с рядом сложностей процедуры введения иглы, а также невозможностью восстановления уже реализовавшейся кифотической деформации на фоне патологического перелома.

Высокий риск попадания костного цемента в позвоночный канал с развитием компрессии нервных структур наблюдается у пациентов с разрушенной задней стенкой тела позвонка, что также являлось относительным противопоказанием для выполнения чрескожной вертебропластики. Однако в ряде случаев у данной категории пациентов выполняли ВП с развитием положительной динамики, которая проявлялась снижением выраженности болевого синдрома. Особенностью проведения ВП у пациентов с разрушенной задней стенкой позвонков является установка иглы в передние отделы тела позвонка и ограничение объема вводимого костного цемента. Осложнений ВП у всех пациентов, которым выполнялось такое вмешательство, не наблюдалось.

Декомпрессивная ламинэктомия была выполнена 30 пациентам (21,8%) с клинической или рентгенологической компрессией спинного мозга с целью освобождения спинного мозга от компрессии опухолевым компонентом или костным отломком.

Показанием к хирургическому лечению на позвоночнике в объеме декомпрессивной ламинэктомии рассматривается развитие таких осложнений метастатического поражения позвоночника, как патологический перелом с компрессией спинного мозга (абсолютное показание), нестабильность позвоночника, нарастающий неврологический дефицит, отрицательная динамика клинических проявлений на фоне лучевой терапии.

Корпорэктомия была выполнена комбинированным доступом с замещением дефекта эндопротезом тела позвонка в сочетании с задней транспедикулярной стабилизацией у 5 пациентов с солитарными метастазами в позвоночнике с ожидаемой продолжительностью жизни более 12 месяцев согласно использованным шкалам оценки.

Радикальные оперативные вмешательства были выполнены у 6 (11,1%) пациентов в группе «открытых» хирургических вмешательств (n=54). Из них 5 из 6 (83,3%) пациентам осуществлялась корпорэктомия с комбинированной стабилизацией, одному (16,6%) пациенту была выполнена резекция тела позвонка без стабилизации. Медиана выживаемости в этой группе пациентов составила 53,6 месяцев.

37 пациентам (27,0%) из группы хирургического лечения (n=137) была выполнена задняя транспедикулярная стабилизация оперированного сегмента. При этом установка транспедикулярных винтов при стабилизации позвоночника осуществлялась под рентгенологическим контролем с использованием электронно-оптического преобразователя Siemens у 7 из 37 (18,9%) пациентов, навигационной системы Brainlab Spine - у 20 (54,1 %) пациентов с использованием Mazor Renaissance-системы для робот-ассистированных операций на позвоночнике у 10 (27,0%) пациентов.

Распределение по отделам позвоночника, на которых проведено хирургическое лечение, было следующим: шейный отдел - у 5 пациентов (3,7%), верхний грудной отдел оперирован у 17 пациентов (12,4%), нижний грудной отдел - у 45 пациентов (32,8%) и пояснично-крестцовый отдел был оперирован - у 70 пациентов (51,1%).

Паллиативная лучевая терапия проводилась 134 пациентам. При этом в 78 из 134 случаев (58,2%) ЛТ осуществлялось как самостоятельное локальное лечение, а у 56 больных (41,8%) - в сочетании с хирургическим лечением на позвоночнике в качестве пред/послеоперационного лечения. Значение суммарной очаговой дозы (СОД) характеризовалось разбросом от 6 до 30 Гр, средняя СОД составила 24 Гр.

Осложнения после лучевой терапии зафиксированы в 5 случаях (3,8%), преимущественно на нижнегрудном отделе позвоночника, эти осложнения были представлены лучевым эзофагитом.

В группе хирургического лечения (n=137) осложнения были отмечены у 17 пациентов (12,4%). Все осложнения возникли у пациентов, которым проводился «открытый» тип хирургического лечения на позвоночнике, в группе пациентов, которым выполнялась вертебропластика, осложнений отмечено не было.

Всем пациентам после завершения локального лечения было рекомендовано проведение системного лечения в зависимости от результатов планового гистологического заключения. В послеоперационном периоде пациенты проходили плановые контрольные обследования согласно общим онкологическим рекомендациям, их состояние оценивалось в динамике.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартного пакета STATISTICA 5.11. Оценка значимости прогноза по шкале Tokuhashi, Bauer, Tomita и фактического срока жизни больных с метастазами в позвоночнике проводилась при помощи четырехпольной таблицы сопряженности. Количественную оценку эффективности использования этих шкал для оценки фактического срока жизни данной категории больных проводили путем расчета показателей чувствительности, специфичности и точности и метода по общепринятым формулам.

Отдаленные результаты лечения и выживаемость пациентов были оценены по методу Kaplan – Meier по следующим показателям: общая выживаемость – период от момента диагностики и начала лечения ЗНО до летального исхода от любых причин; выживаемость с момента диагностики костного поражения – период с момента проведения локального лечения от момента диагностики костного поражения до летального исхода от любых причин.

Определение статистической значимости различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах парных сравнений. При этом использовали тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках.

Для оценки различий значений количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок (после проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Одно- и многофакторный анализ факторов, влияющих на прогноз заболевания, проводили методом логистической регрессии с бинарной зависимой переменной. Логистический регрессионный анализ осуществляли путем пошагового отбора в модель статистически значимых факторов с заданным порогом значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика выживаемости больных с метастазами в позвоночник

Установлено, что годовая выживаемость пациентов с метастазами в позвоночник в общей выборке была на уровне 68,7 %, через 3 года значение этого показателя составило 30,5 %, 5-летняя общая выживаемость пациентов составила 12,0% (рисунок 1).

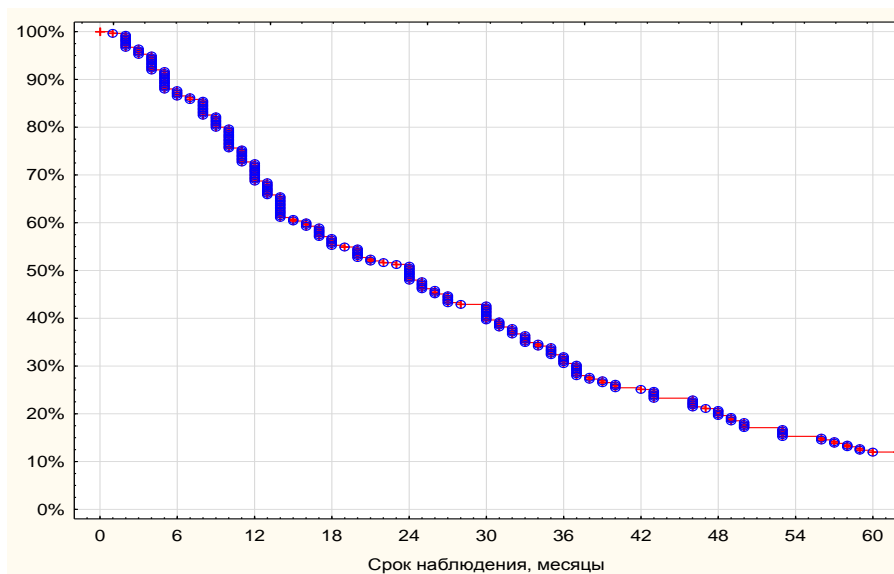


Рисунок 1 — Динамика общей выживаемости в общей выборке больных с метастазами в позвоночник (n=275)

Уровни 1-3-5 -летней общей выживаемости больных раком легких были ниже соответствующих значений во всей выборке, а показатели общей выживаемости больных опухолями репродуктивной системы, напротив - выше. При оценке выживаемости больных с метастазами в позвоночник от момента диагностики костного осложнения картина была иной: выше были значения этого показателя для выборки пациентов с раком легких, чем больных опухолями репродуктивной системы.

Анализ общей выживаемости больных раком легких в зависимости от характеристик опухоли показал наличие значимых отличий этого показателя в группах пациентов ($p < 0,0001$ для множественных сравнений) (рисунок 2). При этом попарные межгрупповые сравнения с применением F-критерия Кокса выявили наличие ряда статистически значимых различий в группах пациентов с аденокарциномой без мутаций и с наличием мутаций для аденокарциномы EGFR+ и ALK+, соответственно $F=2,084$ ($p=0,021$) и $F=1,809$ ($p=0,047$).

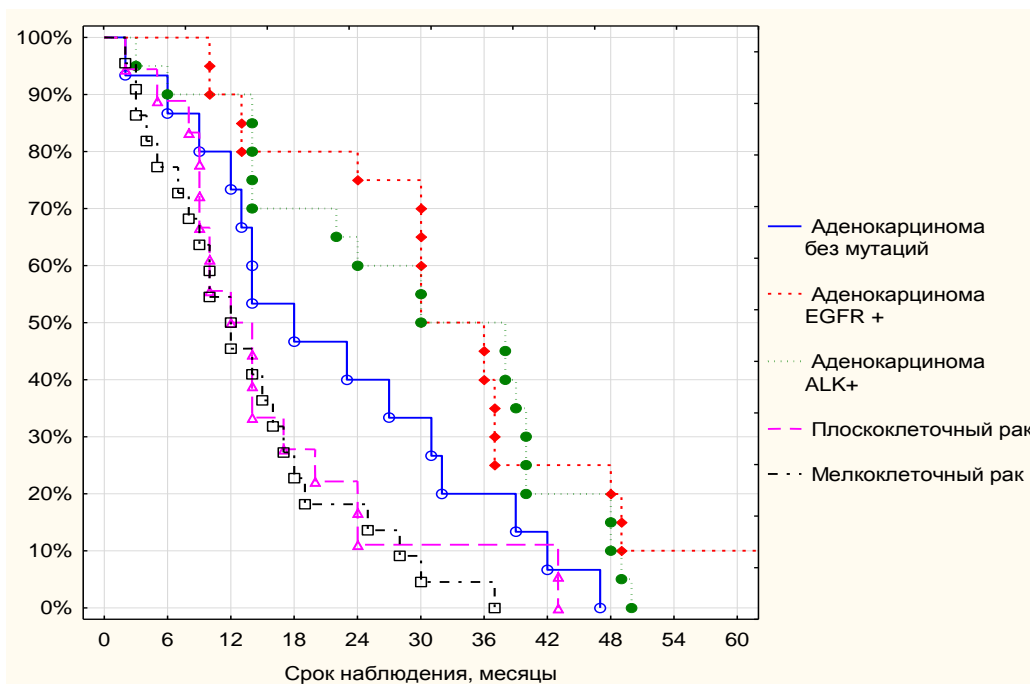


Рисунок 2 — Динамика общей выживаемости пациентов с опухолями легких с метастазами в позвоночник в зависимости от морфологии и генетических вариантов опухоли (n=100)

Уровни общей выживаемости в группах аденокарциномы без мутаций, мелкоклеточного и плоскоклеточного рака значимо не различались. В последних группах больных сроки общей выживаемости были минимальными, уровни этого показателя были значимо ниже, чем в группах аденокарцином с мутациями, соответственно $F=1,939$ ($p=0,022$), $F=2,978$ ($p=0,001$).

Аналогичные различия были установлены и при оценке сроков выживаемости от момента диагностики костного осложнения в зависимости от морфологических и молекулярных характеристик опухоли ($p=0,0002$).

Проведенный анализ показал, что максимальные значения показателей выживаемости характерны для аденокарциномы EGFR+ и ALK+, при этом уровни выживаемости больных с аденокарциномой без мутаций были статистически достоверно ниже, чем при опухолях с наличием вышеуказанных мутаций. Минимальная выживаемость характерна для пациентов с мелкоклеточным и плоскоклеточным раком.

При оценке динамики выживаемости от локального лечения у пациентов со злокачественной меланомой были выявлены значимые различия в зависимости от генетического варианта опухоли и проводимого системного лечения. Так, у пациентов с метастазами меланомы без активирующих мутаций и получавших ХТ или иммунотерапию интерфероном годовая выживаемость после операции составила 12,5%, тогда как при BRAF-позитивной меланоме и у пациентов, получавших современную иммунотерапию препаратами anti-PD1 (пемпролизумаб и кейтруда), рубеж годичной выживаемости перешли 50% пациентов.

Полугодовая заболеваемость в группе пациентов с BRAF-мутацией составила 33,3 %, в то время как в группе больных с отсутствием этих мутаций выживших не было. Двухгодичная выживаемость в группе больных BRAF-позитивной меланомой была на уровне 16,7 %, 2,5 -летняя - 9,3 %, через 3 года в этой группе выживших пациентов не было. Сравнение кумулятивной выживаемости показало, что значение этого показателя для группы больных с BRAF-позитивной меланомой было достоверно выше (F-критерий Кокса = 3,275; $p = 0,009$).

Сравнительная оценка показателей выживаемости в зависимости от варианта проведенного лечения показала отсутствие значимых межгрупповых различий (рисунок 3). Однако, различия на уровне, близком к статистической значимости, были выявлены между группами 1 (без лечения) и 4 (комбинированное лечение) - значение критерия Кокса составило $F=1,347$ ($p=0,055$), то есть выживаемость больных с метастазами в позвоночник была выше при проведении комбинированного лечения, чем у тех пациентов, которым локальное лечение не проводилось. Анализ показателей общей выживаемости больных раком легкого в зависимости от использованного метода

лечения, не выявил значимых различий в группах пациентов при проведении парных межгрупповых сравнений с применением F-критерия Кокса.

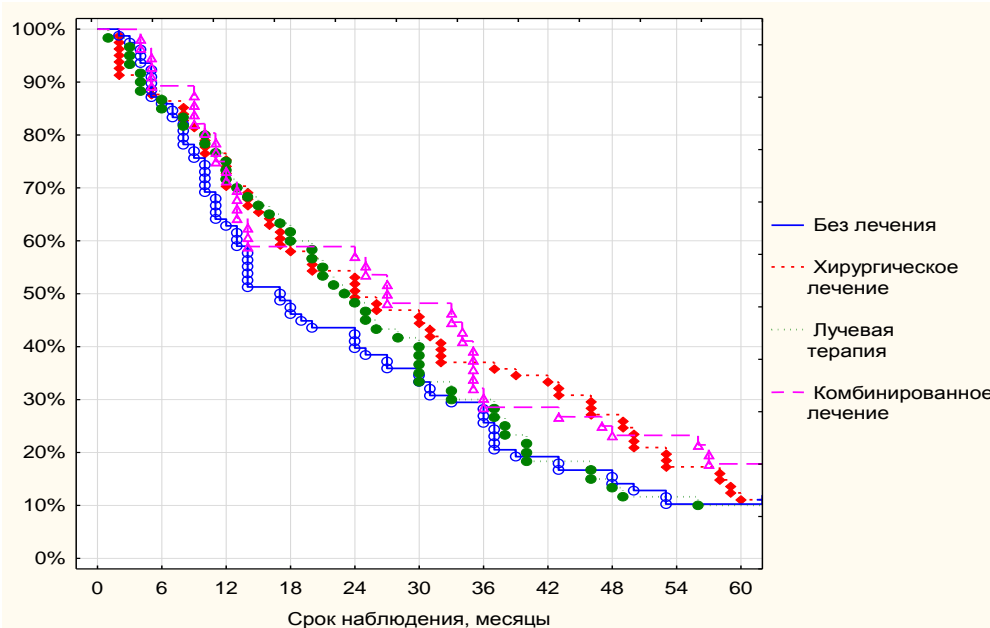


Рисунок 3 — Динамика общей выживаемости больных с метастазами в позвоночник в зависимости от использованного варианта лечения (вся выборка n=275)

В то же время общая выживаемость больных с раком тела и шейки матки была существенно выше при проведении комбинированного лечения, чем в группах пациентов, в которых были использованы иные варианты лечения.

Результаты оценки общей выживаемости и выживаемости от момента диагностики костного осложнения у больных с метастазами в позвоночник в зависимости от первичной опухоли свидетельствовали о существенных различиях этих показателей в группах пациентов. Максимальные значения медианы общей выживаемости были характерны для опухолей толстой кишки, тела матки, шейки матки и меланомы. Минимальными был уровни данного показателя в группах пациентов с опухолями поджелудочной железы, печени и желудка.

Сравнение медиан безметастатического интервала показало, что наибольшие значения этого показателя были характерны для опухолей мочевого пузыря и/или мочеточников, опухолях толстой кишки, меланомы, така тела матки (таблица 5). Минимальными был уровни этого параметра у больных с опухолями легкого, поджелудочной железы, печени и желудка.

Таблица 5 — Безметастатический интервал и срок от гистологического диагноза до метастазирования в кости в зависимости от первичной опухоли

Первичная опухоль	Безметастатический интервал		Время от постановки диагноза ЗНО (гистологически) до метастазирования в кости	
	Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅]	n	Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅]	n
Опухоли тела матки	21,0 [9,0-36,0]	21	38,0 [10,0-40,0]	21
Опухоли шейки матки	13,0 [0-21,0]	25	18,0 [2,0-57,0]	25
Опухоли легкого	0 [0]	100	0 [0-6,0]	100
Опухоли желудка	0 [0-4,0]	20	0 [0-9,0]	20
Опухоли головы и шеи	6,0 [4,0-19,0]	13	6,0 [5,0-20,0]	13
Опухоли печени	0 [0-4,0]	15	0 [0-4,0]	15
Опухоли толстой кишки	28,0 [11,5-70,5]	20	36,0 [21,0-72,5]	20
Меланома	20,5 [10,5-50,0]	20	29,5 [11,0-51,0]	20
Опухоли мочевого пузыря и/или мочеточников	33,0 [18,0-48,0]	6	33,0 [18,0-48,0]	6
Опухоли поджелудочной железы	0 [0-10,0]	10	0 [0-14,0]	7
Саркома кости или мягких тканей	7,0 [0-7,0]	5	11,0 [0-11,0]	5

Оценка показателя времени от постановки диагноза злокачественного новообразования до метастазирования в кости показала, что максимальным был этот срок в группах больных с опухолями тела матки, толстой кишки, мочевого пузыря и/или мочеточников, меланомой. Наименьшие уровни этого показателя были характерны для пациентов с опухолями легкого, желудка, поджелудочной железы и печени.

Анализ частоты осложнений у больных с метастазами в позвоночник, которым проводилось хирургическое лечение, показал, что в группе пациентов, которым проводилось только хирургическое лечение, было 2 случая осложнений (2,6 %), тогда как в группе комбинированного лечения наблюдалось 6 осложнений, то есть их частота была выше и составила 10,7 %, хотя значимых отличий выявлено не было.

Анализ частоты развития осложнений в зависимости от вида комбинированного лечения показал, что в подгруппе из 10 пациентов, которым проводилась предоперационная ЛТ, было отмечено 2 осложнения (20,0 %). В то же время в подгруппе 46 больных, которым была выполнена послеоперационная ЛТ, частота осложнений была ниже - 8,7 % (4 случая).

Оценка динамики показателя шкалы визуально-аналоговой оценки боли (VAS) пациентами показала, что после проведенного лечения значение этого показателя достоверно снизилось ($p < 0,05$ по критерию Вилкоксона) относительно исходного уровня (в 1,9-2,1 раза).

Анализ изменений параметра шкалы Watkins после лечения также свидетельствовал о том, что после выполненного лечения значение показателя Watkins было значимо ниже ($p < 0,05$ по критерию Вилкоксона) соответствующих исходных уровней, после проведения локального лечения наблюдалось снижение показателя данной шкалы в 2,1 раза.

Оценка динамики показателей, характеризующих функциональный статус по шкале ECOG, показала, что уровни этого показателя несколько снизилось (в 1,22-1,25 раза), при этом значимых отличий от исходного уровня отмечено не было (рисунок 4).

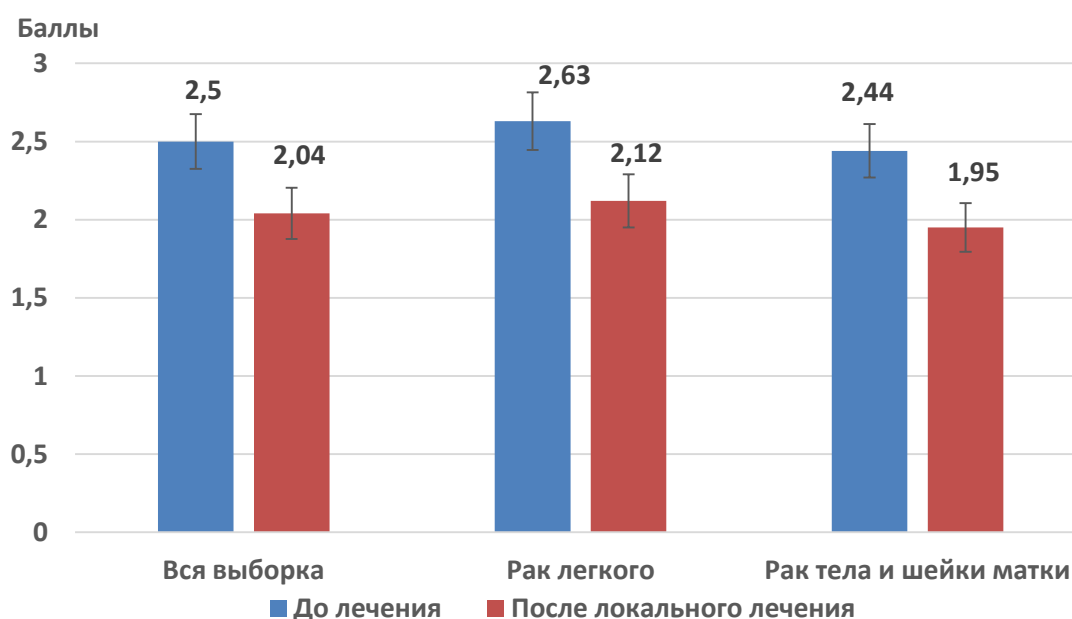


Рисунок 4 — Динамика показателя оценки функционального статуса больных по шкале ECOG ($M \pm m$)

Изучение динамики показателя шкалы Карновского показало его увеличение у пациентов с метастазами в позвоночник после локального лечения в 1,21-1,22 раза. Так, если до лечения значение этого показателя составило $46,4 \pm 5,2$ % (медиана 47,0 [40,0; 52,0]) во всей выборке, в группе пациентов с раком легкого - $42,1 \pm 6,3$ % (43,0 [39,0; 50,0]), с раком репродуктивных органов - $48,9 \pm 6,5$ % (49,0 [42,0; 54,0]) (рисунок 3.19). После лечения значение этого показателя достоверно возросло ($p < 0,05$ по критерию Вилкоксона) относительно исходного уровня как в общей выборке - до $63,5 \pm 7,0$ % (65,0 [56,0; 72,0]) , так и в выборках с раком легкого и раком шейки и тела матки, составив соответственно $57,8 \pm 7,2$ % (59,0 [51,0; 66,0]) и $67,5 \pm 6,4$ % (67,0 [56,0; 73,0]) .

Оценка выраженности болевого синдрома в зависимости от использованного метода лечения показала, что у больных, в лечении которых была применена только ЛТ, снижение среднего уровня оценки по VAS было наименее выраженным, максимальное снижение показателя было отмечено при использовании комбинированного лечения. Затем, через 3 и 6 месяцев в группе пациентов, получавших ЛТ, значение данного показателя возросло и было значимо оценки боли в группах больных, которым проводилось хирургическое и комбинированное лечение.

Результаты изучения эффективности шкал прогноза исхода у больных с метастазами в позвоночник свидетельствовали о том, что с увеличением показателей шкал Takuhashi и Baug медианы показателей выживаемости возрастали у больных со всеми видами злокачественных опухолей возрастают. При оценке по шкале Tomita было установлено, что с увеличением значения шкалы уровни выживаемости пациентов с метастазами в позвоночник снижались.

В таблице 6 приведены диагностические характеристики использования прогностических шкал.

Таблица 6 — Диагностические характеристики применения прогностических шкал (%)

Показатели	Шкала Takuhashi	Шкала Tomita	Шкала Bauer
Чувствительность, %	53,2	55,1	74,5
Специфичность, %	60,8	47,8	76,2
Прогностическая ценность положительного результата, %	51,3	49,0	69,4
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	54,1	51,3	65,3

Полученные данные свидетельствуют о том, что для шкал Tokuhashi и Tomita характерна неудовлетворительная прогностическая ценность, в то время как шкала Bauer является относительно эффективной при использовании в оценке рассматриваемой категории пациентов, хотя прогностическая ценность ее применения не превышает 80 %.

Результаты поиска факторов прогноза исхода у больных с метастазами в позвоночник. Для определения наличия количественной характеристики выраженности связи между исходом (выживаемостью после хирургического лечения), с одной стороны, и клиническими характеристиками и анамнезом пациента, с другой, был

выполнен многомерный регрессионный анализ, результаты которого позволили квалифицировать некоторые выявленные факторы в качестве «факторов, влияющих на прогноз заболевания», другие – в качестве «факторов, влияющих на эффективность лечения».

При этом в качестве такого рода факторов рассматривали как количественные (количество зон поражения), так и качественные признаки (например, гистологический вариант опухоли), оценку которых производили по системе 1 – «есть», 0 – «нет». В качестве критериев прогноза заболевания и эффективности лечения использовали показатели выживаемости больных, включенных в исследование. Наиболее значимыми для прогноза являются такие факторы, как гистологический вариант опухоли (ОШ=5,87; ДИ 2,73 – 7,16; $p=0,014$) и молекулярно-генетические особенности опухоли, то есть наличие различных мутаций, при которых эффективным является ряд таргетных препаратов (ОШ=4,63; ДИ 1,92 – 6,32; $p=0,022$).

Далее по степени влияния идут такие факторы, как количество зон поражения (ОШ=4,14; ДИ 2,23 – 7,18; $p=0,023$) и степень распространенности опухолевого процесса, то есть множественность метастатического поражения и наличие метастазов в висцеральные зоны (ОШ=3,84; ДИ 1,65 – 5,21; $p=0,013$).

В меньшей степени оказывают на прогноз заболевания (но тем не менее являются значимыми для данной категории больных) такие характеристики, как: функциональное состояние пациента (ОШ=3,11; ДИ 1,13 – 5,21; $p=0,008$) и химиотерапевтический анамнез: количество курсов ПХТ, проведенных до развития костного осложнения (ОШ=2,90; ДИ 1,67 – 5,05; $p=0,032$).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что необходимо учитывать эти факторы при выработке тактики лечения и при дальнейшем наблюдении больных с метастазами в позвоночник.

Все факторы, которые были определены, как значимые для прогноза у больных с метастазами в позвоночник, разделяли с учетом их влияния на прогноз на 2 группы:

- 1 группа: факторы, ассоциированные с увеличением медианы выживаемости;
- 2 группа: факторы, ассоциированные с уменьшением медианы выживаемости.

К группе 1 были отнесены:

- такие характеристики первичного очага опухоли и вариант его гистологического строения, как: аденокарцинома легкого, рак толстой кишки;

- наличие мутаций - EGFR+/ALK + аденокарциномы легкого, BRAF+ меланома; Her 2/neu;

- количество зон метастазирования - 1 или 2 зоны метастазирования;
- степень диссеминации опухоли - единичные метастазы (менее 4х);
- общее состояние пациента - уровень оценки по шкале Карновского 70% и выше;
- лекарственный анамнез - отсутствие или одна линия ХТ по поводу прогрессирующего заболевания до развития костного осложнения.

Ко второй группе факторов относятся:

- такие варианты первичного очага (гистологический тип), как: плоскоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак желудка, рак печени, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак тела матки, рак мочевого пузыря, меланома, метастазы сарком костей и мягких тканей;

- количество зон метастазирования - наличие 3 и более зон метастазирования;
- степень диссеминации опухоли - множественные метастазы (более 4);
- общее состояние пациента - уровень оценки по шкале Карновского 60% и ниже;
- особенности лекарственного анамнеза - 2 и более линии ХТ по поводу прогрессирующего заболевания до развития костного осложнения.

ВЫВОДЫ

1. Локальное лечение метастатического поражения позвоночника у больных неблагоприятного онкологического прогноза значительно уменьшает выраженность болевого синдрома и улучшает показатели общего состояния пациентов, при этом хирургическое лечение метастазов в позвоночник в комбинации с послеоперационной лучевой терапией у данной категории больных сопровождается статистически значимо лучшими непосредственными и отдаленными функциональными результатами по сравнению с лучевой терапией в монорежиме, за исключением радиочувствительных опухолей (плоскоклеточный и мелкоклеточный рак легкого), функциональные результаты лечения которых сопоставимы с хирургическим лечением.

2. Объем локального лечения метастатического поражения позвоночника не влияет на продолжительность жизни: медианы выживаемости в группах малоинвазивного и открытого хирургического лечения, а также лучевой терапии, статистически значимо не различаются.

3. Частота осложнений лечения больных с метастазами в позвоночник при выполнении только хирургического лечения составляет 2,6 %, при комбинированном лечении – 10,7 %. Частота осложнений достоверно больше при проведении предоперационной лучевой терапии по сравнению с использованием послеоперационной лучевой терапии (20,0 % и 8,7 %, соответственно, $p < 0,05$).

4. Прогностическая значимость шкал Tokhashi и Tomita у больных с метастазами в позвоночник является недостаточной, в то время как прогностическая ценность шкалы Baueg оказалась относительно удовлетворительной у данной категории пациентов.

5. Факторами благоприятного прогноза, определяющими большую медиану общей выживаемости при проведении хирургического лечения у больных с метастазами в позвоночник, являются: аденокарцинома легкого и рак толстой кишки в качестве варианта первичного очага опухоли и ее гистологического строения; наличие мутаций EGFR или ALK при аденокарциноме легкого, BRAF при меланоме, Her 2/neu при аденокарциноме желудка; не более 2 зон метастазирования и менее 4х метастатических очагов; общее состояние больного по шкале Карновского не менее 70%; не более одной линии системной терапии по поводу распространенного заболевания до развития костного осложнения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с метастазами в позвоночник группы неблагоприятного прогноза показано выполнение малоинвазивных хирургических вмешательств, пациентам группы условно благоприятного онкологического прогноза показано выполнение открытых хирургических вмешательств.

2. Показания к хирургическому лечению больных с метастазами в позвоночник следует определять с учетом неврологического и ортопедического статуса, а также общего состояния пациента. Объем хирургического лечения определяется ожидаемой продолжительностью жизни.

3. Пациентам с метастатическим поражением позвоночника неблагоприятного онкологического прогноза показано проведение хирургического лечения при ожидаемой продолжительности жизни не менее 3-4 месяцев.

4. Хирургическое лечение на позвоночнике не влияет на выживаемость пациентов с метастазами в позвоночник, следовательно его объем должен быть минимально необходимым.

5. При определении объема локального лечения у больных с метастазами в позвоночник следует оценивать ожидаемую продолжительность жизни пациента с помощью алгоритма, учитывающего наличие определенных в работе факторов прогноза.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ В
ЖУРНАЛАХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ПЕРЕЧНЕМ ВАК
ПРИ МИНОБРНАУКИ РОССИИ**

1. Кулага А.В. Факторы прогноза при метастатическом поражении позвоночника /Кулага А.В., Мусаев Э.Р., Валиев А.К., Борзов К.А., Кабардаев Р.М., Алиев М.Д. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2018. — №3. — С. 14 – 28

2. Борзов К.А. Выбор тактики хирургического лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике / Борзов К.А., Валиев А.К., Мусаев Э.Р., Кулага А.В. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2018. — №2. — С. 10 – 18

3. Мусаев, Э.Р. Функциональные и отдаленные результаты локального лечения метастазов рака молочной железы в позвоночнике /Э.Р. Мусаев, А.М. Степанова, С.Л. Гуторов, А.К. Валиев, К.А. Борзов, А.В. Кулага, А.С. Неред, М.Д. Алиев. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2015. — №3. — С. 12 – 18

4. 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