

ВАЛИЕВ АСЛАН КАМРАДДИНОВИЧ

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Алиев Мамед Багир Джавад Оглы

Официальные оппоненты:

Титов Константин Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии и рентгенорадиологии им. академика В.П. Харченко Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Рябых Сергей Олегович, доктор медицинских наук, заместитель директора по проектам, образованию и коммуникации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мушкин Александр Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель клиники детской хирургии и ортопедии федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «19» мая 2022 года в 13-00 часов на заседании ученого совета 21.1.032.01 (Д001.017.01) созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе д. 24 и на сайте www.ronc.ru

Автореферат разослан «.....».....2022 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
Доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

В настоящее время метастатическое поражение позвоночника является актуальной проблемой онкологии. Благодаря появлению новых противоопухолевых препаратов и внедрению в хирургическую практику расширенных оперативных вмешательств, значительно увеличилась продолжительность жизни онкологических больных. Многие стали доживать до диссеминации опухоли в позвоночник.

Эффективность комбинированного подхода в лечении этой категории больных была невысокой, около 35%, при этом у 25% пациентов наблюдалось усугубление неврологического дефицита [35]. К началу 2000-х годов эффективность хирургического лечения метастазов в позвоночник постепенно достигла уже 85%, а лучевой терапии – 64% [76].

Одновременно с ростом хирургической активности и накоплением клинического материала появилась потребность в оценке ожидаемой продолжительности жизни больных для определения адекватного объема лечения метастазов в позвоночник. Поиски оптимального решения этой проблемы привели к созданию первых прогностических шкал, которые по замыслу авторов должны ответить на вопрос, кого и в каком объеме нужно оперировать в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни. Наиболее широкое применение получили прогностические шкалы Tomita, Tokuhashi и Bayer. Однако в настоящее время большинство существующих прогностических шкал можно считать недостоверными для определения ожидаемой продолжительности жизни, так как они не учитывают разновидности отдельных нозологических форм опухоли.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России хирургическое лечение метастазов в позвоночник проводится пациентам с 1997 года. За 20 летний период с 1997 года по 2017 год выполнено 946 операций в различных объемах. Для анализа были отобраны 460 пациентов с метастатическим поражением позвоночника, у которых полностью был оценен катамнез заболевания и на основании анализа которых была создана универсальная прогностическая шкала для оценки ожидаемой продолжительности жизни больных с метастатическим поражением позвоночника.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Методология и методы исследования

В исследование включены больные, проходившие обследование и лечение по поводу метастатического поражения позвоночника в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января 1997 г. по декабрь 2017 г. Для исследования было отобрано 460 пациентов с полным катамнезом и различными нозологическими формами опухоли: 278 женщин (60,4%) и 182 (39,6%) мужчины.

У большинства (68,2%) был рак молочной железы (29,5%), легкого (20%) и почки (18,7%). Все пациенты прошли комплексное обследование и лечение по разработанному в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России алгоритму.

Из 460 пациентов 358 (77,9%) проведено хирургическое лечение, 66 (14,3%) – лучевая терапия, 36 (7,8%) – химиотерапия. Хирургическое лечение пациентов с метастазами в позвоночник проводили для декомпрессии невралных структур и стабилизации пораженного позвоночно-двигательного сегмента. По показаниям выполняли либо декомпрессивные, либо декомпрессивно-стабилизирующие операции. Симптоматическое хирургическое лечение в данном исследовании включало чрескожную вертебропластику. Лучевую терапию проводили пациентам с радиочувствительными опухолями для купирования болевого синдрома при незначительных болях в пораженном метастазом позвоночном сегменте без признаков его механической нестабильности и длительно существующей нижней параплегии с болевым синдромом.

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

Все данные исследования формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц MS EXCEL, входящих в состав пакета MICROSOFT OFFICE. Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Для обработки результатов исследований использовали методы параметрической и непараметрической статистики и стандартные встроенные функции статистической обработки. Нормально распределенные количественные величины описывали с использованием средних математических значений и стандартного отклонения от среднего значения. Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывали с помощью медианы и оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Сравнение независимых показателей проводили по критерию Манна-Уитни. Для сравнения трех или более выборок использовали критерий Краскела-Уоллиса, который проверяет нулевые гипотезы, согласно которым различные выборки были взяты из одного и того же распределения или из распределений с одинаковыми медианами. Достоверность различий качественных показателей между группами определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для обработки таблиц сопряженности KxL использовали χ^2 -критерий Брандта-Снедекора. Отдаленные результаты лечения и выживаемость пациентов оценивали по методу кумулятивной выживаемости Kaplan – Meier с использованием встроенной надстройки «Анализ выживаемости» пакета STATISTICA 10.0. Отдаленные результаты лечения больных, включенных в исследование, были оценены по следующим показателям:

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

Прогностическую значимость признаков в отношении общей выживаемости и выживаемости без признаков отдаленных метастазов оценивали с помощью обобщенного

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

Научная новизна

1. На базе большого клинического материала впервые создана электронная универсальная прогностическая шкала оценки ожидаемой продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник. Общая точность ее прогнозов составляет 86,5% и более чем 1,3 раза превышает аналогичный показатель шкал Tomita (62,7%) и Bauer (58,9%) и в 1,2 раза – шкалы Tokuhashi (71,5%).
2. В разработанную в данном исследовании шкалу впервые введены следующие предикторы:
 - новый общий прогностический фактор «вариант выявления заболевания»,
 - специфические прогностические факторы продолжительности жизни больных раком молочной железы, раком почки и раком легкого, отражающие особенности данных нозологических форм опухоли.
3. В зависимости от ожидаемой продолжительности жизни пациентов, оцененной по универсальной прогностической шкале, созданной в результате данного исследования, определен объем хирургического лечения и конкретизированы показания к его проведению.
4. На основании анализа большого клинического материала и многолетнего клинического опыта лечения разработан алгоритм тактики ведения больных с метастазами в позвоночник, включающий рациональный план персонализированного обследования с использованием современного диагностического оборудования и выбор объема хирургического лечения метастазов в позвоночник в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни больных.

Теоретическая и практическая значимость.

1. В результате сравнительного исследования большого клинического материала получены новые сведения об эффективности хирургического лечения метастазов в позвоночник.
2. Проведен анализ и сравнение эффективности распространенных в клинической практике шкал прогноза продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник.

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

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

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

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

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

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

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

Личный вклад

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, касающейся проблемы комбинированного лечения и определения прогноза жизни больных с метастатическим поражением позвоночника. Разработан дизайн исследования и регистр данных. Автором выполнены хирургические вмешательства различного объема и локализаций в позвоночнике. Определены группы и предикторы прогноза, как универсальные (не связанные с нозологической формой опухоли), так и индивидуализированные (для каждой нозологической формы опухоли). Проведен анализ результатов проведенного комбинированного лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника.

Выполнена статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов, оформление диссертации.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки»).

Положения выносимые на защиту

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

2. Разработанная в данном исследовании электронная универсальная прогностическая шкала является современным и эффективным инструментом персонифицированной оценки ожидаемой продолжительности жизни больного с метастазами в позвоночник

по прогностическим факторам, отражающим онкологический статус и клиническое состояние пациента. Общая точность прогнозов составляет 86,5%.

3. Использование разработанной в данном исследовании прогностической шкалы позволяет определить объем хирургического лечения метастазов в позвоночник в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни пациента.

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

Внедрение результатов исследования

Разработанная универсальная прогностическая шкала для больных с метастатическим поражением позвоночника апробирована и внедрена в клиническую практику и в настоящий момент активно применяется в отделе общей онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях: III международный онкологический форум (Санкт-Петербург, 23—25 июня 2017г.); Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Вреденовские чтения» (Санкт Петербург, 21-23 сентября 2017г.); Российский онкологический конгресс 2017 (Москва, 14—16 ноября 2017г.); V Всероссийская научно-практическая конференция «Приоровские чтения (опухоль костей). Конференция молодых ученых» (Москва,

7-8 декабря 2017г.); XI всероссийский съезд травматологов-ортопедов (Санкт-Петербург, 11-13 апреля 2018г.); XVII Ассамблея «Здоровье Москвы 2018» (Москва, 05 – 06 декабря 2018г.); Российский онкологический конгресс (Москва 12—14 ноября 2019г.); Третий международный форум онкологии и радиологии (Москва, 19—24 сентября 2020г.); Конференция «Мультидисциплинарный подход к лечению метастазов в кости» (Москва 20—21 мая 2021г.); 18th, Annual Meeting of the musculo-skeletal oncology society, 31th, Annual Meeting of the musculo-skeletal oncology society, 19th EMSOS Nurse and Allied Professions Group Meeting (Амстердам, Нидерланды, 9—11 мая 2018г.); 32th, Annual Meeting of the musculo-skeletal oncology society, 20th EMSOS Nurse and Allied Professions Group Meeting (Грац, Австрия, 3-4декабря 2021г.).

Апробация

Апробация диссертации состоялась 4 декабря 2020 г на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии, онкологического отделения хирургических методов лечения №14 (онкоортопедии) отдела общей онкологии, онкологического отделения хирургических методов лечения №9 (вертебральной онкологии) отдела общей онкологии, микробиологической лаборатории научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, рентгенологического отделения научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделения хирургических методов лечения №3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе – 22 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, получено свидетельство о государственной регистрации программы – 1.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 235 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных обозначений и списка литературы. Работа иллюстрирована 85 таблицами и 39 рисунками. Список литературы представлен 163 источниками (4 — отечественными; 159 — зарубежными).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Согласно целям и задачам в объем исследования включено 460 больных, проходивших обследование и лечение по поводу метастатического поражения позвоночника в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина МЗ РФ в период с января 1997 г. по декабрь 2017 г.: 278 женщин (60,4%) и 182 (39,6%) мужчины.

Средний возраст всех пациентов составил 57 ± 23 лет и варьировал от 23 до 82 лет; средний возраст мужчин и женщин был практически аналогичным, соответственно $56,7 \pm 24$ лет (от 40 до 82 лет) и $57,7 \pm 22$ лет (от 23 и до 77 лет). Распределение больных в зависимости от нозологической формы первичной опухоли представлено в таблице 1 в порядке снижения частоты встречаемости. У большинства (68,2%) был рак молочной железы (29,5%), легкого (20%) и почки (18,7%).

Таблица 1 - Распределение пациентов в зависимости от нозологической формы первичной опухоли (n=460).

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

Все пациенты прошли комплексное обследование и лечение по разработанному в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина алгоритму, представленному на рисунке 1. При подозрении на метастазы в позвоночник в обязательном порядке проводили сбор анамнеза, клинический осмотр с оценкой интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS и Watkins, соматического

статуса с определением индекса Karnofsky, ортопедического статуса, неврологического статуса с оценкой по шкале Frankel.

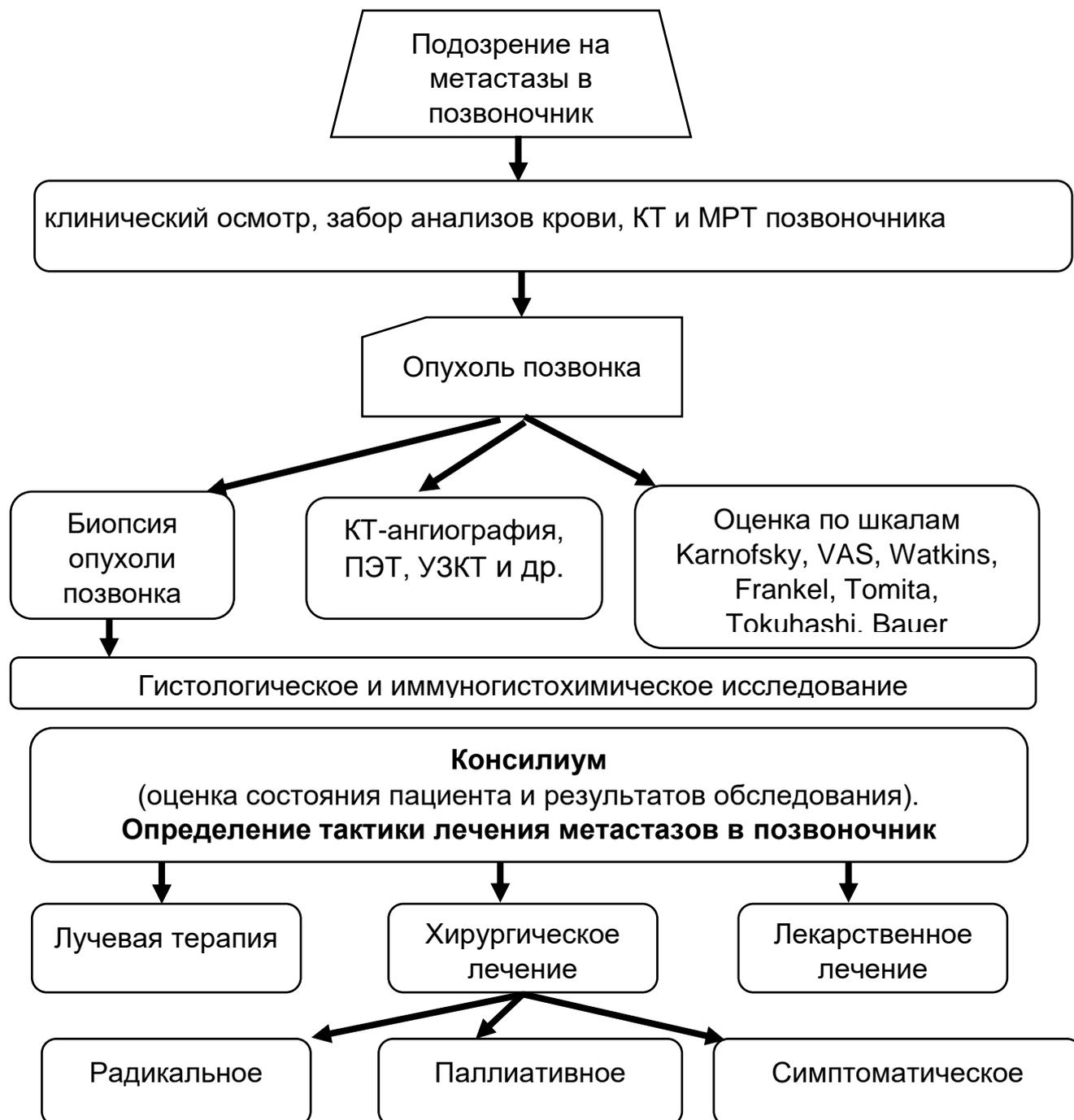


Рисунок 1 - Алгоритм обследования пациентов с метастатическим поражением позвоночника

В работе многопрофильного консилиума принимали участие хирург-онколог, вертебролог, химиотерапевт, лучевой терапевт и при необходимости невролог. Для каждого пациента составляли индивидуальный план лечения, опираясь на данные анамнеза, общий,

ортопедический и неврологический статусы, результаты лабораторных и инструментальных обследований. Дополнительно на этапе подготовки к консилиуму у всех больных оценивали ожидаемую продолжительность жизни по наиболее распространенным прогностическим шкалам Tomita, Tokuhashi и Bauer.

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

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

Основные варианты проведенного хирургического лечения представлены на рисунке 2. Во всех случаях подход был персонализированным с учетом рекомендации международной группы по изучению опухолей позвоночника (Global Spinal Tumor Study Group).

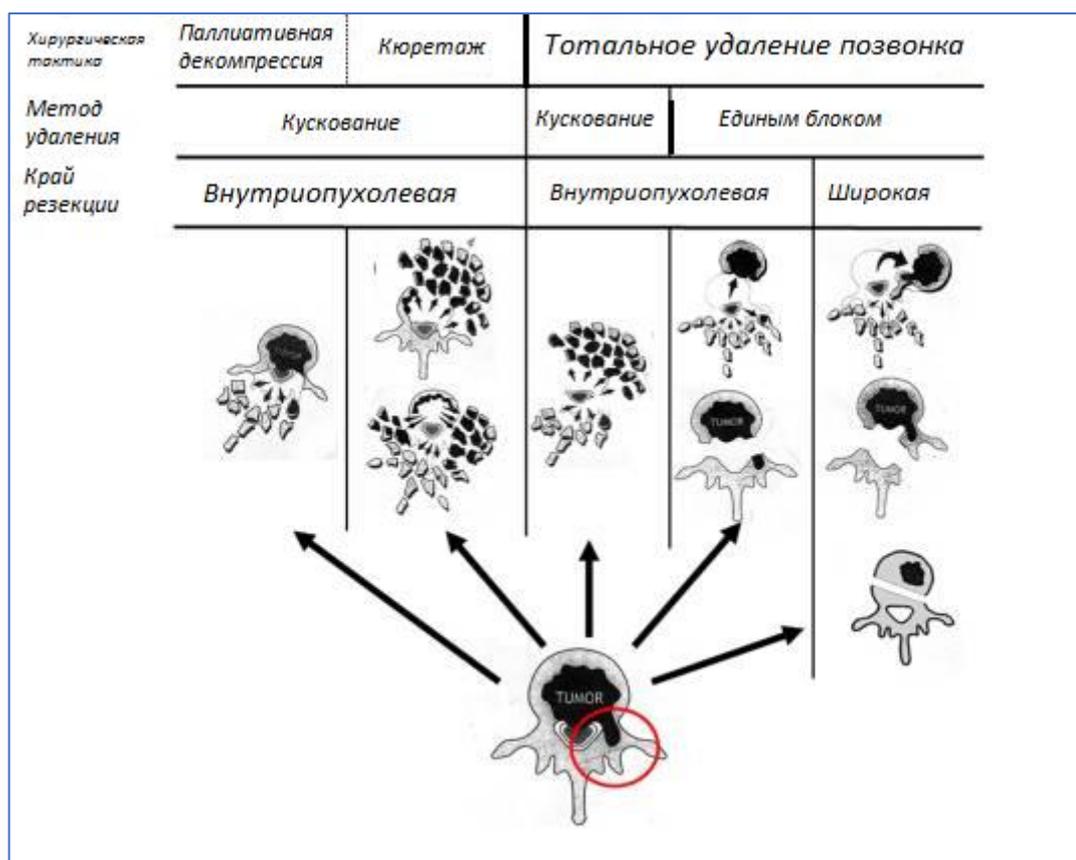


Рисунок 2 - Варианты хирургического лечения метастазов в позвоночник, использованные в данном исследовании по рекомендациям Global Spinal Tumor Study Group [32]

По хирургической тактике среди выполненных оперативных вмешательств можно выделить: паллиативную декомпрессию, кюретаж, тотальное удаление позвонка.

По методу удаления опухоли: удаление единым блоком (*en bloc*), удаление кускованием (*piecemeal*). По состоянию края резекции: внутриопухолевую резекцию, широкую резекцию в пределах здоровых тканей.

Результаты исследования

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

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

В среднем период между выявлением первичной опухоли и метастазов в позвоночнике у 324 человек составил $32,2 \pm 29,3$ мес. и варьировал от 1 до 372 мес. Минимальная средняя продолжительность периода между выявлением первичной опухоли и метастазов в позвоночнике наблюдалась у больных раком желудка (2,7 мес.), максимальная – у больных раком щитовидной железы (82,3 мес.). При раке легкого метастазы в позвоночник выявлены через 8,1 мес., раке предстательной железы, толстой кишки, почки и меланоме – в течение третьего года болезни, раке молочной железы и матки – в течение четвертого года. Наименьший разброс между минимальным и максимальным периодами без метастазов отмечен у больных раком желудка – от 1 до 10 мес., наибольший – при раке молочной железы (6-372 мес.).

При первичном осмотре 80% (369/460) пациентов жаловались только на боли различной локализации и интенсивности, у 12% (55/460) боль сочеталась с неврологическими расстройствами, у 4% (18/460) были только неврологические симптомы – параличи, парезы, нарушения чувствительности и функции тазовых органов. Средняя продолжительность указанных жалоб составила $3,1 \pm 2,3$ мес. и колебалась от 0,1 до 36 мес. У 18 (3,9%) из 460 больных метастазы в позвоночник не имели клинических проявлений и были диагностической находкой во время контрольного обследования.

Оценка болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (VAS) у 424 пациентов, предъявлявших жалобы на боль, показала, что у 61,3% (259/424) субъективное восприятие интенсивности боли соответствовало 7 и более баллам, то есть, боль была очень сильной и у 1,4% (6/424) – даже нестерпимой. Треть пациентов (33%; 141/424) оценили боль как умеренную и только 5,7% (24/424) – как слабую. Оценка болевого синдрома по шкале Watkins, подтвердила высокую частоту выраженного болевого синдрома. Так, для купирования боли 69,4% (294/424) пациентов использовали наркотические анальгетики (3 и 4 балла), 22,6% (96/424) указали на

нерегулярный прием ненаркотических анальгетиков (2 балла). Без обезболивающих препаратов (1 балл) обходились 8% (34/424) пациентов. Неврологический дефицит выявили у 74 (16,1%) из 460 пациентов). Большинство (64,9%; 48/74) не могли самостоятельно передвигаться из-за нижней параплегии с полным (19%) или частичным (24,3%) нарушением чувствительности (степени А и В) и глубоких парезов (21,6%; степень С). Следует отметить, что из 42 больных с парезами различной степени выраженности у 20 были нарушения функции тазовых органов. Сроки развития парезов колебались от 1 до 120 суток и в среднем составили $13,9 \pm 12,3$ суток. Сроки развития нижней параплегии, обусловленной компрессией спинного мозга, не превысили 30 суток и в среднем составили $9,3 \pm 9,1$ суток.

У 174 (37,8%) из 460 пациентов были солитарные метастазы в позвоночник, у остальных (62,2%; 286/460) – множественные. У 250 (54,3%) больных выявлены и метастазы в позвоночник, и метастазы в другие кости. При этом у 18 (3,9%) из 460 человек метастазы в позвоночник не имели клинических проявлений и оказались диагностической находкой во время контрольного обследования. Неврологический дефицит были обусловлен поражением шейного отдела в 34 (7,4%) случаях, грудного – в 237 (51,8%) и пояснично-крестцового – в 171 (36,9%).

Множественные метастазы в позвоночник выявлены в основном у больных раком молочной железы (32,9%), легкого (20%) и почки (13,9%). Частота остальных нозологических форм не превысила 6%. У 266 (57,8%) из 460 больных были метастазы в висцеральные органы, причем у 56 (12,2%) человек выявлено более 2 зон поражения. Из наиболее значимых отметим метастазы в печень у 84 пациентов и метастазы в головной мозг у 14 больных, причем, соответственно у 52,4% и у 28,6% из них было множественное поражение.

Индекс функционального состояния пациентов по шкале Karnofsky у всех больных индекс был 50% и более. Из них только 5% (24/460) больных с индексом Karnofsky 90-100% сохранили способность к нормальной деятельности и имели лишь незначительные проявления заболевания. В помощи и медицинском обслуживании нуждались 18% (84/460) пациентов с индексом Karnofsky 50%. У большинства статус соответствовал индексу Karnofsky 60-70%. Для оценки прогноза жизни пациентов с метастазами в позвоночник были использованы общепризнанные специализированные шкалы Tomita, Tokuhashi и Bauer. Благоприятный прогноз по шкале Tomita (2-5 баллов), подразумевающий возможность радикального хирургического лечения, получен у 40% больных, умеренный прогноз (6-7 баллов), при котором показано паллиативное лечение, – у 24,3% и неблагоприятный прогноз (8-10 баллов) с планируемым симптоматическим лечением – у 35,7%. Частота благоприятного прогноза по шкале Tokuhashi была практически аналогичной – 39,1%, однако частота неблагоприятного прогноза составила только 24,8%, что на 10,9% ниже аналогичного показателя по шкале Tomita.

Частота благоприятного прогноза по шкале Bauer кардинально отличалась от предыдущих двух шкал и составила только 8,3%, что примерно в 5 раз ниже результатов оценки по шкалам Tomita и Tokuhashi. По шкале Bauer у 55,2% больных получен умеренный прогноз с возможностью паллиативного лечения. Это наиболее высокий показатель среди трех использованных шкал, он в 2,3 раза превысил частоту аналогичной оценки по шкале Tomita и в 1,5 раза по шкале Tokuhashi.

За время исследования 460 больных получили различные виды лечения метастазов в позвоночник. На первом этапе 77,9% (358/460) пациентов проведено хирургическое лечение, 14,3% (66/460) – лучевая терапия и 7,8% (36/460) – химиотерапия (Таблица 2).

Таблица 2 - Виды лечения метастазов в позвоночник во время исследования

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

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

Динамика болевого синдрома по шкале VAS наглядно отражает хороший эффект лечения метастазов в позвоночник. В результате проведенного лечения боль полностью купирована у 0,5% пациентов, практически в 3 раза уменьшилась частота нестерпимой боли: 1,4% до 0,5% ($p=0,0087$), в более чем в 10 раз снизилась частота сильной боли: с 59,9% до 5,7% ($p=0,0074$). Динамика интенсивности болевого синдрома по шкале Watkins показала, что лечение метастазов в позвоночник в 4,5 раза снизило частоту приема наркотических анальгетиков (3-4 балла) – с 69,4% до 15,1% ($p=0,0046$), при этом количество пациентов, испытывающих минимальную боль, не требующую приема анальгетиков (1 балл), статистически

значимо возросло в 6 раз – с 8% до 49,1% ($p=0,011$). Лечение метастазов в позвоночник способствовало полному исчезновению неврологических симптомов (степень E по шкале Frankel) у 21,6% больных ($p=0,000...$), снизило частоту нижней параплегии (степень A+B по шкале Frankel) в 1,6 раза – с 43,3% до 27% ($p=0,027$);).

Проведенное лечение улучшило и общее функциональное состояние пациентов. Так, 7,5% больных с индексом Karnofsky 50% перестали нуждаться в значительной посторонней помощи, более чем в 2 раза (с 35% до 16,5%; $p=0,018$) снизилось количество больных с индексом 60%, периодически нуждавшихся в посторонней помощи, при этом в 2 раза выросла частота индекса 80% ($p=0,015$) и в 3 раза частота индекса 90% ($p=0,021$), то есть пациенты вернулись к нормальной активности с незначительными ограничениями.

Показатели общей выживаемости 460 пациентов после лечения метастазов в позвоночник представлены в таблице 3 и на рисунке 3.

Медиана выживаемости составила 15 мес., однолетняя выживаемость – $57,1\pm 3,2\%$, пятилетняя – $28,3\pm 3,2\%$, десятилетняя – $21,6\pm 4,2\%$.

Таблица 3 - Общая выживаемость 460 пациентов, включенных в исследование, после лечения метастазов в позвоночник

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

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

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

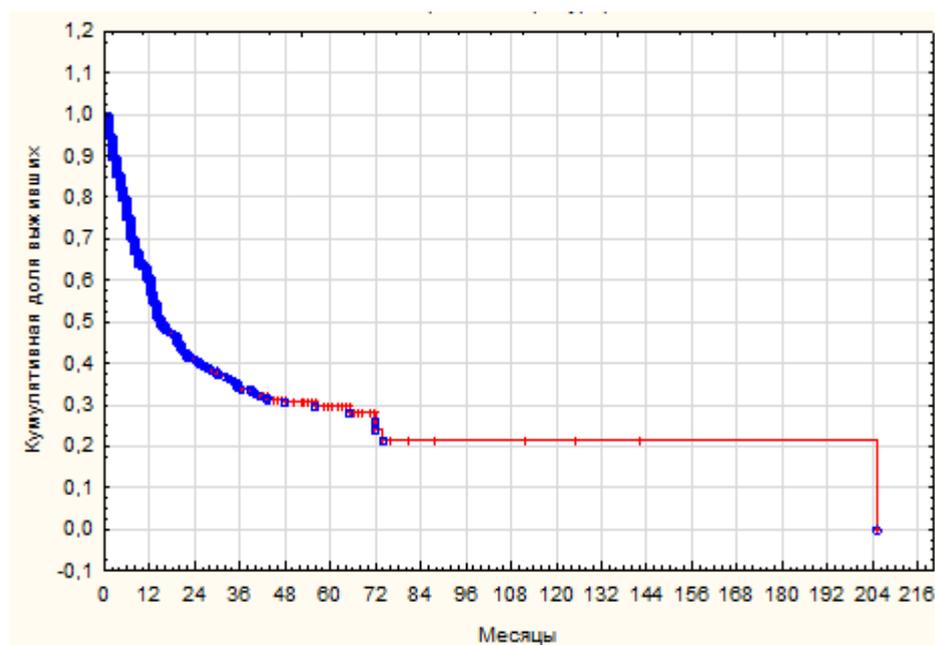


Рисунок 3 - Диаграмма общей выживаемости 460 пациентов, включенных в исследование, после лечения метастазов в позвоночник

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

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

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

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

Из 140 открытых операций 62,9% выполнены у больных раком почки (38,6%) и молочной железы (24,3%). Частота остальных нозологических форм колебалась от 1,4 до 8,6%. Из 140 оперированных пациентов 18 (12,8%) получили радикальное лечение метастазов в

позвоночник. Это 8 больных раком молочной железы, по 4 больных раком языка и почки и 2 больных раком мочевого пузыря.

Чрескожную вертебропластику, как малоинвазивный метод лечения метастатических поражений позвоночника, использовалась на 1 этапе лечения у 218 больных. Большинство оперированных – больные раком молочной железы (37,6%), легкого (20,1%) и почки (10,1%). Частота остальных нозологических форм не превысила 4,6%. Лучевая терапия метастазов в позвоночник проведена 66 пациентам на первом этапе лечения и 64 – на втором этапе. У всех больных были либо радиочувствительные опухоли и болевой синдром различной интенсивности без признаков механической нестабильности в позвоночно-двигательном сегменте, либо длительно существующая нижняя параплегия с болевым синдромом. Во всех случаях лучевое воздействие оказало анальгезирующий эффект. Химиотерапию как первый этап лечения метастазов в позвоночник провели 36 (7,8%) из 460 больных. На втором этапе системное лечение получили 342 (74,3%) человека. Каждый раз схемы химиотерапии подбирали индивидуально в зависимости от особенностей первичной опухоли и обсуждали их на многопрофильном консилиуме с участием химиотерапевта.

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

- 35 общих факторов, не связанных с нозологической формой опухоли и отобранных при анализе литературы,
- 106 специфических прогностических факторов, связанных с нозологическими формами опухолей пациентов, включенных в исследование. В их число вошли и лабораторные данные, которые являются общепризнанными прогностическими показателями при определенных нозологических формах опухолей.

В поиске статистически значимых предикторов продолжительности жизни больных после лечения метастазов в позвоночник проанализировано 15 предикторов, представленных в специализированных шкалах Tomita [139], Tokuhashi [135], Bauer [19], Kataoka [73], Soom Bum Yang [126], Van der Linden [144], Katagiri [71], представленных в таблице 5.1, из которой видно, что разброс количества факторов в шкалах колеблется от 3 до 11. Так, шкалы Tomita, Bauer и Van der Linden включают минимум факторов, что упрощает и ускоряет их применение, в то время как в шкалах Kataoka и Soom Bum Yang учтен максимум возможных признаков. Такой широкий разброс связан с отсутствием обоснованного мнения об оптимальном количестве и составе факторов, которые нужно включать в прогностическую шкалу. Общепризнанными являются только 2 фактора: нозологическая форма первичной опухоли и количество висцеральных метастазов.

Таблица 4 - Значимые прогностические факторы продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник, представленные в литературе

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

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

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

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

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

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

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

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

Распределение 460 больных в зависимости от нозологической формы первичной опухоли и реального срока жизни после лечения метастазов в позвоночник отражено в таблице 5. В группу «Другие» ввиду небольших выборок объединены больные раком щитовидной железы, поджелудочной железы и слюнных желез, раком языка, мочевого пузыря, гортаноглотки, лейомиосаркомой матки, адренкортикальным раком, ангиосаркомой перикарда и пациенты с метастазами в позвоночник из невыявленного первичного очага (НПО).

Как видно из данных таблицы 5, большинство больных раком молочной железы прожили более 12 мес. после лечения метастазов в позвоночник. Таким образом, несмотря на различный рецепторный статус, прогноз этой нозологической формы опухоли в основном благоприятный, в отличие от рака желудка, из-за прогрессирования которого 85,7% (12/14) больных умерли в первые 6 мес. после лечения метастазов в позвоночник.

Таблица 5 - Распределение больных в зависимости от нозологической формы первичной опухоли и реальной продолжительности жизни после лечения метастазов в позвоночник

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

Рак шейки матки	2	1,7	5	6,4	4	1,6
Рак толстой кишки	2	1,7	4	4,2	6	2,4
Другие	26	22,8	8	8,5	22	8,7

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

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

Однако в различных шкалах ряд нозологических форм относят к разным категориям. Такие несоответствия сведены в таблицу 6.

Таблица 6 - Категории роста злокачественных опухолей, представленные в литературе

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

Так, Tokuhashi [135] относит рак молочной железы к категории быстрого роста, Katagiri [71] – к категории умеренного роста, Tomita [139], OSRI [17], Bauer [19], Van der Linden [144] и Rades [117] – к категории медленного роста. Рак пищевода и желчного пузыря Tokuhashi [135] считает медленно растущими опухолями, а Katagiri [71] – относит их к категории быстрого роста. Все это свидетельствует об отсутствии не только единой классификации, но и единой методологии оценки скорости роста отдельных нозологических форм опухолей. Кроме того, необходимо учитывать и прогресс в лекарственном лечении злокачественных новообразований. Так, Katagiri [71] разделяет рак легкого на две морфологические формы в зависимости от возможности терапии таргетными препаратами.

Исходя из анализа современных литературных данных и руководствуясь показателями продолжительности жизни 460 больных, включенных в исследование, а также многолетним опытом, накопленным в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, нозологические формы первичных опухолей пациентов были распределены по категориям, представленным в таблице 7

Таблица 7 - Категории роста нозологических форм опухолей у пациентов, включенных в исследование

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

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

У 460 больных, включенных в исследование, выделены следующие 6 вариантов развития событий, которые условно обозначены «сценарий выявления заболевания» (Рисунок 4):



Рисунок 4 - Схема «Сценарий выявления заболевания»

Для подтверждения статистической значимости выбранных прогностических факторов был использован регрессионный анализ Кокса с помощью статистического пакета Statistica

(версия 10.0), в котором есть модуль «Анализ выживаемости» и подмодуль «Регрессионные модели», где реализованы пять моделей:

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

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

Все статистически значимые факторы имеют значение $p < 0,05$. И при однофакторном, и при многофакторном анализе это следующие факторы (Таблица 8):

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

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

- 1) прогноз благоприятный при продолжительности жизни после лечения метастазов в позвоночник более 12 мес.,
- 2) прогноз умеренный – продолжительность жизни от 6 до 12 мес.,
- 3) прогноз неблагоприятный – смерть наступает в первые 6 мес. после лечения.

Характеристика выбранных общих прогностических факторов ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник представлена в таблице 8. Для каждого фактора определены три градации от «+1» до «-1». Так, для индекса Karnofsky это:

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

Аналогичные три градации имеют и остальные 5 выбранных общих факторов (см выше на стр 25), что позволило унифицировать состояние прогностических признаков и сохранить необходимый баланс между простотой использования шкалы и достаточной точностью прогнозирования.

Таблица 8 - Используемые в данном исследовании прогностические факторы ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник

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

Продолжение таблицы 8

0	Удовлетворительно	Рак легкого, языка, слюнной железы, гортаноглотки, надпочечника
-1	Плохо	Рак желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, тела и шейки матки, меланомы, лейомиосаркома, ангиосаркома, другие

Таким же образом закодированы и градации прогноза:

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

Указанные выше особенности кодирования позволяют использовать для построения математической модели прогноза логические функции троичной логики. Все расчеты проводили для основной выборки, включающей 460 пациентов с метастазами в позвоночник.

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

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

Результаты расчетов прогноза с использованием только «индекса Karnofsky» приведены в таблицах 9 и 10. Из представленных результатов видно, что данный признак плохо прогнозирует неблагоприятный и благоприятный исходы и имеет небольшую общую точность прогноза – 65,6%.

Таблица 9 - Таблица сопряженности для оценки качества прогнозов по фактору «индекс Karnofsky»

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

Таблица 10 - Оценки качества прогнозов по фактору «индекс Karnofsky»

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

Аналогичная оценка качества прогнозов по фактору «индекс Watkins» представлена в таблице 11, из которой следует хороший прогноз только для благоприятного исхода.

Таблица 11 - Оценки качества прогнозов по фактору «индекс Watkins»

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

На следующем этапе рассчитан прогноз по совокупности двух выше названных факторов, оцененных по шкалам Karnofsky и Watkins (блок 1). Последний признак рассматривали как преобладающий и учли это посредством трехзначной логической функции "пороговое суммирование с преобладанием" (краткая запись $A \otimes B$, где A преобладает над B). Карта Карно для данной функции выглядит следующим образом (Таблица 12):

Таблица 12 - Карта Карно для блока 1

$A \otimes B$		B		
		+	0	-
A	+	+	+	-
	0	0	0	-
	-	-	-	-

Результаты расчета прогнозов по двум факторам блока 1 приведены в таблице 13, из которой видно, что общая точность повысилась до 75,2%, однако чувствительность неблагоприятного и умеренного прогнозов осталась низкой – только 67,2% и 60,9%, соответственно.

Таблица 13 - Оценки качества прогнозов по факторам блока 1

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

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

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

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

Результаты оценки качества прогнозов по совокупности факторов блока 2 представлены в таблице 14, из которой видно, что прогностические свойства блока 2 лучше (точность 80,4%), чем блока 1 (точность 75,2%), однако чувствительность умеренного прогноза все еще не велика (68,3%).

Таблица 14 - Оценки качества прогнозов по факторам блока 2

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

Для улучшения качества прогноза его рассчитали по совокупности блоков 1 и 2 с учетом преобладания блока 2 по функции $A \otimes B$. Полученные результаты (Таблица 15) свидетельствуют о повышении общей точности прогноза до 81,3% и хорошем качестве неблагоприятного и благоприятного прогнозов, однако качество умеренного прогноза осталось недостаточным.

Таблица 15 - Оценки качества прогнозов по совокупности блоков 1 и 2

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

На следующем этапе к расчетам добавили блок 3, включающий фактор «нозологическая форма первичной опухоли» с тремя градациями, приведенными в таблице 9. Данный фактор не имеет преобладания над факторами из блоков 1 и 2, поэтому при совместных расчетах прогнозов блоками 1 и 2 использовали трехзначную логическую функцию "пороговое суммирование без преобладания" (краткая запись $A+B$, где A и B равноправны). Карта Карно для этой функции выглядит следующим образом (Таблица 16):

Таблица 16 – Карта Карно для совокупности блоков 1, 2 и 3

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

Результаты расчета прогнозов для совокупности трех блоков приведены в таблице 17. Их следует признать удовлетворительными, так как чувствительность, специфичность и общая точность всех прогнозов больше 80%. Кроме того, все факторы, которые учтены при расчете, всегда доступны для анализа до начала хирургического лечения метастазов в позвоночник.

Таблица 17 - Оценки качества прогнозов по совокупности блоков 1, 2 и 3

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

При добавлении еще одного фактора – «сценарий выявления заболевания» – предполагалось, что он не преобладает над рассмотренными ранее факторами из блоков 1-3, и вновь использовалась трехзначная логическая функция А+В. Как видно из таблицы 18, это повысило общую точность прогнозов до 86,5%.

Таблица 18 - Оценки качества прогнозов по совокупности всех выбранных факторов

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

Таким образом:

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

3) благоприятного прогноза – 82,8%.

Структурная схема алгоритма вычислений приведена на рисунке 5.

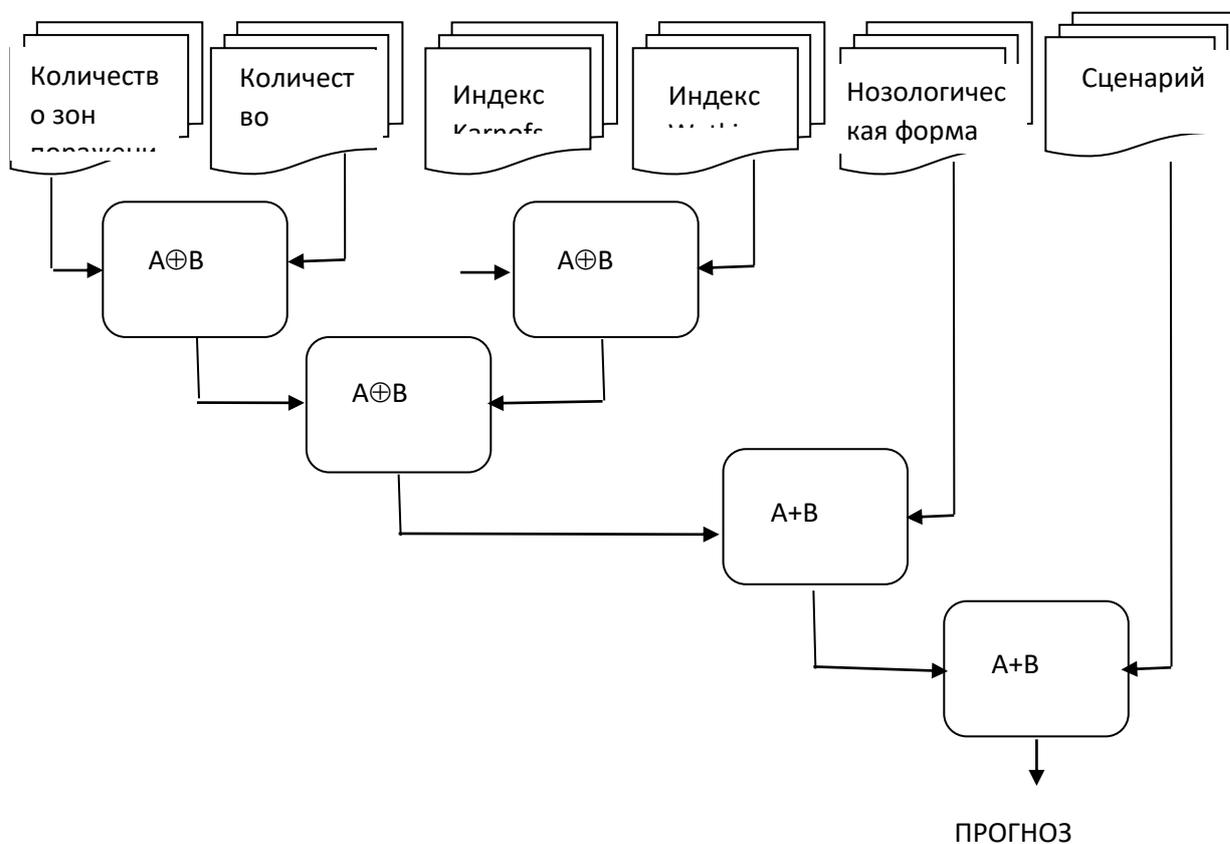


Рисунок 5 - Структурная схема алгоритма вычисления прогноза продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник

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

Как видно из таблицы 19, общая точность прогнозов по шкале Bauer составила лишь 59%, по шкале Tomita – 62,7% и по шкале Tokuhashi – 71,5%.

Более высокая общая точность прогнозов по шкале Tokuhashi вполне обоснована, так как по сравнению со шкалами Bauer и Tomita в нее включено больше прогностических признаков.

Это количество позвонков, пораженных метастазами, оценка общего функционального статуса и оценка неврологического статуса. Однако шкала Tokuhashi не учитывает наличие многих нозологических форм опухолей, что, к сожалению, снижает ее прогностическую ценность.

Таблица 19 - Оценка качества прогнозов по шкалам Bauer, Tomita и Tokuhashi для основной выборки данного исследования из 460 больных

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

Невысокая общая точность рассмотренных шкал еще раз подтверждает актуальность проведенного исследования и острую необходимость разработки новой прогностической шкалы, учитывающей недостатки существующих шкал и способной максимально помочь в оценке ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник и выборе адекватного объема хирургического вмешательства.

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

Пользоваться шкалой удобно и просто. На экране видны 6 общих прогностических признаков, описанных выше, и их характеристики. Нужно выбрать параметры, соответствующие состоянию пациента, и нажать кнопки, расположенные справа. Если пациент болен раком молочной железы, раком почки или раком легкого, то на экране будут видны специфические прогностические факторы и их характеристики. Нужно также выбрать параметры, соответствующие состоянию пациента, нажав кнопки, расположенные справа.

На рисунке 6 приведен скриншот экрана компьютера с разработанной шкалой оценки продолжительности жизни больной раком молочной железы с *благоприятным прогнозом*, превышающий 12 мес. Это пациентка с солитарным метастазом в позвоночник, выявленным после диагностики первичной опухоли, в которой есть рецепторы эстрогенов и прогестерона, нет HER2/neu, нет и метастазов в висцеральные органы, индекс Karnofsky составляет 80%, индекс Watkins – 0.

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

Шкала для прогнозирования продолжительности жизни при метастатическом поражении позвоночника

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

Прогноз

Прогноз выживаемости после операции:

Благоприятный (продолжительность жизни более 1 года)

Рисунок 6 - Скриншот экрана компьютера с разработанной в данном исследовании шкалой оценки продолжительности жизни больной раком молочной железы с благоприятным прогнозом

Основные методы лечения метастазов в позвоночник и показания к ним в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни пациентов представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Основные методы лечения метастазов в позвоночник и показания к ним в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни пациентов

Метод лечения (показания)	Ожидаемая продолжительность жизни (мес.)		
	≤ 6	От 6 до 12	> 12
Чрескожная вертебропластика			
(литическая деструкция передних отделов позвонка без компрессии позвоночного канала)	Возможно	Возможно	Возможно
Декомпрессивные операции без стабилизации			
(компрессия невральных структур с клиническими проявлениями и без них)	Возможно	Возможно	Возможно
Декомпрессивно стабилизирующие операции			
(компрессия невральных структур с клиническими проявлениями или без них)	Возможно	Возможно	Возможно
Корпорэктомия			
(поражение тела позвонка с вентральной компрессией позвоночного канала)	Нет	Возможно	Возможно
Тотальная спондилэктомия			
(вентральная или муфтообразная компрессия тела позвонка и элементов позвоночного канала с клиническими проявлениями и без них)	Нет	Нет	Возможно
Лучевая терапия			
(компрессия элементов позвоночного канала метастазом радиочувствительной опухоли. Патологический перелом позвонка без снижения его высоты)	Возможно	Нет	Нет
Симптоматическое лечение			
(необратимый неврологический дефицит)	Возможно	Нет	Нет

Так, проведение чрескожной вертебропластики показано всем больным с литической деструкцией передних отделов позвонка, вызванной метастазом, без компрессии позвоночного канала. Использование метода не зависит от ожидаемой продолжительности жизни пациентов.

Выполнение декомпрессивных операций со стабилизацией и без нее также возможно при любой ожидаемой продолжительности жизни у больных с метастатической компрессией

невральных структур с клиническими проявлениями и без них. Однако, как правило, больным с неблагоприятным прогнозом, стабилизацию не проводят. Ее выполняют преимущественно при умеренном и благоприятном прогнозе.

Хирургическое лечение в объеме корпорэктомии возможно только при метастатическом поражении тела позвонка с вентральной компрессией позвоночного канала. При неблагоприятном прогнозе операцию не проводят.

Тотальную спондилэктомию выполняют при вентральной или муфтообразной компрессии тела позвонка и элементов позвоночного канала с клиническими проявлениями и без них только пациентам с благоприятным прогнозом жизни.

Лучевая терапия показана при компрессии элементов позвоночного канала метастазом только радиочувствительной опухоли. Ее проводят также больным с патологическим перелом позвонка без снижения его высоты. Прогноз жизни не учитывается.

Симптоматическое лечение получают все пациенты с необратимым неврологическим дефицитом независимо от прогноза заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Выживаемость больных с метастазами в позвоночник напрямую зависит от нозологической формы первичной опухоли. Медиана продолжительности жизни группы пациентов с медленно растущими опухолями после лечения метастазов в позвоночник составляет 37 мес., более чем в 3 раза превышает показатели группы с быстро растущими опухолями (11 мес.) и практически в 2 раза больше, чем у группы пациентов с умеренно растущими опухолями (19 мес.).

Статистически значимыми общими предикторами продолжительности жизни больных после лечения метастазов в позвоночник являются:

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

2. Общая точность прогнозов по шкале, разработанной в данном исследовании, составляет 86,5% и более чем 1,3 раза превышает аналогичные показатели шкал Tomita (62,7%) и Bauer (58,9%) и в 1,2 раза – шкалы Tokuhashi (71,5%).

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

Специфичность благоприятного прогноза по шкале, разработанной в данном исследовании, составляет 82,8%, умеренного прогноза – 87,8% и неблагоприятного прогноза – 87,2% и также превышает аналогичные показатели шкал Bauer (70,4%, 74,2% и 65,2%, соответственно), Tomita (70,4%, 75,6% и 66,1%, соответственно) и Tokuhashi (71,4%, 77,3% и 69,5%, соответственно).

3. В течение 20 лет исследования хирургическое лечение метастазов в позвоночник получили 77,9% больных, обратившихся за это время в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России:

- 60,9% из них проведена чрескожная вертебропластика,
- 39,1% выполнены открытые оперативные вмешательства в объеме декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией (85,8%), корпорэктомии (11,4%), спондилэктомии (1,4%), чрескожной задней стабилизации (1,4%).

Радикальное хирургическое лечение получили 12,9% больных, паллиативное – 14,3%, симптоматическое – 72,8%.

Количество радикальных вмешательств практически совпало с рекомендациями шкалы Tokuhashi (11,4%). Частота паллиативного лечения была в 1,6-3,1 раза ниже рекомендованного шкалами Tomita, Tokuhashi и Bauer. Симптоматическое хирургическое лечение проводили в 1,3-2,7 раз чаще рекомендованного шкалами Tomita, Tokuhashi и Bauer.

4. Хирургическое лечение метастазов в позвоночник включает декомпрессивные и декомпрессивно-стабилизирующие операции, чрескожную вертебропластику, корпор- и спондилэктомию.

Выполнение *декомпрессивных операций со стабилизацией и без нее* возможно при любой ожидаемой продолжительности жизни у больных с метастатической компрессией невралных структур с клиническими проявлениями и без них. Как правило, больным с неблагоприятным прогнозом проводят только декомпрессивную ламинэктомию. Стабилизацию выполняют преимущественно при умеренном и благоприятном прогнозе.

Чрескожная вертебропластика показана всем больным с литической деструкцией передних отделов позвонка, вызванной метастазом, без компрессии позвоночного канала. Использование метода не зависит от ожидаемой продолжительности жизни пациентов.

Корпорэктомия возможна только при метастатическом поражении тела позвонка с вентральной компрессией позвоночного канала. При неблагоприятном прогнозе операцию не проводят.

Тотальную спондилэктомию выполняют при вентральной или муфтообразной компрессии тела позвонка и элементов позвоночного канала с клиническими проявлениями и без них только пациентам с благоприятным прогнозом жизни.

Лучевая терапия показана при компрессии элементов позвоночного канала метастазом только радиочувствительной опухоли. Ее проводят также больным с патологическим перелом позвонка без снижения его высоты. Прогноз жизни не учитывается.

Симптоматическое лечение получают все пациенты с необратимым неврологическим дефицитом независимо от прогноза заболевания.

5. Широкое внедрение в клиническую практику разработанного в данном исследовании алгоритма тактики ведения больных с метастазами в позвоночник в ургентной и плановой ситуациях дает возможность ускорить обследование и оптимизировать лечение за счет выбора объема хирургического вмешательства, адекватного ожидаемой продолжительности жизни пациентов, оцененной по универсальной прогностической шкале, созданной в результате проведенной работы. Это позволит улучшить качество жизни больных диссеминированными опухолями и рачительно использовать медицинские и материальные ресурсы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хирургическое лечение пациентов с метастатическим поражением позвоночника является наиболее эффективным методом лечения этой группы больных, позволяющее добиться в максимально короткие сроки уменьшения болевого синдрома и регресса неврологической симптоматики, тем самым улучшая качество жизни пациентов.

2. Прогностические шкалы Tomita, Tokuhashi и Bauer, наиболее часто используемые в клинической практике прогностические шкалы в настоящее время не являются достоверными предикторами прогноза из-за увеличившейся продолжительности жизни всех групп пациентов.

3. Использование разработанной нами универсальной прогностической шкалы позволяет с высокой долей достоверности определить прогноз жизни больного после хирургического лечения с вероятностью до 86,5%.

4. Для пациентов с метастатическим поражением позвоночника и нарастающим неврологическим дефицитом наиболее оптимальным является проведение обследования и определение тактики лечения согласно алгоритму представленному на рисунке 7.

5. Для пациентов с метастатическим поражением позвоночника и стабильной неврологической картиной наиболее оптимальным является проведение плана обследования и определение объема хирургического вмешательства согласно алгоритму, представленном на рисунке 8.

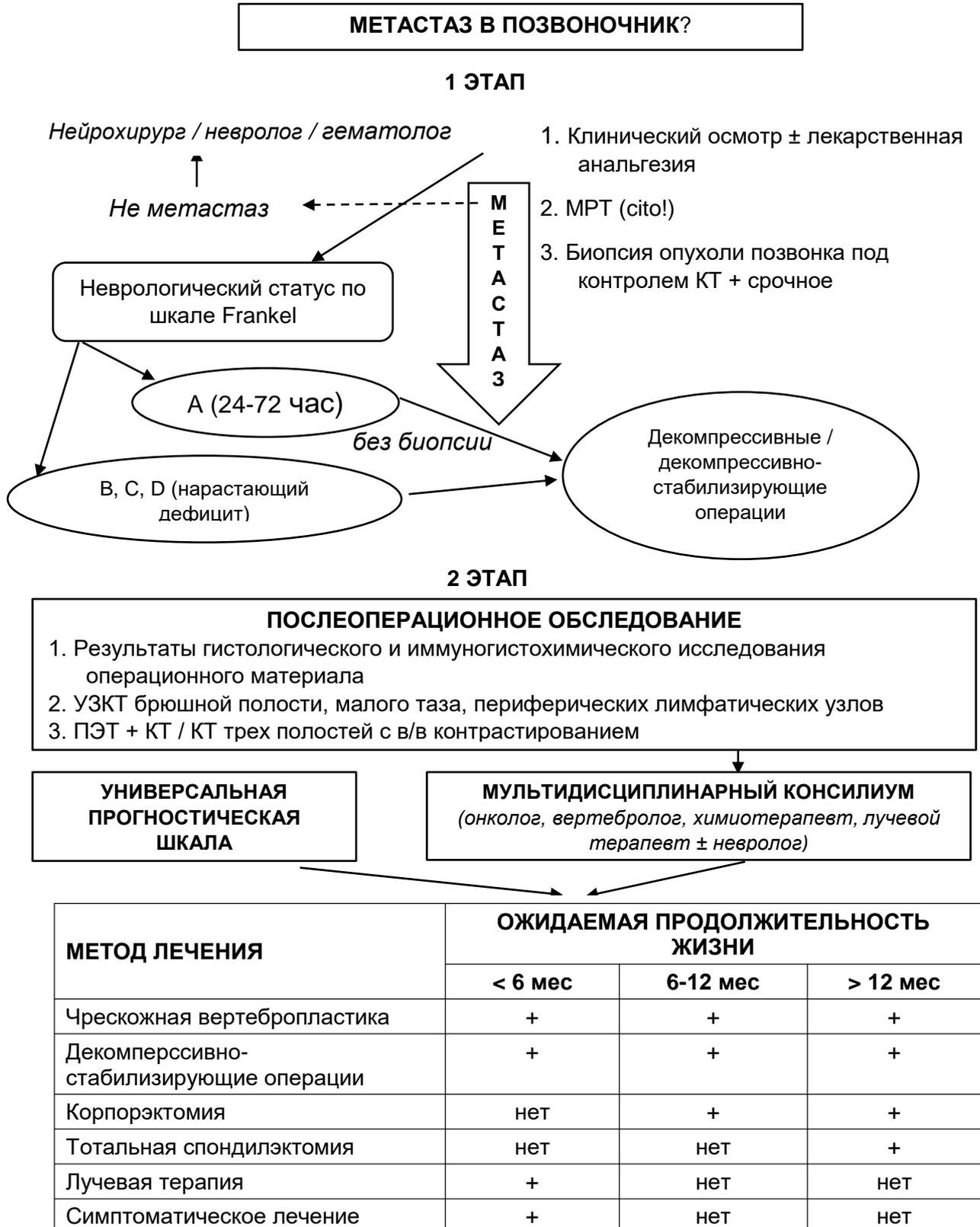


Рисунок 7 - Алгоритм диагностики и лечения метастазов в позвоночник в ургентной ситуации

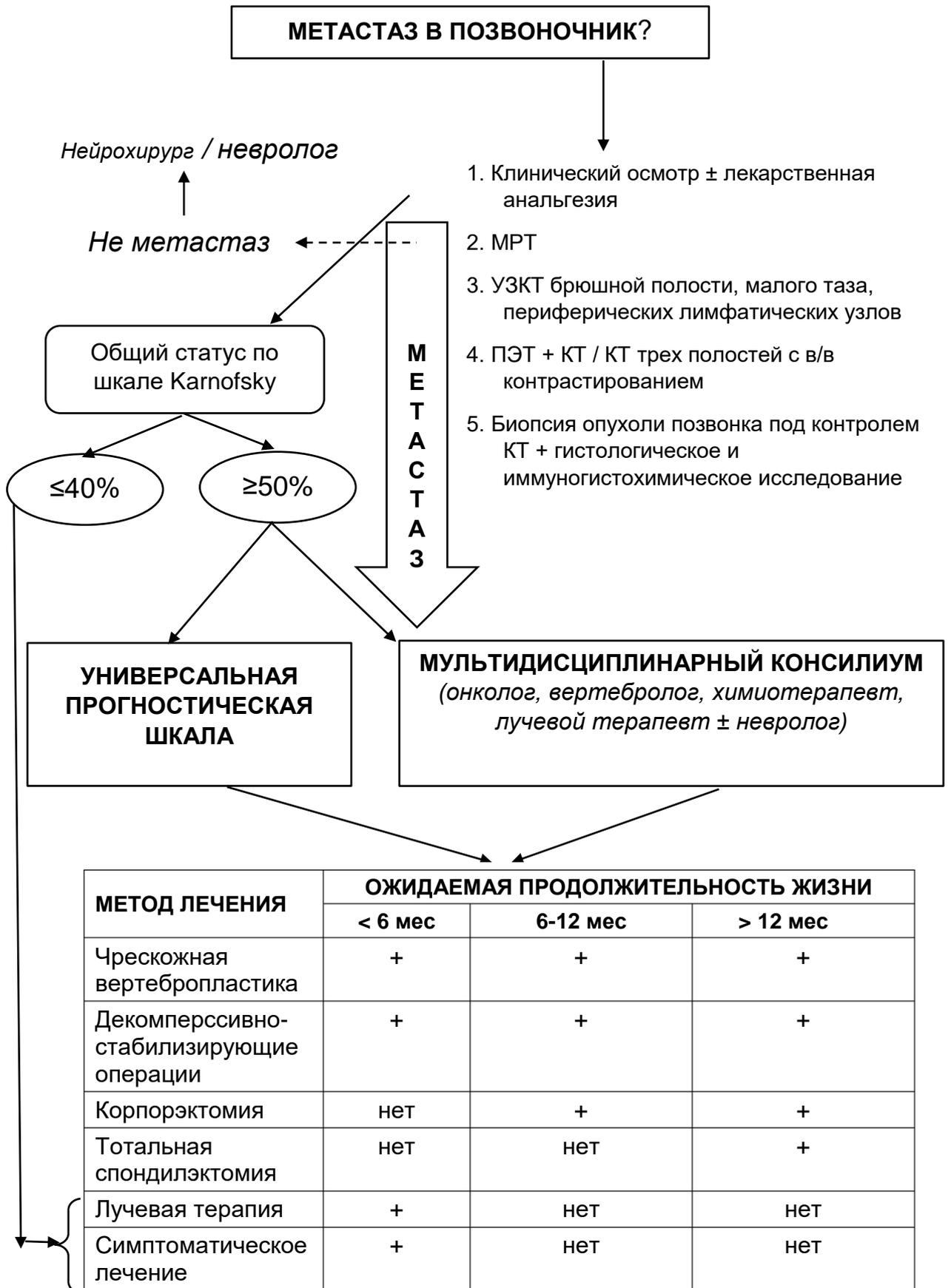


Рисунок 8 - Алгоритм диагностики и лечения метастазов в позвоночник в плановой ситуации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Валиев, А.К.** Вертебропластика в плане комбинированного лечения больных с опухолевым поражением позвоночника / А.К. Валиев, О.М. Мелузова, А.В. Кукушкин, И.М. Лебеденко // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2003. — Т.14. — № 2-1. — С. 49-52.
2. Карпенко, В.Ю. Применение малоинвазивных методов диагностики и лечения у больных с опухолевым поражением позвоночника / В.Ю. Карпенко, **А.К. Валиев**, Р.А. Сетдинов, И.Ю. Воронина, В.В. Тепляков // Вопросы онкологии. — 2005. — №3. — Т.51. — С.382-385.
3. **Валиев, А.К.** Чрескожная вертебропластика в лечении больных с патологическими переломами позвонков при остеопорозе / А.К. Валиев, Э.Р. Мусаев, К.А. Борзов // Мануальная терапия. — 2009. — №4 (36).— С.74-84.
4. **Валиев, А.К.** Малоинвазивные методы диагностики и лечения больных с метастатическим поражением позвоночника / А.К. Валиев, В.Е. Каллистов, Э.Р. Мусаев, К.А. Борзов, Б.И. Долгушин, М.Д. Алиев // Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН. — 2010. — №4. — Т.21. — С.3-7.
5. Мусаев, Э.Р. Первый опыт применения навигационной системы в хирургическом лечении опухолей костей таза // Э.Р. Мусаев, С.А. Щипахин, Е.А. Сушенцов, **А.К. Валиев**, М.Д. Алиев / Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2011. — №3. — С.10-16.
6. **Валиев, А.К.** Роль чрескожной вертебропластики и биопсии в диагностике и лечении больных с опухолевым поражением позвоночника / А.К. Валиев, М.Д. Алиев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2012.— №2. — С.3-9.
7. Соколовский, А.В. Выбор тактики хирургического лечения при поражении позвоночника множественной миеломой и плазмоцитомой / А.В. Соколовский, Э.Р. Мусаев, О.М. Вотякова, **А.К. Валиев**, М.Д. Алиев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2012. — №4. — С.24-30.
8. **Валиев, А.К.** Малоинвазивные хирургические технологии при поражениях позвоночника в онкогематологии / А.К. Валиев, А.В. Соколовский, А.С. Неред, Э.Р. Мусаев // Клиническая онкогематология. — 2013. — №2. — Т.6. — С.177-194.
9. Неред, А.С. МРТ в диагностике и оценке результатов лечения у больного первичной неходжкинской лимфомой позвоночника / А.С. Неред, Н.В. Кочергина, А.Б. Блудов, Я.А. Замогильная, **А.К. Валиев**, Э.Р. Мусаев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2013. — №2. — С.11-18.
10. Соколовский, А.В. Вертебропластика и кифопластика в лечении поражений позвоночника опухолями лимфоидной ткани / А.В. Соколовский, **А.К. Валиев** // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2013. — №2. — С.18-23.

11. Неред, А.С. Магнитно-резонансная томография в диагностике неходжкинских Лимфом с поражением позвоночника и компрессией спинного мозга / А.С. Неред, Н.В. Кочергина, А.Б. Блудов, Я.А. Замогильная, **А.К. Валиев**, К.А. Борзов, Э.Р. Мусаев // Клиническая онкогематология. 2013. — №4. — Т.6. — С.421-426.
12. Назаренко, А.В. Роль дистанционной лучевой терапии в комплексном лечении пациентов с метастатическим поражением позвонков при синдроме компрессии спинного мозга / А.В. Назаренко, С.И. Ткачев, С.В. Медведев, В.В. Глебовская, Е.В. Тимошкина, Д.С. Романов, **А.К. Валиев**, О.П. Трофимова, Ю.А. Герасимов, Т.В. Юрьева, Р.А. Гутник, О.С. Зацчик, Д.А. Буров, Д.И. Софронов, Д.И. Федосеенко // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2015. — №2. — С.3-11.
13. Алиев, М.Д. Метастатическое поражение позвоночника у больных раком молочной железы. Факторы прогноза / М.Д. Алиев, А.М. Степанова, Э.Р. Мусаев, **А.К. Валиев**, С.Л. Гуторов // Сибирский онкологический журнал. — 2015. — №3. — С.61-67.
14. Неред, А.С. Компьютерная томография в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков / А.С. Неред, Н.В. Кочергина, Блудов А.Б. Я.А. Замогильная, Л.Е. Ротобельская, **А.К. Валиев**, К.А. Борзов, Э.Р. Мусаев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2015. — №1.— С.17-25.
15. Мусаев, Э.Р. Функциональные и отдаленные результаты локального лечения метастазов рака молочной железы в позвоночник / 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.
16. 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.
17. Медведев, С.В. Радиотерапия в лечении больных с синдромом компрессии спинного мозга / С.В. Медведев, С.И. Ткачев, Д.С. Романов, В.В. Глебовская, Е.В. Тимошкина, **А.К. Валиев**, О.П. Трофимова, Д.А. Буров, Д.И. Софронов, Д.И. Федосеенко, Н.М. Бычкова // Онкология. Журнал им П.А. Герцена. — 2017. — Т.6. — №4.— С.46-49.
18. **Валиев, А.К.** 15-ти летний опыт биопсии позвоночника / А.К. Валиев, Э.Р. Мусаев, К.А. Борзов, Е.А. Сушенцов, 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.

19. 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.
20. Кулага, А.В. Факторы прогноза при метастатическом поражении позвоночника (Литературный обзор) / А.В. Кулага, Э.Р. Мусаев, **А.К. Валиев**, К.А. Борзов, Р.М. Кабардаев, М.Д. Алиев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2018. — № 3. — С. 23-30.
21. Кабардаев, Р.М. Результаты хирургического лечения больных с опухолями позвоночника / Р.М. Кабардаев, Э.Р. Мусаев, А.В. Кулага, **А.К. Валиев**, Е.С. Карпова, М.Д. Алиев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2018. — Т.10. — № 4. — С. 29-33.
22. Кулага, А.В. Локальное лечение пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке легкого / А.В. Кулага, Э.Р. Мусаев, Л.Г. Жукова, **А.К. Валиев**, К.А. Борзов, Р.М. Кабардаев, Д.И. Софронов, А.М. Степанова, А.Т. Абдулжалиев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2019. — Т. 11. — № 1. — С. 5-14.
23. СВИДЕТЕЛЬСТВО о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021667190 «Программное обеспечение для определения продолжительности жизни больных с метастатическим поражением позвоночника после хирургического лечения». Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ – 26 октября 2021 г.