

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

*На правах рукописи*

**БОРЗОВ КИРИЛЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

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

14.01.12 – онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Мусаев Эльмар Расимович**

Москва – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Литературный обзор.....	13
1.1 Эпидемиология и распространенность рака почки. Общие сведения.....	13
1.2 Особенности метастатического поражения костей при раке почки.....	14
1.3 Особенности клинической картины при метастатическом поражении позвоночника .....	18
1.4 Алгоритм обследования пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки .....	22
1.5 Современные возможности лекарственного лечения диссеминированного рака почки, роль паллиативной нефрэктомии в рамках комбинированного лечения .....	23
1.6 Консервативные методы лечения метастатического поражения позвоночника при раке почки .....	27
1.7 Хирургическое лечение метастатического поражения позвоночника при раке почки .....	29
1.8 Шкалы определения онкологического прогноза. ....	46
1.9 Обобщенный анализ современных прогностических моделей .....	62
Глава 2. Материалы и методы.....	65
2.1. Структура и общая характеристика диссертационного исследования.....	65
2.2 Методы предоперационного обследования.....	75
2.3 Методы оценки по специализированным онкоортопедическим шкалам .....	77
2.4 Методы обследования пациентов.....	81
2.5 Характеристика проведенного хирургического лечения.....	85
2.6 Статистическая обработка материалов исследования .....	91
Глава 3. Результаты.....	92
3.1. Малоинвазивное хирургическое лечение .....	93
3.2. Паллиативное хирургическое лечение.....	103
3.3. Группа благоприятного онкологического прогноза – радикальное хирургическое лечение .....	108
3.4 Оценка отдаленных результатов в группе исследования. ....	113
3.5 Отдаленные результаты в зависимости от групп прогноза .....	122
3.6 Сравнение фактической и расчетной продолжительности жизни после прогрессирования по шкале Tokuhashi .....	123
3.7 Осложнения хирургического лечения.....	124
3.8 Заключение .....	126
Глава 4. Разработка прогностической модели .....	128
4.1. Общие положения .....	128

4.2. Прогностический критерий на основе троичной логики .....	132
4.3. Выбор программного средства. ....	133
4.4. Результаты расчетов.....	134
4.5. Уточнение умеренного прогноза.....	142
4.6 Расчет прогноза по наиболее распространенным шкалам.....	144
4.7 Заключение .....	147
Заключение .....	149
Выводы .....	159
Список принятых сокращений.....	160
Список литературы: .....	161

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Современное состояние медицинской науки позволяет улучшить показатели 5-летней выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями, использовать новые методы диагностики и расширить показания к лечению. По данным статистического анализа заболеваемости населения, распределение впервые выявленных злокачественных новообразований по стадиям выглядит следующим образом (табл. 1, [11; 12]):

**Таблица 1** - Распределение впервые выявленных злокачественных новообразований по стадиям (сводные данные)

Стадия по TNM	%
I стадия	27,5%
II стадия	26,2%
III стадия	20,1%
IV стадия	20,4%

Соответственно, чуть более, чем у 20% пациентов при первичном обращении, онкологическое заболевание выявляется уже с наличием отдаленных метастазов. Актуальность данной проблемы подтверждается многочисленными исследованиями, посвященными лечению пациентов с метастатической болезнью и данными статистики заболеваемости и смертности [202, 179, 104, 106].

Метастатическое (вторичное) поражение костной системы занимает третье место по частоте возникновения после вторичного поражения легких и печени [158]. По мнению разных авторов, метастатическое поражение костей скелета развивается у 50-70% пациентов с онкологическими заболеваниями [92, 31, 157]. Метастатическое поражение позвоночника встречается у 37-84 % пациентов с диссеминированным раком почки, молочной железы, предстательной железы, легкого и щитовидной железы [84, 27, 39, 196, 1, 5, 152, 153].

Вторичное поражение костей скелета практически всегда манифестирует болевым синдромом. Боль может быть единственной жалобой, которую пациенты

предъявляют в течение длительного времени. По данным ряда авторов [178, 157] достаточно часто, до 70 % наблюдений, неврологические нарушения и болевой синдром в позвоночнике явились первыми клиническими проявлениями онкологического заболевания. У 9-29 % пациентов с метастатическим поражением позвоночника происходят патологические переломы позвонков [29]. У пациентов с метастатическим поражением позвоночника в 10-20 % случаев имеются симптомы компрессии спинного мозга [109, 72, 92, 105, 49]. Наиболее частой причиной компрессионного синдрома является экстрадуральное сдавление спинного мозга метастатическим очагом.

Сразу было отмечено, что 90% пациентов с вторичным поражением позвоночника требуется проведение хирургического лечения [84]. И таких пациентов немало. Болевой синдром и нестабильность опорно-двигательного аппарата вследствие метастатического поражения приводят к инвалидизации больных, снижению качества жизни, а в ряде случаев не позволяют проводить дальнейшее специальное лечение.

Особенностью хирургического лечения метастазов в позвоночнике является его условно радикальный характер. Только в некоторых случаях, при солитарных проявлениях заболевания в позвоночнике (первичные опухоли позвоночника, метастазы рака почки и некоторых других опухолей) показано и возможно проведение радикального хирургического лечения [40, 98].

С учетом современных достижений в лекарственной терапии злокачественных новообразований, увеличения продолжительности жизни, значительно увеличилась роль хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением различных локализаций, в том числе и позвоночника.

По уровню заболеваемости среди злокачественных новообразований рак почки занимает 10 место [12]. В 2015 году в России зарегистрировано 22846 новых случаев рака почки.

Рак почки обладает высоким метастатическим потенциалом. Так, наиболее часто метастазы при диссеминации рака почки обнаруживают в легких,

лимфатических узлах, костной системе, печени. Метастазы в позвоночнике выявляются в 25-30 % случаев при установлении диагноза «рак почки». В процессе лечения или в различные сроки после проведения хирургического лечения первичной опухоли, метастатическое поражение в позвоночнике обнаруживают еще у 25-50 % больных. Преимущественно метастазы в костях скелета при раке почки имеют множественный характер, однако солитарное поражение позвоночника встречается с частотой до 30%, что отмечено давно [180].

Литический тип деструкции костной ткани, наблюдаемый при метастазах рака почки, сопровождается болевым синдромом, механической нестабильностью и неврологической симптоматикой вследствие компрессии нервных структур.

Консервативные методы лечения при развитии патологических переломов позвонков и неврологического дефицита малоэффективны. В настоящее время хирургическое лечение при метастатическом поражении позвоночника подразделяется на 2 типа: радикальное и паллиативное. Радикальное хирургическое лечение солитарных метастазов рака почки в позвоночнике достоверно увеличивает общую выживаемость. Паллиативное хирургическое лечение метастатического поражения позвоночника позволяет улучшить качество жизни более чем у 80 % пациентов, что сообщали в разные сроки некоторые исследователи. Однако выбор тактики лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике остается актуальным вопросом, требует дополнительного поиска и создания единого алгоритма обследования и определения объема хирургического лечения.

Традиционно для определения онкологического прогноза и объема возможного оперативного лечения онкологи использовали различные онкоортопедические шкалы. В 2003 г. опубликованы данные двух независимых исследований, Oliveira С.Е. и Cai Y., которые провели сравнительный анализ появившихся к этому моменту шкал Harrington, Tokuhashi, Tomita, Bauer, Grubby, Constans, Gilbert, De Wald, позволяющих определить тактику хирургического лечения пациентов с метастатическими опухолями позвоночника. В результате

этих исследований стало очевидно, что использования одной шкалы недостаточно для определения тактики лечения, и даже при использовании нескольких шкал, показания к лечению определялись индивидуально, что обсуждено в 2003 году на 12<sup>th</sup> конференции ISOLS.

### **Степень разработанности темы**

Существующие онкоортопедические шкалы не учитывают особенности течения метастатического рака почки и возможности современного лекарственного лечения.

В последние десятилетия проведены многочисленные исследования, посвященные поиску возможных факторов прогноза выживаемости пациентов с диссеминированным раком почки [163].

В 1999 году R.J. Motzer с коллегами из Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (MSKCC; NY, USA), на основании многофакторного анализа выделили 5 независимых параметров, коррелирующих с выживаемостью пациентов, страдающих диссеминированным раком почки:

Неблагоприятные факторы прогноза:

- Соматический статус по шкале Karnofsky ниже 80%
- Повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови более чем в 1.5 выше верхней границы нормы.
- Повышение концентрации скорректированного Са в сыворотке крови более 10.0 мг/дл
- Снижение гемоглобина ниже нижней границы нормы
- Время от выявления диагноза до начала лекарственного лечения менее 12 месяцев.

На основании наличия или отсутствия неблагоприятных факторов, пациенты распределялись по группам предполагаемого прогноза [126,129].

С момента начала активного использования таргетных препаратов в клинической практике при метастатическом раке почки стала ощущаться необходимость обновления прогностической модели [50, 143].

В 2011 году представлены и данные исследования International Kidney Cancer Working Group, в котором оценены 5 независимых фактора прогноза на основании лечения 3748 пациентов, страдавших диссеминированным раком почки. Это:

- Анемия
- Лейкоцитоз
- Повышение ЛДГ
- Повышение ЩФ
- Гиперкальциемия.

Медиана выживаемости составила 26.9 месяцев в группе благоприятного прогноза, 11.5 месяцев в группе умеренного прогноза и 4.2 месяцев в группе неблагоприятного прогноза [122].

В 2009 году группа исследователей во главе с D. Heng на основании многофакторного анализа результатов лечения 645 пациентов, страдавших диссеминированным раком почки, с использованием таргетной терапии, выделили 6 независимых факторов, коррелирующих с выживаемостью:

- Уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы.
- Уровень скорректированного кальция сыворотки крови выше верхней границы нормы (более 10 мг/дл или 2.5ммоль/л).
- Общее состояние, оцененное по шкале Карнофского менее 80 %.
- Время от первичного выявления заболевания до начала лекарственного лечения (прогрессирования заболевания) менее 1 года.
- Увеличение количества нейтрофилов выше верхней границы нормы.
- Увеличение числа тромбоцитов выше уровня верхней границы нормы.

На основании наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических факторов, пациенты распределялись по группам предполагаемого прогноза (табл. 2, [86, 43]).



**Таблица 2** - Распределение больных на группы прогноза в зависимости от прогностических факторов

<b>Прогностическая группа</b>	<b>n неблагоприятных факторов</b>
Группа благоприятного прогноза	0
Группа умеренного прогноза	1-2
Группа неблагоприятного прогноза	2 и более

В настоящее время данная модель получила наибольшее распространение и клиническое применение [40].

Но в шкалах R. J. Motzer и D. Heng не учитывались ортопедические аспекты и нет рекомендаций по выполнению хирургического лечения метастатического поражения позвоночника, поэтому без соответствующей адаптации они не могут быть использованы в онкоортопедии.

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

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

1. Разработать оптимальный алгоритм обследования пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки.
2. Разработать оригинальную прогностическую шкалу для определения показаний и объема хирургического вмешательства при метастазах рака почки в позвоночнике.
3. Изучить осложнения хирургического лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике и разработать меры борьбы и методы их профилактики.

4. Оценить ранние и отдаленные ортопедические и онкологические результаты лечения.

### **Научная новизна**

Предложен новый подход к выбору объема локального лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике.

Будет разработана оригинальная математическая модель для определения показаний и объема хирургического вмешательства при метастазах рака почки в позвоночнике на основании онкологического и ортопедического прогнозов.

На основании анализа клинического материала будет оптимизирован алгоритм комплексного обследования пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике, определены объем, рационализировали показания и противопоказания к хирургическому лечению.

### **Теоретическая и практическая значимость**

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

Будут определены ценность современных методов диагностики и существующих прогностических шкал при определении тактики лечения пациентов с метастазами в позвоночнике.

Будут оценены факторы, влияющие на выбор тактики лечения.

На основании факторов прогноза сформулированы показания к выбору объема локального лечения.

Будет предложена методика определения объема возможного хирургического лечения пациентов – разработана математическая модель оценки индивидуального прогноза при метастазах рака почки в позвоночнике.

На основании ретроспективного анализа будет оценена рациональность применения различных объемов хирургического лечения метастазов рака почки в позвоночник.

Будут улучшены результаты лечения больных с метастазами рака почки за счет оптимизации объема хирургического лечения.

### **Методология и методы исследования**

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

### **Положения, выносимые на защиту**

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

## Степень достоверности и апробация результатов

Представленные в работе теоретические положения, выводы, методические подходы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе основаны на глубокой и тщательной проработке значительного ретроспективного и проспективного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам, подтверждаются проведенным на современном уровне исследованием. Для получения достоверных результатов автором использованы методы математического (статистического) анализа и клинические методы. Представленный объем материала (119 пациентов) и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Анализируемый материал обобщен и обработан с применением современных статистических методов, что позволяет обосновать достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций. Достоверность представленных данных подтверждается также актом проверки первичного материала

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе в рецензируемых научных журналах, входящих в список рекомендованных ВАК РФ для научных публикаций диссертантов.

Основные результаты исследования обсуждены на Российском онкологическом конгрессе 2015, 2016 и 2018 гг., а также на съезде Евразийской федерации онкологии (ЕАФО) в 2016 г. Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в деятельность специалистов клиники онкологического отделения хирургических методов лечения №1 (опухолей опорно-двигательного аппарата) и № 9 (вертебральной хирургии) отдела общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1 Эпидемиология и распространенность рака почки. Общие сведения

В настоящее время под термином «рак почки» подразумевают почечно-клеточные карциномы [24]. Почечно-клеточный рак является гетерогенным заболеванием, представленным различными морфологическими формами (табл. 3):

**Таблица 3** - Морфологические формы рака почки (современные представления)

Тип опухоли	%
Светлоклеточный рак – наиболее распространенный вариант ПКР	60–85%
Хромофильный (папиллярный) рак	7–14%
Хромофобный рак	4–10%
Онкоцитарный рак	2–5%
Рак из собирательных трубочек (протоков) Беллини.	1–2%

В основе традиционных классификаций рака почки лежат особенности морфологии клетки и клеточного ядра [107]. Около 5 % случаев почечно-клеточных карцином ассоциированы с онкологическими синдромами [3].

В патогенезе светлоклеточного ПКР основным механизмом служит инактивация гена VHL (von Hippel-Lindau syndrome), принимающего участие в регуляции биохимической адаптации клетки к гипоксии. При инактивации гена VHL запускаются процессы адаптации клетки к условиям гипоксии, даже при нормальной оксигенации тканей. В результате чего отмечена аномальная продукция многих факторов роста, в том числе способствующих увеличенному ангиогенезу [38, 96]. В папиллярном ПКР часто наблюдается мутационная активация тирозинкиназы MET, участвующей в запуске пролиферативных сигнальных каскадов [187].

Рак почки составляет около 3 % от всех онкологических заболеваний у взрослых и около 90 % от всех злокачественных новообразований почки [145, 93].

Ежегодно в мире регистрируется 189,1 тысяч новых случаев рака почки и 91 тысяча смертей от этого заболевания.

Рак почки занимает 10 место по уровню заболеваемости среди злокачественных новообразований [12]. Стандартизированный показатель заболеваемости составляет (на 100 000 тыс. человек): мужчины – 13.31, женщины – 7.34. С 2005 по 2015 гг. прирост абсолютного числа заболевших раком почки составил 28.61%. По величине прироста заболеваемости в период с 2005 по 2015 год рак почки занимает 2 место.

В 2015 году в России зарегистрировано 22846 новых случаев рака почки.

Рак почки обладает высоким метастатическим потенциалом. Метастатический рак почки занимает четвертое место по частоте встречаемости вторичного поражения костной системы. Метастазы в позвоночнике выявляются в 25-30% случаев уже при установлении диагноза рака почки. Средняя продолжительность жизни больных этой категории составляет 6–12 месяцев, и только 10% из них переживает 2 года [15]. В процессе лечения или в различные сроки после проведения хирургического лечения первичной опухоли, метастатическое поражение позвоночника обнаруживается еще у 25-50 % больных. Прогноз у пациентов с метастатическими метастазами был лучше [194], однако их пятилетняя выживаемость не превышала 9-10%. Наиболее часто метастазы рака почки обнаруживаются в легких, на втором месте - в костях скелета, по данным разных авторов от 24% до 51% [131, 137, 135].

Учитывая высокий уровень заболеваемости раком почки, огромный метастатический потенциал опухоли, выявление вторичного поражения костей скелета и позвоночника более чем у 50% пациентов, тяжесть состояния больных и высокую интенсивность болевого синдрома, актуальность вопроса лечения пациентов с диссеминацией рака почки в позвоночнике не вызывает сомнений.

## **1.2 Особенности метастатического поражения костей при раке почки**

Как установлено, у пациентов страдающих раком почки на момент установки диагноза или после проведенной нефрэктомии прогрессирование

болезни в костях скелета и в том числе в позвоночнике отмечается более чем в 50% случаев. Процесс развития метастатического поражения костей скелета регулируется многими факторами, такими как трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), костные морфогенетические белки (BMPs) и костный сиалопротеин (BSP), синтезирующиеся в результате повышения активности остеокластов [164, 47, 134]. Satcher выделяет ключевую роль в развитии вторичного поражения костей белка Кадгерин-11 [167]. Также важное место в развитии метастатического поражения позвоночника принадлежит гиперэкспрессии паратгормонподобного белка PTHrP (parathormonal protein), который способен активизировать костный обмен кальция. Joeckel et al. в результате проведенного исследования получили данные, что вследствие пролиферации опухолевых клеток и повышения активности АКТ, PLC $\gamma$ -1, p38 $\alpha$  и JNK, наблюдается повышение концентрации внеклеточного кальция - гиперкальциемия [94].

Наиболее часто метастатическое поражение костей скелета при раке почки представлено деструкцией литического типа, характеризующейся активным остеолитом вследствие повышенной активности остеокластов, стимулированных опухолевыми клетками и их ферментами (путем прямого разрушения костной ткани опухолью с помощью секреции коллагеназы). При этом наблюдается усиленная продукция PTHrP – следствие выделения TGF- $\beta$  (transformant growth factor- $\beta$ , трансформирующий фактор роста  $\beta$ ), который в активной форме выделяется при костной резорбции. Таким образом, деструкция кости, вызванная наличием опухоли, приводит к продукции активной формы TGF- $\beta$ , который, в свою очередь, взаимодействуя с опухолевыми клетками, усиливает продукцию PTHrP. Этим обусловлен высокий процент манифестации костных метастазов в виде возникновения патологических переломов позвонков, и вследствие этого - возникновения болевого синдрома и неврологического дефицита (в результате компрессии нервных структур за счет опухолевых масс или костных отломков). Риск развития патологического перелома позвонка при метастатическом опухолевом поражении костей зависит от типа деструкции и степени разрушения кортикального слоя кости. Вероятность возникновения патологического перелома

позвонка возрастает при литическом типе деструкции и разрушении кортикального слоя кости на 40-50% и более, при этом опорная функция позвонка снижается на 60-90%, значительно повышается риск развития патологического перелома позвонка [56].

Намного реже метастазы рака почки в костях скелета представлены бластическим и смешанным типами деструкции. По данным Zekri et al. в 71% отмечаются литический тип костной деструкции [208]. При развитии бластических метастазов новая костная ткань образуется остеобластами, также активируемыми веществами, выделяемыми опухолевыми клетками, причем процесс остеогенеза носит аномальный характер, и плотность образующейся костной ткани может быть выше обычной.

При костной деструкции смешанного типа присутствуют как очаги разряжения костной ткани, так и очаги остеосклероза.

Анализируя распределение метастазов рака почки в костях скелета, мы видим следующую картину: костные метастазы наиболее часто возникают в позвоночнике – 30 %, костях таза – 30 %, длинных трубчатых костях и другие локализации – 27 %, ребрах – 15% (табл. 4)

**Таблица 4** - Распределение метастазов рака почки в костях скелета (сводные данные)

<b>Локализация</b>	<b>%</b>
Позвоночник	30
Кости таза	30
Ребра	15
Длинные трубчатые кости и другие локализации	27

По данным Zekri et al. на основании анализа результатов обследования 103 пациентов, распределение метастазов рака почки в костях скелета выглядело следующим образом [208].



Суммируя данные различных исследований [56, 22, 13, 180, 112, 51, 120, 161] по частоте метастатического поражение различных костей скелета, отмечено, что вторичное поражение позвоночника составляет 42% (табл. 5.).

**Таблица 5** - Распределение метастазов рака почки в костях скелета

Кости таза и ребра	48%
Позвоночник	42%
Длинные трубчатые кости, кости черепа и др	10%

### **1.2.1 Особенности метастатического поражения позвоночника при раке почки**

По данным разных авторов метастатическое поражение позвоночника при прогрессировании рака почки отмечается более чем у половины больных. Столь высокий процент вторичного поражения позвоночника при раке почки обусловлен рядом анатомических предпосылок и биологическими особенностями опухоли.

Высокая частота метастатического поражения позвоночника при раке почки обусловлена особенностями венозной позвоночной системы – сплетения Батсона [4] и наличием гемопозитической ткани в телах позвонков. Венозное сплетение Батсона состоит из многочисленных анастомозирующих между собой бесклапанных сосудов, не имеющих в строении своей стенки базальной мембраны. Сосуды этого сплетения непосредственно связаны с межреберными венами и системой непарной вены. При повышении внутрибрюшного или внутригрудного давления, в результате возникновения синдрома сдавления нижней полой вены, который развивается у 50% больных при опухолевом тромбозе или при компрессии сосуда опухолью и увеличенными лимфатическими узлами, происходит усиление кровотока в венозной позвоночной системе, создавая благоприятные условия для быстрого попадания опухолевых эмболов в позвоночную венозную сеть, где атипичная клетка легко может мигрировать в губчатое вещество кости через капиллярную стенку (в связи с отсутствием базальной мембраны).

Наиболее часто метастатическое поражение представлено множественным характером, однако, по мнению разных авторов, частота солитарного поражения позвоночника при раке почки варьирует от 8 до 30% [174, 2, 180]. Это та группа больных, которым показано проведение радикального хирургического лечения.

При анализе частоты метастатического поражения позвоночника отмечено, что наиболее часто вторичные очаги выявляются в грудном и поясничном отделах позвоночника [112, 51].

Brihaue et al. проанализировали данные литературы с 1959 по 1985 г., касающиеся распределения метастатических опухолей в позвоночнике у 1585 больных. Так, грудной и грудопоясничный отделы оказались поражены у 70,3% пациентов, крестцовый – у 21,6% и шейный отдел – у 8,1% больных.

Суммируя вышесказанное и учитывая высокую частоту метастатического поражения позвоночника при раке почки, клинически проявляющееся болевым синдромом различной степени интенсивности, развитием неврологического дефицита, нестабильности пораженного отдела позвоночника и малую эффективность консервативных методов лечения, более 90% пациентов требуется проведение хирургического лечения в различном объеме [162].

### **1.3 Особенности клинической картины при метастатическом поражении позвоночника**

В большинстве случаев из-за анатомических особенностей (объем забрюшинного пространства и наличие паранефральной жировой клетчатки) при раке почки отмечается длительный «бессимптомный» период течения патологии. Классическая клиническая триада симптомов (боль, макрогематурия, пальпируемая опухоль) в настоящее время встречается редко. Одной из нормальных функций почечной паренхимы является продукция биологически активных веществ (эритропоэтин, ренин, простагландины, простаглицлины, тромбоксаны, образование активной формы витамина D), поэтому наличие опухоли почки может приводить к повышенной секреции указанных субстанций или к продукции гормонов, клинически проявляющейся в виде артериальной

гипертонии, эритроцитоза, гипертермии, гиперкальциемии [199]. Появление данных симптомов может быть единственным проявлением заболевания. Этим объясняется позднее обращение пациентов, страдающих раком почки, за медицинской помощью.

Учитывая высокий процент метастатического поражения костей скелета, в частности - позвоночника, достаточно часто первым клиническим проявлением опухолевого процесса являются локальные боли в костях скелета [33, 174].

До 75 % пациентов отмечают появление болевого синдрома при метастатическом поражении костей. Боль может быть единственной жалобой, которую пациенты предъявляют в течение длительного времени. Лечение болевого синдрома у онкологических больных является одной из наиболее важных проблем в современной онкологии [7].

Боли в спине – наиболее распространенный признак опухолевого поражения позвоночника у пациентов, страдающих раком почки. У 90 % пациентов болевой синдром предшествует симптомам развития компрессии нервных структур [136].

*Болевой синдром у онкологических пациентов* труднее всего поддаются традиционной анальгетической терапии и, как правило, требуют комплексного мультидисциплинарного подхода к лечению, требуя от врача не только знания арсенала современных лекарственных препаратов, но и владения навыками хирургических вмешательств.

В патогенезе болевого синдрома, вызванного опухолевым поражением костей, играют роль:

1. Раздражение нервных рецепторов медиаторами боли – простагландинами, кининами, гистамином за счет сопутствующей воспалительной реакции при поражении костной ткани.
2. Стимуляция остеокластов опухолевыми медиаторами - простагландинами, прокатепсином D, трансформирующими факторами роста, а также путем прямого действия секретиремых коллагеназы и других ферментов (отметил Mundy G.R. еще в 1984 году).

3. Периостальное напряжение.
4. Патологический перелом позвонка.
5. Гиперкальциемия.
6. Локальная опухолевая инвазия.
7. Рефлекторный мышечный спазм.

Боль в спине при вторичном поражении складывается из трех основных составляющих:

- механическая боль, вызванная нестабильностью пораженного сегмента;
- радикулярная боль, вызванная сдавлением нервного корешка опухолью или костным отломком при патологическом переломе. Для нее характерны специфические, иррадиирующие боли с дистальным распространением по ходу пораженного корешка. Часто радикулопатия сопровождается парестезиями, которые обычно более выражены в дистальных отделах конечностей [58];
- локальная боль, связанная с давлением на надкостницу.

Наряду с болевым синдромом, при метастатическом поражении позвоночника отмечает развитие неврологического дефицита в результате компрессии нервных структур. Метастатический рак почки занимает второе место по частоте развития неврологического дефицита. Компрессия спинного мозга в результате метастатического поражения позвоночника развивается у 5-14% таких пациентов [142].

Консервативные методы лечения при развитии патологических переломов позвонков и появления неврологического дефицита малоэффективны. [142, 55, 30]. Клинически компрессия спинного мозга в результате метастатического поражения позвоночника проявляется в виде радикулопатии и стволовых нарушений [30]. Радикулопатия – патологический процесс, возникающий вследствие компрессии или инвазии нервных корешков за счет опухолевой ткани; клинические проявления радикулопатии напрямую зависят от топике поражения, наиболее часто наблюдающиеся в виде болевого синдрома с парестезиями. [55]. Стволовые нарушения это симптомокомплекс, состоящий из болевого синдрома

на уровне поражения с чувствительными и двигательными нарушениями (включая парез различной степени, нарушение функции тазовых органов [58]) ниже уровня патологии - пораженного дерматома.

Неврологический статус пациента на момент обращения так же является важным прогностическим критерием, определяющих тактику хирургического лечения больных. По данным DeVita V и Tomita K. наивысшая степень неврологического дефицита - параплегия служит плохим прогностическим признаком. По мнению ряда авторов, длительность параплегии более 72 часов является противопоказанием для хирургического лечения [76].

Еще одним симптомом опухолевого поражения позвоночника является *нестабильность позвоночника*. Под термином нестабильность позвоночника понимается повышенная мобильность элементов позвоночника по отношению к друг другу вследствие их метастатического поражения, поэтому при физической нагрузке, в том числе и вертикализации, возникают патологические смещения позвонков с компрессией корешков или спинного мозга [65]. Концепция возникновения нестабильности позвоночника является важным аспектом в процессе определения объема хирургического лечения у пациентов с опухолевым поражением позвоночника.

Гиперкальциемия - повышение концентрации кальция в сыворотке крови более 10.0 мг/дл – грозное осложнение, возникающее в результате массивной деструкции костной ткани при множественном вторичном поражении, клинически проявляющаяся в виде угнетения сознания и нарушение концентрационной функции почек. По данным различных авторов, гиперкальциемия наблюдается у 20-30% больных с множественными метастазами в костях скелета [209]. В настоящее время с появлением и своевременным назначением бисфосфонатов, данное осложнение встречается значительно реже.

Знание особенностей клинической картины и неврологической симптоматики при поражении позвоночника необходимо для понимания механизмов и топике патологического процесса. Умение оценить и интерпретировать особенности болевого синдрома и неврологического статуса

при поражении позвоночника у онкологических пациентов требуется для адекватного выбора метода лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки.

#### **1.4 Алгоритм обследования пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки**

Особенность клинического обследования пациента с опухолевым поражением позвоночника при раке почки – это определенный алгоритм действий, направленный на оценку первичного очага, выявление распространенности метастатического поражения и определения онкологического прогноза для решения вопроса о показаниях и противопоказаниях к хирургическому лечению и его объему.

Стандартно алгоритм обследования пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки включает в себя:

- сбор онкологических анамнестических данных;
- оценку общего состояния по модифицированной шкале Карнофского, включая выполнение общесоматического обследования (ОАК, б/х крови, ЭКГ, ЭХО-КГ, спирометрия, консультация терапевта, кардиолога, обследование на вирусы и инфекции);
- оценку неврологического статуса (сроки манифестации клиники и ее оценка по шкале Frankel).

Рентгенологическое обследование является необходимым стандартом и в него включены:

- Рентгенография органов грудной клетки.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов являются необходимым стандартом.

Однако в ряде случаев, для уточнения и оценки метастатического поражения требуется выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

Для оценки распространенности метастатического поражения костей скелета выполняется остиосцинтиграфия с  $^{99}\text{Tc}$ , ПЭТ-КТ с FDG [85].

Для планирования возможного хирургического лечения также следует выполнить иные более подробные исследования согласно *anamnesis vitae*.

Для планирования возможного хирургического лечения метастазов в позвоночнике требуется [41]:

- рентгеновская компьютерной томография с 3D моделированием (РКТ 3D),
- магнитно-резонансной томография (МРТ),
- в ряде случаев: ангиография пораженного сегмента для оценки источников кровоснабжения метастатического очага, возможного вовлечения крупных артериальных или венозных сосудов, а также оценки кровоснабжения спинного мозга.

Обязательным условием планирования любого вида лечения является морфологическая верификация диагноза [147, 9]. Чрескожная трепан-биопсия опухолевого поражения позвоночника с морфологической верификацией в настоящее время является отправной точкой планирования любого вида лечения. Данная манипуляция относится к малоинвазивным рутинным процедурам и может быть выполнена амбулаторно. По опыту проведения чрескожных биопсий в РОНЦ с 1999 по 2009 (n-914 пациентов) информативность чрескожных трепан-биопсий составляет 93 % [147, 9, 18].

Традиционно онкологический прогноз и тактика возможного хирургического лечения определялись на мультидисциплинарном консилиуме с участием химиотерапевта и лучевого терапевта при помощи прогностических бальных систем – шкал Tomita, Tokuhashi, MSKCC (R.Motzer) и шкалы D.Heng.

### **1.5 Современные возможности лекарственного лечения диссеминированного рака почки, роль паллиативной нефрэктомии в рамках комбинированного лечения**

Основным объемом хирургического лечения локальных форм рака почки остается нефрэктомия. Но приблизительно у 30-50 % пациентов в различные

сроки после проведения хирургического лечения появляются отдаленные метастазы [15, 125, 110, 33, 116]. 5-летняя выживаемость больных с диссеминированным раком почки составляла по данным American Cancer Society в 2011 году от 0 до 10 %. По данным Althausen et al. прогноз заболевания всегда хуже при появлении метастазов в костях аксиального скелета, чем при поражении костей конечностей [33]. Средняя продолжительность жизни в группе пациентов с диссеминированным раком почки составляет 6-12 месяцев, и только 10 % из них переживет 2 года [208, 83, 21]. По данным F. Sim et al. продолжительность жизни при множественных метастазах рака почки составляет от 2-3 месяцев до нескольких лет. При солитарных метастазах рака почки в костях скелета выживаемость составляла 3-4 года.

Лечение метастатических форм рака почки остается актуальным вопросом современной онкологии.

До 2005 года стандартом лекарственного лечения пациентов с диссеминированным раком почки являлась иммунотерапия интерферонами и цитокинами, медиана продолжительности жизни составляла 12 месяцев, но 5-летняя выживаемость не превышала 5 % [21, 42, 52, 127, 67, 137]. Иммунотерапия, такая как интерферон- $\alpha$  и интерлейкин-2, была эффективна только у 10 % - 20 % пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком [128, 71]. Средняя продолжительность жизни для пациентов с прогрессированием рака почки в эпоху лечения цитокинами составляла около 13 месяцев [54].

По данным Maldazys and de Kernion на основании анализа историй болезни 181 пациента 1-летняя выживаемость пациентов с метастатическим раком почки составила 48 %, 5-летняя – 9 % [120]. В подобном исследовании по данным Jung et al. 1-летняя выживаемость составила 49 %; 5-летняя – 14 %, средняя продолжительность жизни 24 месяца [95]. По сводным данным 1-летняя выживаемость составила 53 %, 5-летняя – 13 %.

С другой стороны, по данным Althausen's study у пациентов с диссеминированным раком почки (с солитарными метастазами) отмечен более благоприятный прогноз и длительная продолжительность жизни. Так 1-летняя



выживаемость составила 84 %, 5-летняя – 55 % и 10-летняя 39 % [33]. Tobisu et al. также продемонстрировали схожие данные: 1-летняя выживаемость – 77%, 5-летняя – 45 % [185].

По мере развития представлений о молекулярных нарушениях при раке почки шло развитие нового направления лечения – таргетной терапии [116].

В настоящее время одобрены для клинического использования 7 таргетных препаратов, воздействующих на различные мишени:

Сунитиниб (Сутент) - является ингибитором тирозинкиназных рецепторов (VEGFR-1-3, PDGF a/b, c-Kit, Ret, FGFR).

Сорафениб (Нексавар) – ингибитор тирозинкиназных рецепторов VEGFR-1-3, PDGFRb, c-KIT, рецептора к фактору роста фибробластов (FGFR) и внутриклеточной Raf-киназы.

Пазопаниб – селективный ингибитор VEGFR-1-3, PDGFRb и c-KIT

Акситиниб и Тивозаниб (ингибиторы VEGFR) – новые ингибиторы TK рецепторов, которые обладают большей аффинностью к VEGFR-1-3 и, соответственно, могут блокировать потенциальные мишени при меньших концентрациях, что может сопровождаться меньшей токсичностью и лучшей переносимостью, а также более высокой эффективностью.

Бевацизумаб (Авастин) - является моноклональным антителом к VEGF. Темзиролимус и Эверолимус - ингибиторы mTOR.

К настоящему времени получены данные о результатах лечения пациентов с метастатическим раком почки с применением новых таргетных лекарственных препаратов [87, 20]. Лечение ангиогенными препаратами позволяют добиться объективных эффектов у 37 % пациентов при медиане времени до прогрессирования 11,9 мес. и медиане продолжительности жизни 24 месяцев [87, 20, 23]. В группе пациентов, получавших лечение и проведение тотального удаления метастатических очагов, медиана продолжительности жизни и 5-летняя выживаемость больных увеличиваются с 25 мес. до 41 мес. и с 15% до 39% соответственно ( $p=0.019$ ) в сравнении с лекарственным методом.

Хотя новые таргетные препараты доказали свою эффективность в достижении стабилизации болезни и умеренных сокращениях размера опухоли, полный ответ был редок [133].

При выявлении остеодеструктивных изменений в костях скелета, целесообразно назначение бисфосфонатов – группы лекарственных средств, ингибирующих развитие резорбции костной ткани. В рандомизированном исследовании, проведенном А. Lipton и соавт., установлено, что применение бисфосфонатов уменьшает риск развития патологических переломов по сравнению с плацебо на 61%.

В течение многих лет вопрос о выполнении паллиативной нефрэктомии в рамках комбинированного лечения пациентов с метастатическим раком почки был решен в сторону выполнения данного объема хирургического лечения всем пациентам перед началом системного лечения интерфероном альфа или интерлейкином. Связи дальнейшим развитием лекарственного лечения метастатического рака почки и появлением таргетных препаратов, отмечено существенное улучшение прогноза заболевания, а так же принципиально изменился сам подход к тактике лекарственного лечения метастатического рака почки. В рандомизированных исследованиях не доказана необходимость выполнения циторедуктивных операций пациентам перед проведением таргетной терапии. Хотелось бы обратить внимание на работы, посвященные прогнозированию течения метастатического рака почки у пациентов. Так в прогностической модели IMDC (D.Heng et al.) выполнения паллиативной нефрэктомии у пациентов с метастатическим раком почки не рассматривался как возможный маркер прогноза, так как не отмечено влияния нефрэктомии на общую выживаемость у данных больных. Однако хотелось бы отметить, что потенциальная выгода от выполнения нефрэктомии может быть получена у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 12 месяцев (группа благоприятного прогноза), рассчитанной по шкале IMDC; в группах умеренного и неблагоприятного прогноза по D.Heng, удаление первичной опухоли не улучшало прогноз заболевания. В нашей работе по выбору тактики хирургического лечения

у пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике, мы так же не отметили влияния паллиативной нефрэктомии на увеличение общей выживаемости.

Использование современных подходов к комбинированному лечению пациентов - применение лекарственных препаратов совместно с выполнением хирургического лечения метастатического поражения позвоночника позволяет значительно улучшить результаты терапии пациентов при диссеминированном раке почки.

### **1.6 Консервативные методы лечения метастатического поражения позвоночника при раке почки**

Низкая чувствительность опухоли к стандартным вариантам лучевой терапии и химиотерапии выводит на первое место хирургический метод в лечении манифестирующих позвоночных метастазов рака почки.

Традиционно при метастатическом поражении позвоночника возможно проведение хирургического и консервативного лечения.

*Хирургическому лечению метастазов рака почки посвящен соответствующий раздел (1.7).*

*Консервативное лечение метастазов рака почки подразумевает выбор адекватного метода лекарственного лечения болевого синдрома и учет возможности лучевой терапии. Рак почки относится к опухолям, низкочувствительным к стандартным режимам лучевой терапии. Радиорезистентность связана с действием фактора роста эндотелия сосудов. На современном этапе применение паллиативной лучевой терапии в монорежиме на зоны метастатического поражения позвоночника показано только группе пациентов, которым из-за неудовлетворительного общего состояния не показано проведение хирургического лечения. Лучевую терапию в таких случаях проводят лишь с целью снижения интенсивности болевого синдрома, она не влияет на общую выживаемость [133-134].*

Эволюция лучевой терапии привела к появления такого метода как Cyberknife. По данным Ung-Kyu Chang et al. на основании проведения Cyberknife

терапии 129 пациентам (при обследовании – 167 очагов метастатического поражения позвоночника). У 108 пациентов клинически метастатическое поражение позвоночника проявлялось в виде болевого синдрома, у 9 пациентов – в виде неврологического дефицита, у 12 пациентов метастатическое поражение позвоночника протекало без клинических проявлений. 53 (32%) пациентам ранее уже была проведена стандартная паллиативная лучевая терапия на зоны метастатического поражения. Всем пациентам терапия Cyberknife проведена в дозе 16-39 Gy. Через 6 месяцев наблюдения у 91% пациентов наблюдалось значительное снижение интенсивности болевого синдрома. В 75 метастатических очагах наблюдалось уменьшение размеров опухоли, в 8 случаях наблюдался продолженный рост. Клинически значимых осложнений не отмечено. Авторы делают вывод, что Cyberknife терапия безопасный и высокоэффективный метод лечения метастатического поражения позвоночника. В сравнении со стандартной дистанционной лучевой терапией Cyberknife является более эффективным методом лечения болевого синдрома. [44]. По данным Gibbs в 84% случаев проведения лечения данным методом, наблюдался выраженный эффект снижения болевого синдрома [78]. Ryu et al. так же сообщают о снижении болевого синдрома у 84% пациентов, которым проведена Cyberknife терапия на протяжении 1 года. Средняя продолжительность противоболевого эффекта составила 13.3 месяцев, повторное возникновение болевого синдрома отмечено 6.9% пациентов. [160]. По данным разных авторов, локальный контроль достигался в 90% случаев. [77].

Адекватная анальгезирующая терапия, включая современные подходы к лечению стойкой длительной нейропатической боли, позволяет несколько улучшить качество жизни пациентов с диссеминацией заболевания, не оказывая влияния на продолжительность жизни.

## 1.7 Хирургическое лечение метастатического поражения позвоночника при раке почки

Отсутствие локального и системного лечения при позвоночных метастазах приводит к появлению болевого синдрома на первом этапе, затем – к патологическому перелому позвонка и как следствие – к развитию нестабильности или компрессионного синдрома. Применяемый объем хирургического лечения костных метастазов при раке почки достаточно широк – от малоинвазивных вмешательств (селективные анальгетические блокады, чрескожные малоинвазивные операции – вертебропластики, кифопластики, чрескожные стабилизирующие операции) до радикальных (*en block* резекций и вертебрэктомий). В зависимости от степени диссеминации опухолевого процесса, онкологического прогноза, клинико-рентгенологической картины показан различный объем возможного оперативного вмешательства. Традиционно, возможность проведения хирургического лечения рассматривают для пациентов, чья ожидаемая продолжительность жизни превышает 3 месяца [136].

Болевой синдром и патологические переломы костей скелета вследствие снижения механической прочности кости при метастазах рака почки в позвоночнике приводят к инвалидизации больных, а в ряде случаев не позволяют проводить дальнейшее специальное лечение [159, 173, 172].

На заре становления онкологической вертебрыологии, одним из немногих методов лечения метастатического поражения позвоночника являлась лучевая терапия, которая комбинировалась с паллиативным хирургическим лечением или использовалась как самостоятельный вид терапии.

В 1980-х годах связи с развитием хирургической техники, значительно увеличилась доля хирургического лечения (в основном паллиативные операции) при метастатическом поражении позвоночника.

В 1990-е годы благодаря дальнейшему развитию медицинской науки, совершенствования хирургической и технической базы, появления новых материалов и имплантатов, совершенствования хирургических доступов к

позвоночнику, значительно увеличилась доля радикальных операций при опухолевом поражении позвоночника [28].

В 1990 году Tomita et al. предложили технику и методику выполнения радикальной en block спондилэктомии на грудном и поясничном отделах позвоночника, ставшую эталоном выполнения радикального хирургического лечения при первичных и солитарных метастатических опухолях позвоночника [189, 192, 191, 190, 32].

В настоящее время хирургическое лечение пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике представлено 2 основными типами: радикальное и паллиативное хирургическое лечение.

Главная особенность проведение радикального хирургического лечения заключается в радикальном тотальной удалении опухоли позвонка единым блоком с соблюдением онкологических принципов. Подобные объемы операций (спондилэктомии, вертебрэктомии, en block радикальные резекции) относятся к радикальному агрессивному хирургическому лечению, требующие тщательного отбора пациентов, чья ожидаемая продолжительность жизни превышает 12 месяцев. В группу радикального хирургического лечения так же относятся и краевые резекции позвонков – удаление опухоли происходит вдоль псевдокапсулы в пределах здоровых тканей.

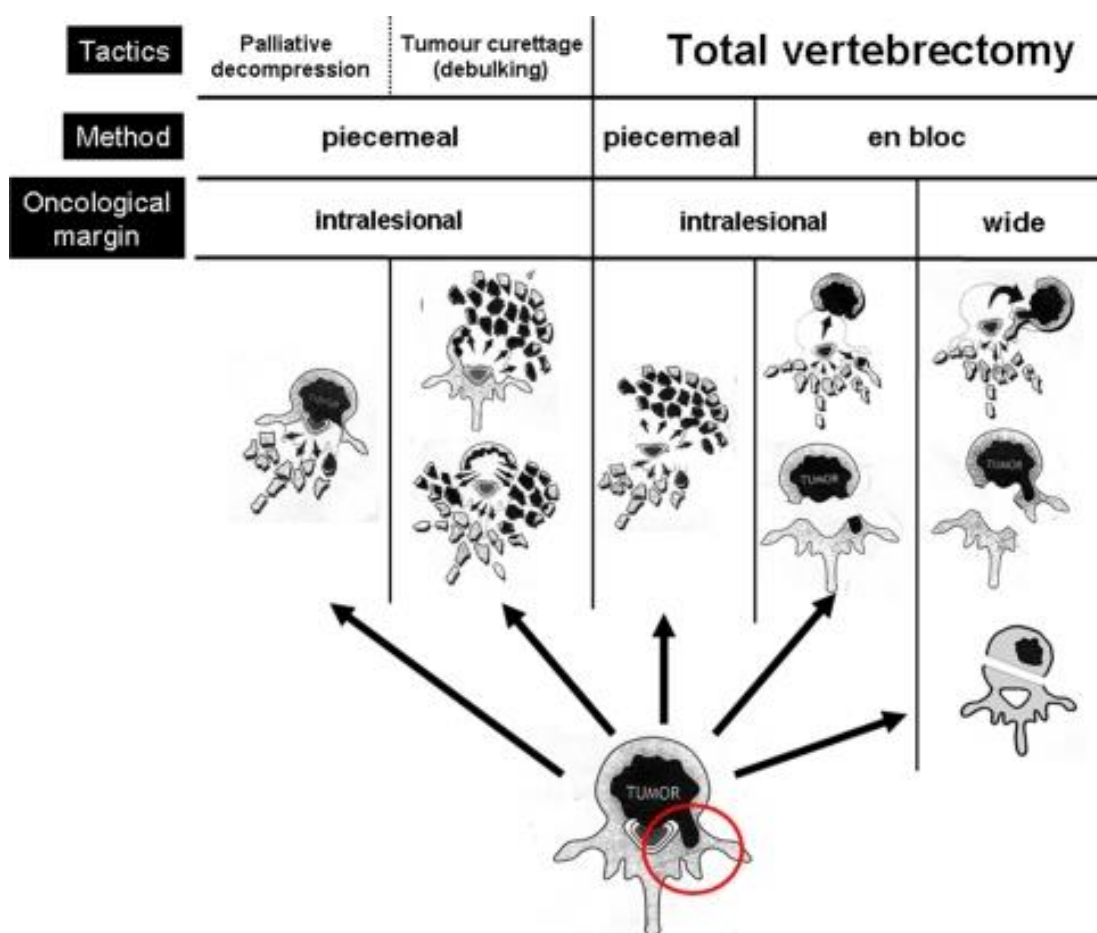
При проведении паллиативного хирургического лечения – тотальное удаление метастатического очага не преследуется, удаление происходит путем кюретажа или кускованием (внутриочаговая резекция). Основная цель данного типа лечения – достижение адекватного локального контроля, стабильности и улучшение качества жизни пациентов.

### **1.7.1 Классификация Global Spine Tumour Study Group**

Для сравнения международных результатов хирургического лечения и удобства классификации опухолевого поражения позвоночника, международной группой вертебральных хирургов предложена классификация опухолевого поражения позвоночника - GSTSG - Global Spine Tumour Study Group (рис. 1,

табл. 6, [49]). Авторы классификации GSTSG рекомендует использовать прогностические модели Tomita и Tokuhashi для определения онкологического прогноза и объема хирургического лечения, однако и они отмечали несовершенство существующих шкал - возникающие расхождения данных между полученной ожидаемой продолжительностью жизни и фактической.

В данной классификации не только отображены особенности опухолевого поражения позвоночника, но и даны рекомендации по выбору типа (радикальное или лечение), и объема хирургического лечения метастатического поражения позвоночника.



**Рисунок 1** - Классификация опухолевого поражения позвоночника по GSTSG

**Таблица 6 - Виды хирургического лечения по GSTSG**

Тип операций по GSTSG	Характер операций	Объем	Название
1	Паллиативное	удаление опухоли кускованием, чрезопухолева резекция	Декомпрессивная ламинэктомия
2			Удаление тела позвонка кускованием
3			Удаление задних комплексов позвонков, кюретаж опухоли тела позвонка
4			Удаление кускованием передних и задних опорных структур
5			Корпорэктомия с удалением кускованием задних структур позвонка
6			Спондилэктомия
7	Радикальное	En block удаление	Радикальная спондилэктомия
8			Радикальная корпорэктомия
9			Радикальная резекция

### 1.7.2. Малоинвазивные хирургические вмешательства (GSTSG 0)

Выполнение малоинвазивных методов лечения (вертебропластика, кифопластика, чрескожная стабилизация) при вторичном поражении позвоночника является паллиативным методом и направлено на улучшение качества жизни этой тяжелой категории пациентов.

Основные преимущества малоинвазивных манипуляций:

- небольшая операционная травма,
- более короткий восстановительный период,
- меньшая экономическая стоимость проводимого лечения [173].

Большинство малоинвазивных манипуляций могут быть выполнены под местной анестезией, амбулаторно, что дает значительные преимущества в лечении больных с диссеминированным процессом.

Чрескожная вертебропластика — современный эффективный метод лечения, позволяющий в короткие сроки восстановить опорную функцию позвоночного столба, тем самым уменьшить болевой синдром у пациентов с



опухолевым поражением позвоночника. Суть метода заключается в чрескожном введении специального костного цемента на основе полиметилметакрилата в полость деструкции в теле позвонка. За счет заполнения полости деструкции происходит стабилизация переднего опорного комплекса, что клинически проявляется в виде уменьшения болевого синдрома в пораженном сегменте. Проведение чрескожной вертебропластики показано пациентам с множественным метастатическим поражением, болевым синдромом, без компрессии спинного мозга. Выполнение данного объема хирургического лечения позволяет в минимальные сроки и с минимальным риском интраоперационных осложнений купировать болевой синдром и предотвратить развитие патологического перелома позвонка или дальнейшее снижение его высоты [5]. Особенности метода – малая инвазивность, отсутствие пред- и послеоперационного периодов, высокая эффективность, составляющая 85-96 %, при минимальном количестве осложнений, 2-10 % (при этом клинически значимые осложнения отмечены лишь в 4%). Пациентам с ожидаемо короткой продолжительностью жизни чрескожная вертебропластика дает возможность улучшить ее качество. У пациентов с диссеминированным метастатическим поражением вертебропластика является эффективным методом лечения болевого синдрома, позволяющим значительно улучшить качество жизни у 90% больных и уменьшить боли у 92% пациентов (у 42% пациентов отмечалось полное исчезновение болей). К особенностям данного метода можно отнести невозможность чрескожного восстановления высоты тела позвонка.

Чрескожная баллонная кифопластика – это вариант вертебропластики, заключающийся в введении в пораженное тело позвонка металлического кейджа, который раскрывается путем нагнетания давления и восстанавливает высоту позвонка. Затем в зону деструкции вводится костный цемент. Адекватное выполнение баллонной кифопластики с восстановлением высоты тела позвонка возможно в ранний период после возникновения патологического перелома [8, 36].

При невозможности достижения адекватной стабилизации путем выполнения чрескожной вертебропластики или высокого риска возникновения осложнений, при отсутствии компрессии спинного мозга, методом выбора является выполнение Чрескожной транспедикулярной стабилизации – логического развития оперативных вмешательств в вертебродологии – концепции *less invasive surgical procedures*. Суть данной операции заключается в выполнении адекватной транспедикулярной фиксации (путем имплантации транспедикулярных фиксирующих винтов) через несколько 2-сантиметровых разрезов и сборкой фиксирующей системы подкожно – без массивной операционной травмы мягких тканей на этапе доступа. Таким образом можно в раннем послеоперационном периоде возможно начало активизации и реабилитации больных. Выполнение чрескожной стабилизации позволяет в краткие сроки достигнуть снижения интенсивности болевого синдрома с меньшим интраоперационным травматизмом, более коротким периодом восстановления при полном адекватном достижении стабилизации пораженного сегмента позвоночника [151, 103, 170].

### **1.7.3. Паллиативное хирургическое лечение (GSTSG 1-6)**

Солидарные позвоночные метастазы при раке почки встречаются редко. В большинстве случаев (более 70 %, суммированные данные разных исследований) на момент обращения у пациентов уже имеются множественные метастазы, включая другие органы и системы или многоуровневое поражение позвоночника [49, 98, 180, 189]. При множественном метастатическом поражении позвоночника основной целью хирургического лечения является улучшение качества оставшейся жизни пациентов - уменьшение болевого синдрома, сохранение и по возможности улучшение неврологического статуса, осуществление локального контроля опухолевого роста в пораженном позвонке, создание стабильности в пораженном сегменте и продолжение основного лекарственного лечения [142]. Хирургическое лечение у этих пациентов не может носить радикальный характер.

Этим требованиям отвечают современные малоинвазивные методики. Однако при возникновении симптомов компрессии спинного мозга за счет косных отломков или опухолевой ткани при метастатическом поражении позвоночника при раке почки появляется необходимость в выполнении открытых операций - декомпрессивной ламинэктомии или передней декомпрессии со стабилизацией.

Методика декомпрессивной ламинэктомии заключается в осуществлении заднего доступа к структурам позвонка – пластинам и ножкам позвонков путем срединного разреза кожных покровов, подкожножировой клетчатки, тракции мышечных тканей в стороны и скелетизирования задней поверхности позвонков. На первом этапе выполняется установка транспедикулярных фиксирующих винтов. Затем выполняется удаление задней пластины и ножек пораженного позвонка, осуществляется ревизия и декомпрессия спинного мозга путем удаления опухолевой ткани или костного отломка. На последнем этапе выполняется гемостаз и сборка фиксирующей системы, послойное ушивание операционной раны. То есть основная суть данной операции заключается в устранении компрессии спинного мозга на уровне метастатического поражения путем удаления пластины позвонка и удаления костного отломка или опухолевого компонента вызывающего сдавление спинного мозга или нервного корешка; тотальное удаление опухоли при выполнении данного объема хирургического лечения не преследуется. Как уже говорилось ранее, своевременное выполнение декомпрессии спинного мозга является важным условием успеха, так как функциональные результаты операции напрямую коррелируют с неврологическим статусом до операции [75].

При выполнении передней декомпрессии спинного мозга, в отличие от декомпрессивной ламинэктомии доступ к телам позвонков осуществляется к передне-боковым поверхностям. В зависимости от уровня поражения позвоночника, доступ осуществляется торакотомно или забрюшинно. Методика операции заключается рентгенологической разметке, доступе, выполнении вышележащей и нижележащей дискэктомии и устранении передней компрессии за счет удаления тела позвонка путем кускования или кюретажа. Затем

производится установка эндопротеза тела позвонка и передней стабилизирующей системы, ушивание послеоперационной раны.

Паллиативное хирургическое лечение метастатического поражения позвоночника позволяет улучшить неврологический статус и уменьшить болевой синдром более чем у 80% пациентов – данные многих лет ведущих отечественных и ряда зарубежных авторов (Shaberg, 1985; Sundaresan N., 1986; Colter, 1990; Bilsky, 1999; Wang, 1999; Hatrick N., 2000; Fourny B., 2001, De Vita V., 2001; Tomita, 2001; Bauer, 2003; Wai E., 2003; Patchell R., 2003, Алиев М.Д., 2004).

Выполнение ламинэктомии без установки фиксирующей системы ведет к развитию нестабильности оперированного сегмента и требует выполнения стабилизирующего этапа [57]. На современном этапе развития хирургической техники, выполнение стабилизирующего этапа не вызывает значительного увеличения времени проведения оперативного лечения или количества осложнений [1]. Соответственно решение о необходимости выполнения стабилизирующего этапа в настоящий момент не вызывает сомнений. Стабилизация позвоночника с помощью современных фиксирующих систем способствует ранней эффективной реабилитации за счет восстановления стабильности и устранения деформации позвоночника. Выполнение декомпрессии спинного мозга со стабилизацией позволяет в ранние сроки улучшить неврологический статус, снизить интенсивность болевого синдрома, устранить симптомы нестабильности, реабилитировать пациента и продолжить специальное противоопухолевое лечение [142].

#### **1.7.4. Радикальное хирургическое лечение (GSTSG 7-9)**

На современном этапе развития лечения, 5-летняя выживаемость больных раком почки при I стадии составляет 81 %, однако на IV стадии прогноз заболевания был намного хуже и 5-летняя выживаемость составляла по данным разных авторов от 5 до 10 %.

Наиболее важным фактором, оказывающим влияние на продолжительность жизни, является современное лекарственное лечение – таргетная терапия и

возможность проведения радикального хирургического лечения солитарных метастазов [184, 33].

Именно пациентам с солитарными метастазами рака почки с благоприятным онкологическим прогнозом и длительной ожидаемой продолжительности жизни (более 12 месяцев) показано выполнение радикального хирургического лечения (en block резекции, корпорэктомии или вертебрэктомии), которое позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость до 35 %. По мнению большинства авторов, выполнение радикальной en block спондилэктомии при солитарном метастатическом поражении позвоночника при раке почки, позволяет обеспечить наилучший локальный контроль заболевания, увеличить общую выживаемость и улучшить функциональные результаты лечения [95, 114, 189, 114, 53, 200]. Суть данной операции заключается в радикальном удалении опухоли позвонка единым блоком с соблюдением онкологических принципов.

Методика данной операции состоит в осуществлении адекватного хирургического доступа к пораженному позвонку (как правило, комбинированным доступом), в зависимости от отдела позвоночника, расположения опухоли по классификации GSTSG и WBB. На первом этапе выполняется установка задней транспедикулярной фиксирующей системы и ламинэктомия; при вовлечении корешков в опухолевый процесс они могут быть перевязаны и пересечены. Следующим этапом выделяется передне-боковая поверхность удаляемого тела позвонка, рассекается передняя продольная связка позвоночника. Выполняется дискэктомия выше- и нижележащих межпозвонковых дисков, что позволяет удалить тело пораженного позвонка опухолью единым блоком. Удаляется задняя продольная связка позвоночника на уровне поражения и осуществляется ревизия спинного мозга. При вовлечении корешков в опухолевый процесс они перевязываются и пересекаются. Выполняется замещение дефекта тела позвонка эндопротезом. После чего операционная рана дренируется и послойно ушивается

Послеоперационный дефект костной ткани в таких случаях требует сложной комбинированной стабилизации – выполнения как передней стабилизации – установки эндопротеза тела позвонка, так и выполнение задней транспедикулярной фиксации. В этих случаях предъявляются особо строгие требования к предоперационной подготовке и высокоточного интраоперационного контроля позиционирования имплантатов. Так же актуальна проблема снижения интраоперационной лучевой нагрузки на пациента и персонал [17]. Логическим развитием методов интраоперационного контроля резекции и точности установки транспедикулярных фиксирующих винтов и других имплантатов, явилось появление навигационных систем. Применение этого метода позволяет с высокой точностью, минимальным риском осложнений и минимальной радиационной нагрузкой выполнять фиксацию с использованием различных вариантов транспедикулярных винтов или осуществлять точный контроль резекции тел позвонков.

В ряде работ, посвящённых лечению пациентов с метастазами рака почки, отмечается важность проведения хирургического тотального удаления солитарных метастазов [81]. На основании анализа лечения 337 пациентов с IV стадией, авторы отметили, что 16 % пациентов, которым проведено радикальное хирургическое лечение по поводу солитарных метастазов различных локализаций прожили 5 лет и более. Упомянутые в литературе случаи спонтанной регрессии вторичных очагов – наиболее частых вторичных очагов в легких после выполнения нефрэктомии - встречаются крайне редко, всего в 0.8% [79,197].

В других работах показаны еще более оптимистические результаты - 5- и 10-летняя выживаемость пациентов, которым проведено радикальное хирургическое лечение по поводу костных метастазов составляла 39,3 и 18% соответственно [14, 25]. В ряде работ отмечена особая важность радикального хирургического лечения пациентов с солитарными метастазами рака почки в позвоночнике, которое увеличивает общую выживаемость пациентов [95, 70, 60, 115, 159].

В своем наблюдении Kato et al. демонстрируют данные клинического наблюдения пациента 60 лет, с диагнозом «рак правой почки, T1N2M1 с метастатическим поражением плечевой кости и ThXII позвонка. Пациенту выполнена нефрэктомия, вторым этапом проведено радикальное хирургическое лечение по поводу вторичных очагов: *en block* корпорэктомия ThXII позвонка с замещением дефекта эндопротезом и стабилизацией ThXI-LI позвонков. Через месяц проведено хирургическое лечение по поводу метастатического поражения правой плечевой кости в объеме экскохлеации опухоли правой плечевой кости с замещением дефекта костным цементом. Адьювантно проведена ДЛТ на область правой плечевой кости. Начата иммунотерапия (interferon- $\alpha$  и interleukin-2). Через 1 год отмечено появление рецидива опухоли правой плечевой кости. Проведена лучевая терапия, СОД 50Гр, на фоне чего отмечался продолженный рост. В последующие 11 лет по поводу рецидивов опухоли правой плечевой кости проведено 7 оперативных вмешательств в объеме их удаления. Через 7 лет после нефрэктомии выявлен метастаз в правом легком, проведено хирургическое лечение в объеме удаление метастаза. Через 13 лет после первой операции по поводу метастаза рака почки правую плечевую кость, отмечено возникновение очередного рецидива опухоли правой плечевой кости с инфицированием п/о раны, выполнена ампутация. Через 15 лет после выполнения нефрэктомии, пациент жив без признаков рецидива опухоли или метастазов. Пациент отмечает относительно удовлетворительное качество жизни. За весь период наблюдения, рецидива в области корпорэктомии ThXII позвонка не отмечено. Kato et al. делают вывод: выполнение хирургического лечения при солитарных костных метастазах должно проводиться в радикальном объеме – в объеме *en block* резекции [98].

Florella Ruatta et al. получили важные данные в результате анализа случаев болезни 300 пациентов в метастазами рака почки в костях скелета. Пол, возраст, общий соматический статус, прогностические критерии MSCC, данные морфологического исследования, количество и локализация костных метастатических очагов, количество и локализация метастатических очагов в

других органах и системах, тип проведенного лечения по поводу костных метастатических очагов (радикальной хирургическое лечение или паллиативное хирургическое лечение или паллиативная лучевая терапия, другое локальное и системное лекарственное лечение), время от нефрэктомии до появления метастазов в костях скелета, а так же отдаленные онкологические результаты были анализированы в данной работе. Продемонстрированы следующие результаты: среднее время от проведения нефрэктомии до появления метастазов в костях составило 32.4 месяцев (от 0 до 324 месяцев). У 64 пациентов (21%) отмечалось только метастатическое поражение костей скелета, у 22 пациентов (7%) – отмечались солитарные метастазы в костях скелета. Медиана общей выживаемости составила 23.22 месяцев. Прогноз пациентов с солитарными метастазами в костях скелета был достоверно лучше чем у пациентов с множественными метастазами (в том числе и с метастазами в других органах и системах) – 40 месяцев и 20 месяцев соответственно ( $p < 0.001$ ). По данным однофакторного анализа, следующие факторы ассоциировались с неблагоприятным прогнозом: количество костных метастазов (более 1) ( $p < 0.005$ ), метастатическое поражение позвоночника ( $p < 0.0001$ ), наличие висцеральных метастазов ( $p < 0.0001$ ), степень ядерной дифференцировки по Фурману ( $p < 0.001$ ), морфологический вариант рака почки: не светлоклеточные почечноклеточные морфологические типы ( $p < 0.003$ ), критерии MSCC ( $p < 0.001$ ). По данным многофакторного анализа, наличие висцеральных метастазов, так же являлось неблагоприятным фактором прогноза, в то же время благоприятный прогноз по критериям MSCC, солитарные костные метастазы, возможность проведения радикального хирургического лечение были отнесены к благоприятным прогностическим факторам. Авторы дают следующее заключение: при солитарных костных метастазах при раке почки, радикальное хирургическое лечение обеспечивает локальный контроль и увеличивает выживаемость [156].

По данным S. Kato et al., выполнившим радикальное хирургическое лечение в объеме en block резекции позвонков 34 пациентам с диссеминированным раком почки, в группе пациентов, с солитарными метастазами рака почки в



позвоночнике 3-летняя выживаемость составила 77%, 5-летняя – 72%, 10-летняя 50%; в группе пациентов с единичными метастазами в позвоночнике и легких после радикального удаления всех метастатических очагов, 5-ти летняя выживаемость составила 75%, 10-летняя 67%. Авторы делают вывод о том, что наличие единичных метастазов в легких не является неблагоприятным прогностическим фактором. Неблагоприятными факторами прогноза были: неблагоприятный прогноз по критериям MССС, метастатическое поражение печени, лимфоузлов брюшной полости. Как заключение, авторы дают рекомендации по выполнению радикального хирургического лечения пациентам с солитарными метастазами рака почки в позвоночнике и отсутствием неблагоприятным факторов [99].

Интересные и важные данные продемонстрировали M. Santoni et al., в своей работе они оценивали возраст, пол, общесоматический статус, прогноз по MССС критериям, данные морфологического исследования, наличие висцеральных метастазов, время от проведения нефрэктомии до метастазирования в кости скелета, время от метастазирования в кости скелета до возникновения патологических переломов 470 пациентов с диссеминированным раком почки. Количество метастатических очагов ( $p=0.01$ ), наличие висцеральных метастазов ( $p=0.001$ ), степень ядерной дифференцировки по Фурману ( $p<0.001$ ), морфологический вариант рака почки: не светлоклеточные почечноклеточные морфологические типы ( $p<0.013$ ) достоверно ассоциировались с малой продолжительностью жизни и рассматривались в качестве прогностических факторов. Время от нефрэктомии до появления костных метастазов разделили на 3 группы: до 1 года, от 1 года до 5 лет, более 5 лет. Выбор данных временных интервалов основывался на работах, посвященных анализу отделенных результатах лечения пациентов в зависимости от продолжительности безметастатического периода (табл. 7, [165]).

**Таблица 7** - Общая выживаемость в группе пациентов с диссеминированным раком почки в зависимости от времени появления костных метастазов

<b>Время появления</b>	<b>Общая выживаемость</b>
До 1 года	13 месяцев
От 1 года до 5 лет	19 месяцев
Более 5 лет	22 месяца

Так же к благоприятным факторам прогноза были отнесены: возраст более 65 лет, ECOG-PS более 2, морфологический вариант рака почки: светлоклеточные почечноклеточные морфологический тип [166].

Большинством исследователей отмечается, что прогноз у пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике хуже, чем у пациентов с метастазами рака почки в костях конечностей или костях таза, это связано с особенностями анатомии, не позволяющими в большинстве случаев провести радикальное удаление метастазов [189, 40, 114, 33, 108]. Костные метастазы, как правило, более резистентны к проводимому системному лечению, чем висцеральные метастазы. Lin et al. провели ретроспективный обзор результатов лечения 368 пациентов с метастазами рака почки в костях конечностей и костях таза, которым проведено радикальное удаление метастатических очагов, в своих выводах они демонстрируют, что локальный контроль при солитарных метастазах рака почки достоверно увеличивает общую выживаемость, 1-летняя и 5-летняя выживаемость составляла 47% и 11% соответственно. Количество метастатических очагов так же достоверно влияет на общую выживаемость ( $p < 0.0001$ ): отмечалась большая общая выживаемость у пациентов с солитарными костными метастазами. В группе пациентов с множественными костными метастазами общая выживаемость оказалась больше, чем в группе пациентов с метастазами в легких ( $p = 0.009$ ). Также лучший прогноз отмечался у пациентов со светлоклеточным почечноклеточным раком ( $p < 0.0001$ ), чем у пациентов с другими

морфологическими формами рака почки. Степень злокачественности первичной опухоли [115] прогностического значения не имела ( $p = 0.17$ ).

Однако несмотря даже на радикальный характер хирургического лечения метастатического поражения позвоночника, местный рецидив не исключается [117].

Подводя итог, хотелось бы суммировать изложенные данные: пациентам с благоприятным онкологическим прогнозом, ожидаемой продолжительностью жизни более 12 месяцев и с солитарным метастатическим поражением позвоночника показано проведение радикального хирургического лечения в объеме en block резекции, спондилэктомии или вертебрэктомии (en block резекция по Tomita). Благодаря развитию хирургической технике, высокоточного предоперационного обследования, появления новых реконструктивно-пластических материалов, стало возможным выполнение подобных операций. Тем не менее, выполнение радикальных en block резекции позвонков - остается наиболее сложной задачей в окновертебурологии. Данный объем лечения проводится с комбинированной, как правило, передней и задней стабилизацией. Выполнение только задней стабилизации у этих пациентов через некоторое время приведет к развитию нестабильности [111]. Подобные объемы операций относятся к радикальному агрессивному хирургическому лечению, требующему тщательный отбор пациентов и точные определения показаний в зависимости от онкологического прогноза [192, 189].

Несмотря на изложенную выше важность проведения хирургического лечения в различных объемах у пациентов с диссеминацией рака почки, прогноз заболевания и выживаемость определяется своевременным назначением лекарственного лечения – таргетных препаратов.

### **1.7.5 Предоперационная селективная эмболизация**

В настоящее время выполнение предоперационной селективной эмболизации патологических сосудов опухоли, является стандартом при метастазах гипervasкулярных опухолей в позвоночнике. По данным разных

авторов – выполнение предоперационной эмболизации действительно уменьшает объем интраоперационной кровопотери, необходимость проведения гемотрансфузии, уменьшает время оперативного лечения и риск послеоперационных осложнений [204, 82, 169]. Выполнение эмболизации патологических сосудов опухоли с помощью N-2-butyl cyanoacrylate (NBCA) может быть использовано и как самостоятельный метод паллиативного лечения. Так, в своей работе Rossi et al. сообщают о клиническом положительном эффекте эмболизации сосудов опухоли в виде уменьшения метастаза в размере и снижения интенсивности болевого синдрома в 96%. Средняя продолжительность достигнутого эффекта отмечалась в течение 10 месяцев [155].

### 1.7.6 Осложнения хирургического лечения

Касаемо возможных осложнений хирургического лечения метастатического поражения позвоночника, по данным ряда исследований, частота их варьирует от 10 до 52%. [59, 35].

Основные осложнения хирургического лечения метастатического поражения позвоночника при раке почки можно распределить по следующим группам (табл. 8)

**Таблица 8** - Характеристики осложнений хирургического лечения метастатического поражения позвоночника при раке почки

Хирургические	Интраоперационные	Кровотечение Ранение дурального мешка Травма спинного мозга и/или нервных корешков
	Послеоперационные	Вторичное заживление, некроз п/о раны Инфицирование послеоперационной раны Гематома послеоперационной области Ликворея Менингит Нестабильность

Неврологическое	Отрицательная неврологическая динамика Усиление болевого синдрома
Общесоматические	Кардиопатология, пневмония, инфекция мочевыводящих путей, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА и т.д.

Fallatah S et al. на основании данных лечения 215 пациентов отметили усиление неврологического дефицита у 3 пациентов (1,4%) [64]. По данным Aono H et al. отрицательная неврологическая симптоматика отмечалась в 0,1 – 3% случаев [34]. По данным Алиева М.Д. с соавторами на основании анализа историй болезни 76 пациентов, получавших хирургическое лечение, полный регресс неврологического дефицита отмечен в 68%, частичный – 21%, в 11% динамики неврологического статуса не отмечено. В раннем послеоперационном периоде в 18% отмечено развитие пневмонии, в 7.8% отмечены общесоматические осложнения, возникновение инфекции мочевыводящих путей отмечено в 5%. 2 пациента погибли от общесоматических и хирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде [1].

По результатам A. Fottner et al. смертность в раннем послеоперационном периоде (первые 30 дней после выполнения хирургического лечения) 3.4% (скончались 4 пациента из 116). Послеоперационные осложнения отмечены в 9.5%: вторичное заживление послеоперационной раны 2%, неврологический дефицит 3%, послеоперационная гематома 1%, инфицирование эндопротеза 1%, нестабильность эндопротеза, пневмония 2%, патологический перелом 1%. [68]. По данным M. Laitinenab et al., частота хирургических осложнений составляла 17%, наиболее частыми были: раневая инфекция (4.9%) и прогрессирование основного заболевания в раннем послеоперационном периоде (3.7%) [110]. По данным A. Yoshiyama осложнения хирургического лечения отмечены в 24%. [206]. По данным разных авторов, смертность в раннем послеоперационном периоде составляет от 3.4 до 5,1% случаев [68].

Учитывая широкий объем возможного хирургического лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике в настоящее время требуется выполнение тщательного отбора в зависимости от показаний и противопоказаний,

онкологического прогноза, общего состояния, требуется создание единых стандартов определения объема хирургического лечения, которые могут быть рекомендованы к клиническому использованию в медицинских учреждениях.

### 1.8 Шкалы определения онкологического прогноза.

Традиционно для определения ожидаемой продолжительности жизни и объема возможного хирургического лечения использовались онкоортопедические шкалы, основанные на оценке степени диссеминации, состояния пациента, неврологического статуса, которые долгое время являлись стандартом выбора тактики хирургического лечения.

#### 1.8.1 Шкала Y.Tokuhashi

Шкала предложена группой Y. Tokuhashi в 1989 году как балльная система предоперационной оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов с метастатическим поражением позвоночника. Но она перестала отвечать лавинообразно нарастающим новым данным об опухолях почки, поэтому в 2005 году шкала Tokuhashi частично модифицирована (табл. 9), а в 2009 году опубликованы данные проспективной оценки ее использования [186, 187, 188].

**Таблица 9** - Прогностическая шкала Tokuhashi

1. Общее состояние больного		Баллы
Тяжелое	Карнофский 10-40%	0
Средней степени тяжести	Карнофский 50-70%	1
Удовлетворительное	Карнофский 80-100%	2
2. Количество костных метастазов		
Множественные	$\geq 3$	0
Единичные	1-2	1
Нет	0	2
3. Количество позвоночных метастазов		
Множественные	$\geq 3$	0
Единичные	1-2	1
Нет	0	2

4. Висцеральные метастазы		
	Невозможно удаление (множественные)	0
	Возможно удаление (единичные)	1
	Нет	2
5. Первичный очаг		
	Легкое, желудок, пищевод, мочевой пузырь	0
	Остеосаркома, поджелудочная железа, желчный пузырь	1
	Другие, НПО	2
	РМЖ, матка	3
	Прямая кишка	4
	Щитовидная железа, простата, почки	5
	Карциноидные опухоли	5
6. Неврологический статус		
Нижняя параплегия	Frankel A,B	0
Парапарезы	Frankel C,D	1
Нет дефицита	Frankel E	2
Максимальное количество баллов		15

В данной таблице представлена прогностическая шкала Tokuhashi для определения возможного объема операции. По сумме баллов определялась ожидаемая продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением позвоночника (табл. 10).

**Таблица 10** - Оценка ожидаемой продолжительности жизни по Tokuhashi

Количество баллов	Ожидаемая продолжительность жизни
0-8	< 6 мес
9-11	> 6 мес
12-15	> 1 года

Каждый параметр учитывался в баллах, при оценке состояния пациента по данной шкале на основании суммы баллов определялась ожидаемая продолжительность жизни.

Модифицированная шкала Tokuhashi исходно апробирована на 47 пациентах, которым проведено хирургическое лечение по поводу метастатического поражения позвоночника, рассчитанная продолжительность жизни совпала с фактической [188].

Данная шкала рекомендована многочисленными профессиональными консенсусами для практического клинического использования и получила массовое распространение [61, 149, 195].

Так, по данным Н. Chen et al. использование модифицированной шкалы Tokuhashi при сравнениях со шкалами Tomita, Bauer, van der Linden у пациентов с метастазами гепатоцеллюлярного рака в позвоночнике позволяло наиболее точно определить онкологический прогноз. Однако эта исследовательская группа предложила дополнительно использовать уровни альбумина и ЛДГ в сыворотке крови как прогностические факторы [45].

Tokuhashi et al. также провели оценку достоверности ожидаемой продолжительности жизни, используя проспективный анализ данных 183 пациентов, получавших хирургическое лечение по поводу метастатической болезни (первичный очаг – почки). Совпадение ожидаемого и фактического результата отмечено в 87,9 % случаев. Однако отмечено расхождение между ожидаемой и фактической продолжительностью жизни в группе умеренного прогноза, где фактическая продолжительность жизни была значительно меньше, и незначительное расхождение в группах благоприятного и умеренного прогноза [199, 88, 140].

Yamashita et al. в 2011 году провели исследования актуальности применения шкалы Tokuhashi. По их данным совпадение фактической и ожидаемой продолжительности жизни составило 79 % (69 из 85 пациентов). Также по их данным при применении шкалы Tokuhashi у пациентов с метастазами рака почки в позвоночник отмечена корреляция низкой суммы баллов и неблагоприятного



прогноза, но фактическая продолжительность жизни была ниже, чем результаты, полученные при использовании шкалы Tokuhashi [205]. Однако, у пациентов с метастазами рака легкого в позвоночнике наоборот, фактическая продолжительность жизни превышала ожидаемую [89].

Выскажем собственное мнение: в настоящий момент данная шкала не отражает возможностей современного лекарственного лечения и нуждается в дополнении и создании новых прогностических моделей.

### 1.8.2 Шкала К. Tomita

Группа К. Tomita и N. Kawahara, проводя ретроспективный анализ данных 67 пациентов, получавших различные виды лечения, еще в 2001 предложили иную новую прогностическую шкалу (табл. 11, [192, 100]). Оценивая результаты пациента по ней, исследователи получали рекомендации по ожидаемой продолжительности жизни и рекомендации по определению объема хирургического лечения.

**Таблица 11** - Прогностическая шкала выбора объема хирургического лечения по Tomita

Фактор	Баллы
<p><i>Степень злокачественности первичной опухоли</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Медленный рост (рак молочной железы, предстательной железы, щитовидной железы и т.д.)</li> <li>• Умеренный рост (рак почки, матки, желчного пузыря т.д.)</li> <li>• Быстрый рост (рак легкого, печени, желудка, толстой кишки, мочевого пузыря, НПО и т.д.)</li> </ul>	<p>1</p> <p>2</p> <p>4</p>
<p><i>Висцеральные метастазы</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нет</li> <li>• Солитарные или единичные</li> <li>• Множественные</li> </ul>	<p>0</p> <p>2</p> <p>4</p>
<p><i>Костные метастазы</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Одиночные или изолированные спинальные метастазы</li> <li>• Множественные</li> </ul>	<p>1</p> <p>2</p>

Оценка пациента и подсчет полученных баллов позволяют получить рекомендации по объему возможного хирургического лечения (табл. 12).

**Таблица 12** - Интерпретация результатов прогностической шкалы К. Tomita

<b>Баллы</b>	<b>Интерпретация</b>
2-3 балла	En block радикальное лечение
4-5 баллов	Эксхолеация, кюретаж, краевая резекция
6-7 баллов	Паллиативное хирургическое лечение
8-10	Консервативное лечение

Объем хирургического лечения определяется для каждого больного на основании прогностической шкалы и классификации метастатического поражения позвоночника. В настоящее время данную прогностическую шкалу наиболее часто используют совместно со шкалой Tokuhashi [207, 201, 209, 48, 139, 179, 46, 91]. При анализе результатов, полученных по шкале Tomita, Bauer отметил совпадение ожидаемой и фактической продолжительности жизни в группах благоприятного и неблагоприятного прогноза, однако отсутствие ряда важных параметров (оценка болевого синдрома и неврологический статус) снижает специфичность шкалы в отношении тактики лечения пациентов с неврологическим дефицитом, также завышены показания к хирургическому лечению.

Учитывая недостатки данных шкал, продолжены поиски новых прогностических моделей.

### **1.8.3 Шкала Н. Bauer**

В 1995 году, Н. Bauer et al. внедрили в клиническое использование достаточно простую и доступную шкалу (табл. 13, табл. 14) на основании оценки лечения 153 пациентов с метастазами рака различных локализаций в костях конечностей и 88 пациентов с метастазами в позвоночнике [91].

Шкала основывалась на следующих параметрах:

- локализация первичного очага,
- наличие висцеральных метастазов,
- количество костных метастазов,

**Таблица 13** - Модифицированная шкала Bauer для метастатического поражения позвоночника

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

**Таблица 14** - Выбор тактики хирургического лечения метастатического поражения позвоночника по Bauer

<b>Баллы</b>	<b>Цель лечения</b>	<b>Тактика хирургического лечения</b>
0-1	Паллиативная консервативная терапия	Консервативная терапия
2	Короткий срок ожидаемой продолжительности жизни	Паллиативное хирургическое лечение, задний доступ
3-4	Средний срок ожидаемой продолжительности жизни	Радикальное хирургическое лечение, комбинированный доступ

При анализе результатов применения шкалы Leithner et al (2008) и Wibmer et al (2011) заключили, что все 7 имеющихся прогностических шкал, включая шкалы Tokuhashi, Tomita, и Linden, могут быть применены для определения прогноза заболевания. Однако шкала Bauer наиболее точно отображает прогноз (распределение пациентов в группы умеренного и благоприятного прогноза) заболевания после 4 лет и более от лечения первичной опухоли. Медиана выживаемости в группе неблагоприятного прогноза (0-1 балл) составила 4.8 мес., в группе умеренного прогноза (2 балла) – 8.2 мес., в группе благоприятного прогноза (2-4 балла) – 28.4 мес [113, 203].

#### **1.8.4 Шкала Y.Van der Linden**

В 2005 van der Linden et al представили прогностическую шкалу на основании 3 критериев:

- соматический статус Карнофского,
- локализация первичной опухоли (рак легкого, молочной железы, предстательной железы другие локализации),
- наличие висцеральных метастазов.

Проведен анализа историй болезни 342 пациентов с метастазами в позвоночнике [37]. Совпадение ожидаемой и фактической продолжительности жизни составило 73 %.

### **1.8.5 Шкала Н.Katagiri**

Шкала Н.Katagiri отличается от других аналогичных прогностических шкал тем, что учитывает проведенное химиотерапевтическое лечение (до появления метастатического поражения позвоночника); оценивается степень костной диссеминация, а не метастатическое поражение позвоночника [97].

В 2003 г. опубликованы данные двух независимых исследований, Oliveira С.Е. и Cai Y., которые провели сравнительный анализ появившихся к этому моменту оценочных шкал Harrington, Tokuhashi, Tomita, Grubby, Constans, Gilbert, De Wald, позволяющих определить тактику хирургического лечения пациентов с метастатическими опухолями позвоночника. В результате этих исследований стало очевидно, что использования одной шкалы недостаточно для определения тактики лечения, и даже при использовании нескольких шкал, показания к лечению определялись индивидуально [материалы 12th конференции ISOLS, 2003].

Современные онкоортопедические шкалы, используемые для определения объема хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника, не учитывают особенности течения метастатического рака почки и возможности современного лекарственного лечения.

### **1.8.6 Шкала хирургического лечения нестабильности позвоночника (Spinal Instability Neoplastic Score)**

Как уже говорилось ранее, нестабильность позвоночника - это патологическая повышенная мобильность элементов позвоночника по отношению

друг к другу вследствие их метастатического поражения. На стабильность позвоночника при его метастатическом поражении влияет локализация вторичного очага, тип костной деструкции, уровень болевого синдрома, изменение сагиттального баланса (наличия деформации позвоночника, вывиха или подвывиха позвонков), степень снижения высоты позвонка, вовлечение задних элементов позвонка. Эти особенности опухолевого поражения позвоночника нашли свое отражение в классификации SINS (Spinal Instability Neoplastic Score) для бальной оценки риска развития нестабильности позвоночника (табл. 15) и интерпретация ее результатов (табл. 16). Отсутствие единых стандартов показаний и объема хирургического лечения нестабильности позвоночника при метастатическом поражении подтолкнула группу ученых к созданию шкалы хирургического лечения нестабильности позвоночника (SINS). Данная шкала продемонстрировала почти идеальную точность определения степени нестабильности. Чувствительность и специфичность шкалы SINS для нестабильности и промежуточной нестабильности 95,7% и 79,5% соответственно [69].

**Таблица 15** - Шкала хирургического лечения нестабильности позвоночника (Spinal Instability Neoplastic Score).

<i>Локализация поражения</i>	
Сочленения (C0-CII, CVII-ThII, ThXI-LI, LV-SI)	3
Мобильный отдел (CIII-CVI, LII-LIV)	2
Полуригидный отдел (Th3III-ThX)	1
Ригидный отдел (SII-SV)	0
<i>Болевой синдром</i>	
Боли есть	3
Периодическая боль, не механическая	1
Болей нет	0
<i>Деструкция кости</i>	
Литическая	2
Смешанная	1
Бластическая	0

<i>Сагиттальный баланс</i>	
Вывих, подвывих	4
Кифоз/сколиоз	2
Не изменен	0
<i>Коллапс тела позвонка</i>	
$\geq 50$ % высоты тела	3
$\leq 50$ % высоты тела	2
Высота не изменена при более 50% поражении	1
Ничего из перечисленного	0
<i>Вовлечение задних элементов</i>	
Двухстороннее	3
Одностороннее	1
Ничего из перечисленного	0

**Таблица 16** - Интерпретация шкалы Spinal Instability Neoplastic Score)

	<b>Баллы</b>	<b>Интерпретация</b>
Нестабильность поражённого сегмента	13-18	Нестабильный позвоночник - требуется выполнение стабилизации
Промежуточная нестабильность	7-12	Неопределенна стабильность - возможно требуется выполнение стабилизации
Стабильность пораженного сегмента	0-6	Стабильный позвоночник - стабилизация не требуется

Спинальная шкала нестабильности позвоночника (SINS) - простой, надежный инструмент для определения риска развития нестабильности позвоночника в результате опухолевого поражения, облегчающий выбор объема хирургического лечения – выполнять ли фиксацию пораженного сегмента или, несмотря на опухолевое поражение, стабильность сегмента сохраняется. [66].

Для определения онкологического прогноза заболевания и стратификации пациентов в соответствующие группы требовалось создание прогностической

модели, позволяющей с помощью простых и доступных критериев выделить группы пациентов в зависимости от предполагаемого прогноза.

Первое исследование по выявлению факторов прогноза при диссеминированном раке почки было проведено еще в 1986 году [120]. В качестве неблагоприятных прогностических факторов были предложены следующие показатели:

- Общее состояние пациента
- Наличие метастазов в легких
- Безметастатический период – время от первичного выявления рака почки до появления отдаленных метастазов.

За последние десятилетия проведены многочисленные исследования, посвященные поиску возможных факторов прогноза выживаемости пациентов с диссеминированным раком почки [163]. Созданы прогностические модели определения ожидаемой продолжительности жизни непосредственно для метастатического рака почки.

В последние десятилетия проведены многочисленные исследования, посвященные поиску возможных факторов прогноза выживаемости пациентов с диссеминированным раком почки [163].

### **1.8.7 Прогностическая модель R. Motzer (MSKCC)**

В 1999 году R.J. Motzer et al. из клиники Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (MSKCC; NY, USA), на основании многофакторного анализа, выделили 5 независимых параметров, коррелирующих с выживаемостью пациентов, страдающих диссеминированным раком почки, которым планировалось начало лекарственного лечения (IFN- $\alpha$ -терапии) [126, 129].

Неблагоприятные факторы прогноза:

- Соматический статус по шкале Карнофского ниже 80 %.
- Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более чем в 1.5 выше верхней границы нормы.

- Повышение концентрации скорректированного Ca<sup>2+</sup> в сыворотке крови более 10.0 мг/дл.
- Анемия.
- Отсутствие в анамнезе нефрэктомии [ibid].

Использованные прогностические факторы отражают особенности течения опухолевого процесса. Время от постановки первичного диагноза до прогрессирования менее 12 месяцев характеризует агрессивное поведение опухоли и ее колоссальный метастатический потенциал. Повышение ЛДГ сыворотки крови – неспецифический маркер метаболизма опухоли. Анемия и тромбоцитоз являются проявлениями *паранеопластического синдрома*. Гиперкальциемия отражает массивный остеолитический процесс.

На основании наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических факторов, пациенты распределялись по группам предполагаемого прогноза (табл. 17).

**Таблица 17** - Группа предполагаемого прогноза по Motzer RJ et al.

<b>Прогностическая группа</b>	<b>п неблагоприятных факторов</b>	<b>Медиана выживаемости</b>
Группа благоприятного прогноза	0	Более 2 лет
Группа умеренного прогноза	1-2	14 месяцев
Группа неблагоприятного прогноза	Более 2	4.9 месяцев

Медиана выживаемости более 12 месяцев достигнута у пациентов, получавших лечение интерферонами.

В 2004 году R. Motzer et al. при дальнейшем поиске возможных прогностических факторов, усовершенствовали данную прогностическую модель - независимый параметр «отсутствие нефрэктомии в анамнезе» был заменен на «время от выявления диагноза до начала лекарственного лечения менее 12 месяцев» (по этим критерием понималось время от первичного выявления рака



почки до прогрессирования и соответственно начала лекарственного лечения) и включив в нее неoadьювантную лучевую терапию на метастатические очаги и степень висцеральной диссеминации [132, 123, 130].

Длительное время MSKCC прогностическая модель и ее модификации являлись стандартами для стратификации пациентов с диссеминированным раком почки в группы риска и планирования лекарственного лечения. Внедрение данной модели позволило стандартизировать проведение различных клинических исследований и добиться корректного сравнения их результатов между собой. Одновременно, с помощью простых и доступных прогностических критериев можно было выделить группы пациентов в зависимости от предполагаемого прогноза.

С момента начала активного использования таргетных препаратов в клинической практике при метастатическом раке почки стала ощущаться необходимость обновления прогностической модели MSKCC, которая была внедрена в клиническую практику в тот период, когда единственной лекарственной опцией была иммунотерапия [130, 50].

Представлены данные исследования International Kidney Cancer Working Group, в котором оценивались 5 независимых фактора прогноза на основании лечения 3748 пациентов с диссеминированным раком почки:

- Анемия.
- Лейкоцитоз.
- Повышение ЛДГ.
- Повышение ЩФ.
- Гиперкальциемия.

Медиана выживаемости составила 26.9 месяцев в группе благоприятного прогноза, 11.5 месяцев в группе умеренного прогноза и 4.2 месяцев в группе неблагоприятного прогноза [122].

### 1.8.8 Прогностическая модель D.Heng (IMDC)

В 2009 году группа исследователей во главе с D. Heng на основании многофакторного анализа результатов лечения Бевацизумабом, Сунитинибом и Сорафенибом 645 пациентов с диссеминированным раком почки, выделил 6 независимых факторов, коррелирующих с выживаемостью [86].

В основу данной прогностической модели вошли 4 из 5 факторов из модели R. Motzer + два независимых фактора: увеличение нейтрофилов выше верхней границы нормы, увеличение числа тромбоцитов выше уровня верхней границы нормы были, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом (табл. 18, [43]). Так же на основании наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических факторов, пациенты распределялись по группам предполагаемого прогноза (табл. 19).

**Таблица 18 - Прогностическая модель D.Heng, 2009**

<b>Независимые прогностические факторы</b>	<b>Балл</b>
Уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы (ниже 120 г/л или 12 мг/дл)	1
Уровень скорректированного кальция сыворотки крови выше верхней границы нормы (более 10 мг/дл или 2.5ммоль/л).	1
Общее состояние, оцененное по модифицированной шкале Карнофского менее 80%.	1
Время от первичного выявления заболевания до начала лекарственного лечения (прогрессирования заболевания) менее 12 месяцев	1
Увеличение нейтрофилов выше верхней границы нормы (нормальное значение $2.0-7.0 \times 10^9$ /л)	1
Увеличение числа тромбоцитов выше уровня верхней границы нормы (выше $320 \times 10^9$ /л)	1

**Таблица 19** - Группы прогноза по D. Heng

<b>Прогностическая группа</b>	<b>Число неблагоприятных факторов</b>
Группа благоприятного прогноза	0
Группа умеренного прогноза	1-2
Группа неблагоприятного прогноза	2 фактора и более

В настоящее время данная модель получила наибольшее распространение и клиническое применение. Прогностическая модель D. Heng et al. используется для обработки данных и сравнения результатов лечения больных в Международной Многоцентровой Базе Данных (IDC). Полученные результаты ожидаемой 2-летней продолжительность жизни по данным Международного консорциума наиболее точно совпадали с фактической [87].

Несмотря на использование различных прогностических факторов, ассоциированных с плохим прогнозом в многочисленных исследованиях, общими и прогностически значимыми являются следующие факторы:

- временной интервал менее 12 месяцев от даты установки первичного диагноза до прогрессирования заболевания;
- мультиорганное метастатическое поражение;
- неудовлетворительное общее состояние по шкале Карнофского (менее 80%);
- анемия – снижение уровня гемоглобина крови ниже нижней границе нормы;
- повышение ЛДГ выше верхней границы нормы;
- гиперкальциемия.

Эти факторы, вероятнее всего, ассоциированы с прогрессированием заболевания, и позволяют адекватную оценить прогноз заболевания, независимо от проведенного ранее (иммунотерапия, таргетная терапия) лечения [122, 43].

### **1.8.9 Прочие исследования возможных факторов прогноза**

Как возможные прогностические критерии расценивались многие факторы (табл. 20). Althausen et al. представили результаты анализа данных больных с метастазами рака почки в костях скелета.

К факторам благоприятного прогноза в этом ретроспективном исследовании отнесены:

- Безметастатический интервал более 12 месяцев,
- Солитарные метастазы в костях конечностей.

Пол, возраст, наличие патологического перелома не влияли на прогноз заболевания [33, 210].

По данным Jung et al. солитарный характер метастазирования, возможность проведения радиального хирургического лечения, нефрэктомия в анамнезе также относились к независимым благоприятным прогностическим факторам.

По данным Yutaka Toyoda et al. достоверно большая выживаемость отмечалась у пациентов с безметастатическим интервалом более 24 месяцев и только костными вторичными очагами [194].

Ранее Leibovich et al. представили результаты исследования, включавшего данные 727 пациентов: время от постановки диагноза «рак почки» до появления первых метастазов менее 2 лет ассоциировалось с более неблагоприятным прогнозом. Соматический статус (оцениваемый по шкалам ECOG или Карнофского) сам по себе является независимым прогностическим фактором [121].

Tsui et al. в другом исследовании продемонстрировали, что 5-летняя выживаемость была достоверно выше у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0) чем у пациентов с ECOG 1 – 81 % vs 51 % [193].

По данным Lin et al. степень злокачественности первичной опухоли прогностического значения не имела ( $p = 0.17$ ) [115]. Эти данные подтверждаются и другими исследованиями. Так по данным J.Patard et al. стадия по классификации TNM, степень ядерной дифференцировки по Фурману не коррелировали с выживаемостью больных с метастатическим раком почки [141]. По данным Steffens S степень ядерной дифференцировки по Фурману так же не является прогностическим фактором при метастатическом хромофобном раке почки [175]. Те же данные получены и в других исследованиях: при метастатическом раке почки анатомические характеристики (TNM, размер первичной опухоли) и

морфологические характеристики (степень дифференцировки по Fuhrman grade, морфологический тип) не являются прогностическими факторами [200, 181]. Напомним, что в наиболее распространённых прогностических моделях для метастатического рака почки (Motzer R., Heng D.) так же не рассматривались морфологические характеристики опухоли.

**Таблица 20** - Сводная таблица прогностических факторов неблагоприятного прогноза при диссеминированном раке почки

Фактор	Автор
Отсутствие нефрэктомии в анамнезе	F.Ruatta et al
Время от первичного выявления заболевания до начала лекарственного лечения (прогрессирования заболевания) менее 1 года.	S.Kato et al
Морфологический вариант рака почки: не светлоклеточные почечноклеточные морфологические типы (p<0.003)	M.Sanoni et al
Степень ядерной дифференцировки по Фурману G3-4	R. Motzer et al
Количество костных метастазов (более 1)	International Kidney Cancer Working Group
Возраст менее 65 лет	
Метастатическое поражение позвоночника	
Количество метастатических очагов более 1(всего)	
Соматический статус по шкале Карнофского ниже 80% или ECOG-PS меньше 2	D. Heng et al
Наличие висцеральных метастазов (p<0.0001)	A.Gasparini et al
Метастатическое поражение легких	Jung et al
Метастатическое поражение печени	
Метастатическое поражение лимфоузлов брюшной полости	Althausen et al
Неблагоприятный прогноз по критериям MSCC	
Снижение гемоглобина ниже нижней границы нормы	
Лейкоцитоз	
Увеличение количества нейтрофилов выше верхней границы нормы	
Увеличение числа тромбоцитов выше уровня верхней границы нормы	

Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови более чем в 1.5 выше верхней границы нормы.	
Повышение концентрации скорректированного кальция в сыворотке крови более 10.0 мг/дл	
Повышение ЩФ	
Невозможность проведения радикального хирургического лечения	

Неоднородность клинической группы пациентов с метастатическим раком почки, большое число возможных прогностических факторов, противоречия в трактовке их ценности подтверждают, что в настоящее время не существует единой «совершенной» модели течения опухолевого процесса, которая позволит прогнозировать результаты лечения с высокой степенью точности [10].

### **1.9 Обобщенный анализ современных прогностических моделей**

Все существующие прогностические модели для пациентов с метастатическим поражением позвоночника основаны на комбинации различных факторов, которые влияют на общую выживаемость (тип первичной опухоли и наличие висцеральных метастазов, другие клинические и лабораторные показатели).

Rades et al и Douglas et al. акцентируют внимание на важности функционального состояния пациента, включая его амбулаторную активность пациента, темп развития и степень неврологического дефицита, что не включено в большинство других шкал (Tomita, Bauer, van der Linden, Katagiri). Такие различия анализируемых факторов могут быть объяснены гетерогенностью групп пациентов с метастатическим поражением позвоночника, используемых в анализе в попытках поисков прогностических критериев.

Результаты сравнительного анализа основных онкоортопедических современных шкал, наглядно демонстрируют недостаточность оценки онкологических аспектов, особенностей развития онкологического процесса при раке почки, не учитывают современные возможности лекарственного лечения, и

использование одной из существующих шкал недостаточно для определения тактики лечения. Прогностические модели R.Motzer и D.Heng не отображают ортопедических аспектов и без соответствующей адаптации не могут быть использованы в хирургии. В настоящий момент нет единого мнения, какая из используемых прогностических моделей является наиболее достоверной. Все шкалы имеют свой лимит точности, и нет ни одной прогностической системы, позволяющей определить ожидаемую продолжительность жизни с точностью 90% и более.

Учитывая вышесказанное, существующие онкоортопедические шкалы применяются для проведения сравнительных клинических анализов результатов лечения, но не могут быть использованы в качестве стандартов выбора объема хирургического лечения [138, 148]. Также группа исследователей выступает против определения ожидаемой продолжительности жизни и объема хирургического лечения, основанного на данных прогностических моделей [73, 74, 177]. Gasbarrini et al. более склонны к индивидуальному определению показаний и противопоказаний к хирургическому лечению, а так же к выбору его объема, с учетом чувствительности опухоли к химио- и лучевой терапии [73, 74].

Paton et al так же предлагают определять индивидуальный объем хирургического лечения, основываясь на решении многопрофильного консилиума [144].

Этими фактами и продиктована необходимость дальнейшего продолжения исследований по поиску и оценки прогностических факторов и создание единой современной шкалы определения онкологического прогноза, отдельной для каждой нозологии.

Существующие прогностические модели разработаны с учетом многих онкологических и ортопедических аспектов, однако не учитывают особенности течения метастатического рака почки и возможности современного лекарственного лечения [124]. Использование одной из имеющихся в настоящий момент шкал недостаточно при определении тактики хирургического лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике. Значительные отличия в

протекании метастатической болезни - от бессимптомных очагов до бурного прогрессирования опухолевого процесса - требуют дальнейшего изучения. Поэтому актуальными проблемами являются поиск и оптимизация прогностических систем с учетом возможных молекулярно-биологических факторов прогноза.

Комплексное лечение пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике является сложной и актуальной проблемой в онкологии, которое до сих пор не имеет единых стандартов и требует продолжения научного поиска. Существующие современные ортопедические прогностические шкалы не учитывают неоднородность клинических групп пациентов с метастатическим поражением позвоночника и современные возросшие возможности лекарственного лечения и требуют обновления. Прогностические модели R.Motzer и D. Heng без значительной адаптации не могут быть использованы в онкоортопедии. Так же актуально стоит вопрос о повышении точности современных шкал. Все эти вопросы требуют продолжения поиска новой модели.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Структура и общая характеристика диссертационного исследования

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

Критериями включения в исследование были: а) патоморфологически подтвержденный метастаз рака почки в позвоночнике б) клинические проявления поражения позвоночника: болевой синдром, нестабильность позвоночника на фоне метастатического поражения и неврологический дефицит, что являлось показанием к проведению хирургического лечения. В зависимости от ожидаемой продолжительности жизни (онкологического прогноза) все больные были разделены на три клинические группы.

При проведении анализа историй болезней были получены демографические данные, особенности анамнеза заболевания (в том числе и лекарственного анамнеза), общее состояние больного, неврологический статус, особенности и сроки прогрессирования, характеристика метастатического поражения и его проявления. Так же были отмечены особенности хирургического лечения: дата и тип операции, объем операций и продолжительность, объем кровопотери и осложнения. Отмечены и особенности послеоперационного периода: развившиеся осложнения, функциональные результаты проведенного лечения (общее состояние, интенсивность болевого синдрома, неврологический статус), лекарственная и лучевая терапия, данные контрольных осмотров, а также данные, касающиеся местных рецидивов и летального исхода (табл. 21, табл. 22).

**Таблица 21** - Исходные характеристики пациентов, вошедших в группу исследования (n-119)

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

В исследование были включены 119 больных, распределение по полу: 85 пациентов мужского пола, 34 пациентки женского пола. Средний возраст пациентов составил 56.2 лет (от 22 лет до 79 лет) .

**Таблица 22** - Распределение больных по полу и возрасту

<b>Характеристика</b>	<b>Число больных</b>
Распределение по полу	мужской пол 85, женский пол 34
Средний возраст	56.2 лет (от 22 до 79 лет)

У 77 пациентов (64%) на момент установки диагноза рак почки была I-III стадии заболевания, у 42 пациентов (36%) рак почки выявлен с наличием метастатического поражения позвоночника (IV стадия заболевания).

До обращения в медицинские учреждения по поводу метастатического поражения позвоночника хирургическое лечение по поводу первичной опухоли –

нефрэктомии проведено 58 пациентам (48%). Хирургическое лечение в комбинации с лекарственным лечением (иммунотерапией или таргетной терапией) и/или с дистанционной лучевой терапией проведено 27 пациентам (22%). 1 пациенту проведена лучевая терапия на зоны метастатического поражения позвоночника и неоадьювантно начато лекарственное лечение. 1 пациенту первым этапом проведена только лучевая терапия на зоны метастатического поражения. У 32 (26%) больных манифестация опухолевого заболевания была представлена клиникой метастатического поражения позвоночника, специальное лечение не проводилось (табл. 23)

**Таблица 23** - Проведенное лечение на момент обращения по поводу метастатического поражения позвоночника

<b>Вид проведенного лечения</b>	<b>Число больных</b>
Только хирургическое лечение	58
ХЛ+ЛЛ	15
ХЛ + ДЛТ	5
ХЛ+ЛЛ+ДЛТ	7
ДЛТ+ЛЛ	1
Только ДЛТ	1
Лечение не проводилось	32

Из таблицы видно, что более чем у 26 % пациентов (32 пациента) при первичном обращении по поводу рака почки при обследовании выявлены отделенные метастазы. Безметастатический интервал - период от диагностики рака почки до диссеминации заболевания составлял: до 1 года – у 85 больных, от 1 лет до 5 лет - у 21 больных, более 5 лет – у 13 больных. Средний безметастатический интервал составил 21 месяц.

На момент обращения по поводу метастатического поражения позвоночника, безметастатический интервал (время от выявления первичной опухоли до выявления отдаленных метастазов) составил (табл. 24): до 1 года у 85 пациентов (71.4%), до 5 лет у 21 пациента (17.6%), более 5 лет у 13 больных

(10.9%).

**Таблица 24** - Распределение больных в зависимости от продолжительности безметастатического интервала

<b>Продолжительность безметастатического интервала</b>	<b>Число больных</b>
До 1 года	85
От 1 лет до 5 лет	21
Более 5 лет	13

У 34 пациентов (28.5%) в нашем исследовании безметастатический интервал был более 1 года. При этом у 52 (42%) пациентов на момент выявления опухоли почки, уже имелись метастазы в позвоночнике – безметастатический интервал – 0 месяцев. Среднее время от проведения лечения по поводу первичной опухоли до прогрессирования болезни составило 18.2 месяцев.

У 71 пациента по данным обследования не было висцеральных метастазов; у 16 - отмечены единичные висцеральные метастазы. Множественные висцеральные метастазы отмечены у 32 пациентов (табл. 25).

**Таблица 25** - Характеристика висцерального метастазирования

<b>Характеристика</b>	<b>Число больных</b>
Нет висцеральных метастазов	71 (59.6%)
Единичные	16 (13.4%)
Множественные	32 (26.8%)

При анализе распределения локализации висцерального метастазирования (табл. 26), отмечено, что наиболее часто метастазы рака почки были выявлены в легких и лимфатических узлах. При этом у 4 пациентов метастатическое поражение легких было единичное, так же единичный метастаз в лимфатическом узле был выявлен у 1 пациента.

**Таблица 26 - Характеристика висцеральных метастазов**

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

Экстравертебральное метастатическое поражение костей скелета (табл. 27) отсутствовало у 59 пациентов, единичные метастазы в костях отмечены у 26 больных. Множественное метастатическое экстравертебральное поражение костей скелета наблюдалось у 34 больных.

**Таблица 27 - Наличие метастатического поражения костей скелета (исключая метастатическое поражение позвоночника)**

<b>Характеристика</b>	<b>Число больных</b>
Нет поражения костей скелета	59
Единичные	26
Множественные	34

Солидарное метастатическое поражение позвоночника отмечено у 42 пациента (включая пациентов с солидарными метастазами в других костях скелета, у 22 больных солидарные метастазы отмечены только в позвоночнике; у 29 больных метастатическое поражение позвоночника представлено единичными

очагами. Множественное метастатическое поражение позвоночника отмечено у 48 пациентов (табл. 28). Распределение пациентов по отделам поражения позвоночника представлено в табл. 29.

**Таблица 28** - Характеристика метастатического поражения позвоночника

<b>Характеристика</b>	<b>Число больных</b>
Солитарное поражение	21
Единичные	37
Множественные	61

**Таблица 29** - Распределение пациентов по отделам поражения позвоночника

<b>Отдел позвоночника</b>	<b>Число больных, %</b>
Шейный отдел	12 (10%)
Грудной отдел	76 (63%)
Поясничный отдел	60 (50%)
Крестцовый отдел	6 (5%)

Общесоматический статус, уровень амбулаторной активности и качество жизни пациентов оценивается по модифицированной шкале Карнофского (Karnofsky Performance Status) (табл. 30).

**Таблица 30** - Шкала амбулаторной активности D. Karnofsky

<b>%</b>	<b>Активность</b>	
100	Практически здоров: жалоб нет; признаков заболевания нет	Сохранена нормальная ежедневная активность; медицинская помощь не требуется
90	Сохранена нормальная ежедневная активность; незначительная степень выраженности проявлений заболевания	
80	Нормальная ежедневная активность поддерживается с усилием; умеренная степень выраженности проявлений заболевания	

70	Способен себя обслужить; не способен поддерживать нормальную ежедневную активность или выполнять активную работу	Утрата трудоспособности, возможно проживание в домашних условиях большей частью способен себя обслужить; требуется уход в различном объеме
60	Большей частью способен себя обслужить, однако в отдельных случаях нуждается в уходе. Пациент не требует постоянной помощи.	
50	Частично способен себя обслужить, частично нуждается в уходе, часто требуется медицинская помощь. Пациент постоянно нуждается в посторонней помощи	
40	Не способен себя обслуживать, требуются специальный уход и медицинская помощь. Инвалид, нуждается в специализированной помощи и уходе.	Не способен себя обслужить, требуется госпитальная помощь; возможна быстрая прогрессия заболевания
30	Не способен себя обслуживать, показана госпитализация, хотя непосредственная угроза для жизни отсутствует. Глубокая инвалидность, лежачий больной.	
20	Тяжелое заболевание: необходима госпитализация, необходима активная поддерживающая терапия. Пациент требует мероприятий по поддержанию жизни.	
10	Терминальный период: умирающий больной. Быстро прогрессирующий фатальный процесс.	
0	Смерть	

Методика предназначена для определения общего статуса больного в процентах - от 100% при полной (нормальной) активности до 0% (смертельный исход) с градациями в 10%.

В нашем исследовании, общесоматический статус и уровень амбулаторной активности, оцениваемый по шкале Карнофского (табл. 31): до оперативного лечения индекс Карновского у 1 пациента составил 100%, у 28 пациентов - 90-80%, у 71 - 70-50%, у 19 - 40-30% соответственно.

**Таблица 31** - Оценка соматического статуса по шкале Карнофского до проведения оперативного лечения

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

Для оценки неврологического статуса использовались объективные данные клинических проявлений неврологического дефицита и шкалу оценки проводимости спинного мозга по Frankel (Spinal Injury – Frankel Scale). Данная система оценки неврологических нарушений была разработана в 1969 г. H.L. Frankel et al., модифицирована J.M. Piermeier и N.R. Jenkins в 1988 г. и D. Wade в 1992 г. Шкала позволяет дать общую оценку состояния спинного мозга, наступившему вследствие травмы или опухолевого поражения, выделяя 5 степеней повреждения спинного мозга (табл. 32).

**Таблица 32** - Модифицированная шкала оценки неврологического статуса по Frankel

<b>Значение</b>	<b>Описание признака</b>	
А	Полное поражение: двигательные функции и чувствительность отсутствуют ниже уровня поражения	
В	Частичные нарушения чувствительности ниже уровня поражения (за исключением фантомных болей), но отсутствует двигательная активность	
С	Глубокий парез (лежащий больной) имеется незначительная двигательная активность: сохранность некоторых двигательных функций ниже уровня патологии.	
	a	Нарушение тазовых функций по паралитическому типу
	b	Неврогенный мочевой пузырь
	c	Тазовые функции сохранены



D	Может самостоятельно передвигаться, есть признаки неврологического дефицита	
	1	Ходит с помощью ходунков
	2	Ходит с помощью трости
	3	Ходит самостоятельно, без дополнительных приспособлений
	a	Нарушение тазовых функций по паралитическому типу
	b	Неврогенный мочевой пузырь
	c	Тазовые функции сохранены
E	Нет признаков неврологического дефицита: нормальные двигательные функции и чувствительность	

Неврологический статус по шкале Frankel при обращении составлял (табл. 33): нижняя параплегия (Frankel A – 4 пациента, Frankel B – 4 пациента) отмечалась у 8 пациентов. Длительность нижней паралигии (Frankel A, B) менее 72 часов отмечена у 2 пациентов, более 72 часов – у 6 пациентов. Клиническая картина глубокого нижнего парапареза (Frankel C) у 8 пациентов, неглубокий парез (Frankel D) отмечался у 23 пациентов. У 80 пациентов не было признаков неврологического дефицита (Frankel E).

**Таблица 33** - Оценка неврологического статуса по шкале Frankel до проведения оперативного лечения

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

Из таблицы следует, что у 80 больных (67.2%) при поступлении признаков неврологического дефицита не было, нижний парапарез различной степени был

отмечен у 31 пациента (26%). Неврологическая картина нижней параплегии отмечена у 8 больных (6.7%).

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

Уровень болевого синдрома стандартно определяется по шкале R.G. Watkins (табл. 34) и визуальной аналоговой шкале боли (табл. 35).

**Таблица 34** - Шкала оценки болевого синдрома (по R.G. Watkins)

<b>Баллы</b>	<b>Описание</b>
0	Нет боли
1	Минимальная боль, не требующая приема анальгетиков, не нарушающая сон
2	Нерегулярный прием ненаркотических анальгетиков
3	Не постоянный прием наркотических анальгетиков.
4	Непрекращающиеся сильные боли с постоянным приемом наркотических анальгетиков.

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ, VAS) предназначена для измерения интенсивности боли. Она представляет собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной линии длиной 10 см и расположенными на ней двумя крайними точками: «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить». Пациенту предлагают разместить линию, перпендикулярно пересекающую визуально-аналоговую шкалу в той точке, которая соответствует его интенсивности боли. С помощью линейки, измеряется расстояние между «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить», обеспечивая диапазон оценок от 0 до 100.

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

**Таблица 35** - Оценка болевого синдрома по шкале VAS до проведения оперативного лечения

<b>Оценка болевого синдрома по шкале VAS</b>	<b>Число больных</b>
1	1
2	0
3	3
4	5
5	26
6	38
7	22
8	19
9	5
10	0

Из таблицы видно, что болевой синдром средней интенсивности (VAS 4-6) и высокой интенсивности до проведения хирургического лечения (VAS 7-10) отмечался у 69 и 46 пациентов соответственно.

## **2.2 Методы предоперационного обследования**

Перед проведением хирургического лечения, всем пациентам проводилось комплексное обследование.

Стандартный алгоритм обследования пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки (рис. 2) включает в себя сбор анамнестических данных, инфекционный анамнез, оценку общего состояния (шкала Карнофского), включая выполнение общесоматического обследования (выполнение лабораторно-клинических исследований: общего клинического анализа крови, биохимического анализа крови и мочи, коагулограммы, ЭКГ,

ЭХО-КГ, спирометрия, консультация терапевта, кардиолога). Всем пациентам оценивался неврологический статус (по шкале Frankel).

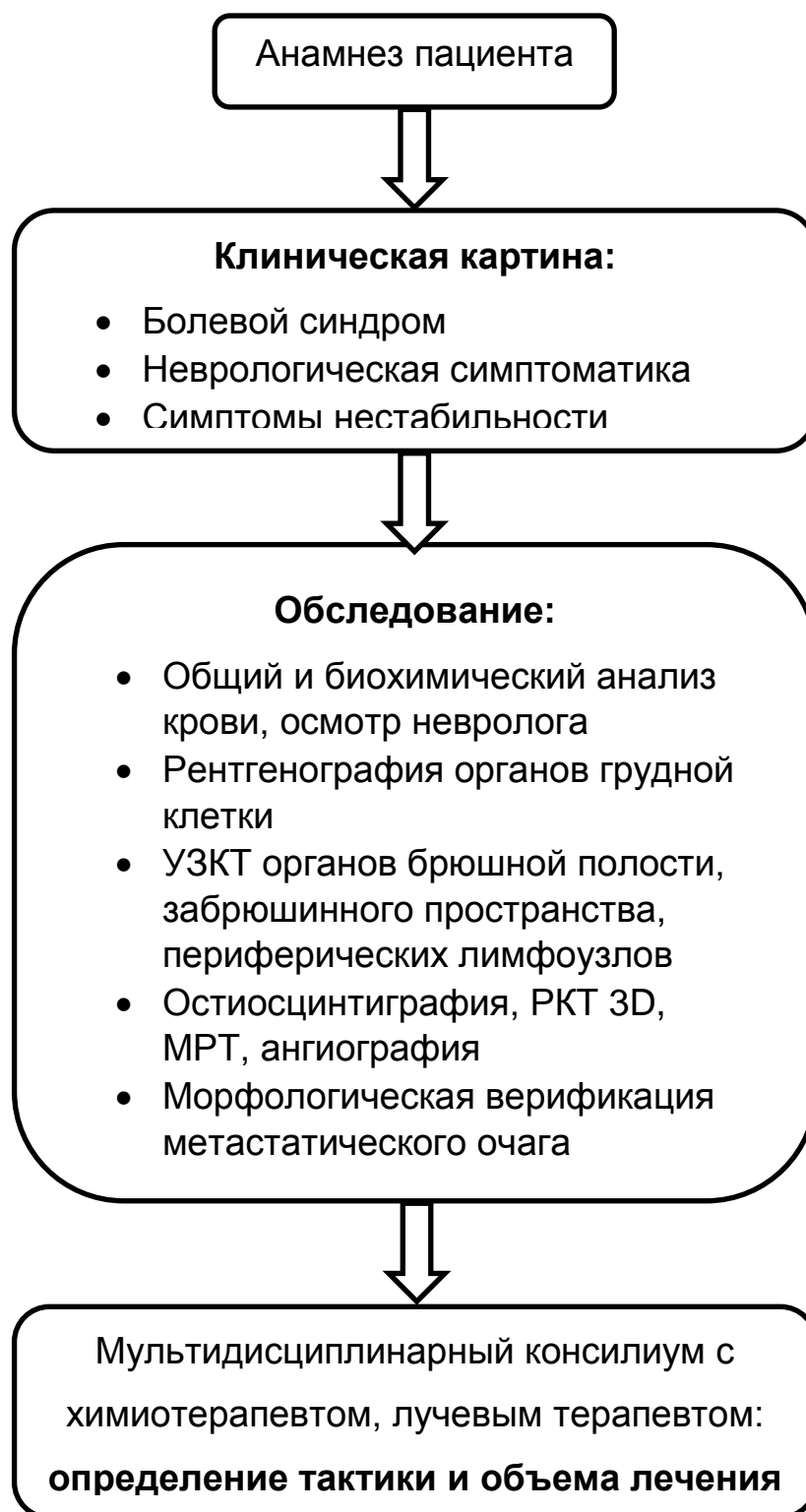
Оценка состояния органов грудной клетки и органов брюшной полости проводилась по данным рентгенографии органов грудной клетки и ультразвукового исследования органов брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов. Для уточнения и оценки метастатического поражения в ряде случаев выполнялось проведение компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Оценка состояния сердечно - сосудистой системы и органов дыхания, других органов и систем проводилась в плане обязательной предоперационной подготовки пациентов к оперативным вмешательствам большого объема с возможной массивной кровопотерей.

Для оценки распространенности метастатического поражения костей скелета выполнялась остиосцинтиграфия. ПЭТ-КТ использовался только как дополнительный метод оценки распространенности опухолевого процесса. Для планирования возможного хирургического лечения выполнялись рентгеновская компьютерная томография с 3D моделированием и магнитно-резонансная томография.

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

Абсолютно всем больным в нашем исследовании выполнялась предоперационная морфологическая верификация опухоли.

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

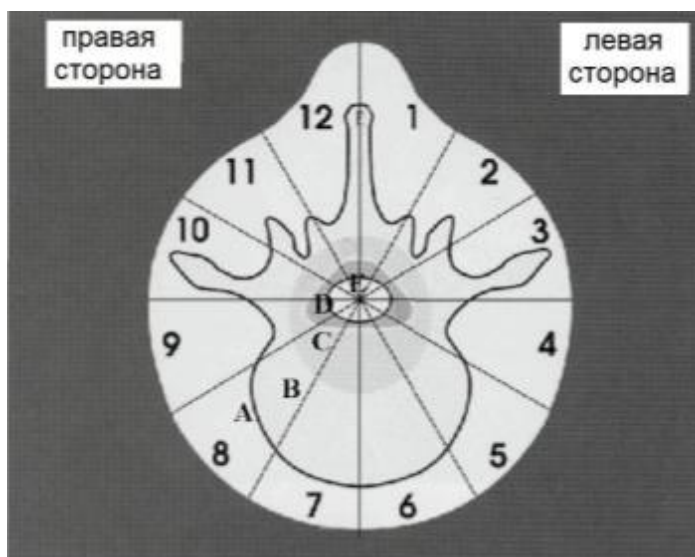


**Рисунок 2.** - Алгоритм обследования пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки

### **2.3 Методы оценки по специализированным онкоортопедическим шкалам**

С целью оценки распространенности опухолевого поражения позвонка и планирования хирургического лечения применялась классификация Weinstein-

Boriani-Biagini (рис. 3). Паравертебральная область, позвоночник, позвоночный канал и дуральный мешок разделены на 12 областей пронумерованных на подобии циферблата часов и выделены 6 слоев, обозначенные заглавными латинскими буквами: А – мягкие ткани паравертебральной области; В – поверхностные отделы костной ткани; С – глубокие отделы костной ткани; D – экстрадуральное пространство; E – интрадуральное пространство (рис.3).



**Рисунок 3.** - Хирургическая классификация Weinstein-Boriani-Biagini

Оценка риска развития возможной нестабильности проводилась по шкале SINS (табл. 36). Выполнение стабилизации не требовалось у 19 пациентов. Промежуточная стабильность и нестабильность пораженного отдела позвоночника (требующие выполнение этапа стабилизации) отмечены у 43 и 57 пациентов соответственно.

**Таблица 36** - Оценка риска развития возможной нестабильности по шкале SINS

<b>Риск развития нестабильности</b>	<b>Число больных</b>
Стабильный позвоночник (стабилизация не требуется)	19
Промежуточная стабильности	43
Нестабильный позвоночник (требуется выполнение стабилизации)	57

Из таблицы следует, что консультация вертебрального хирурга по поводу необходимости стабилизации позвоночника у пациентов с метастазами рака почки необходима более 80 % пациентов.

Для определения онкологического прогноза пациентов и объема возможного хирургического лечения, все пациенты оценены по шкалам Tokuhashi, Tomita, Motzer и Heng.

При оценке пациентов по прогностической шкале Tokuhashi получены следующие данные (табл. 37): благоприятный онкологический прогноз, полученный по шкале Tokuhashi был у 44 пациентов, промежуточный – у 55 пациентов, неблагоприятный – у 20 пациентов.

**Таблица 37 - Онкологический прогноз по шкале Tokuhashi**

<b>Онкологический прогноз по шкале Tokuhashi</b>	<b>Число больных</b>
Благоприятный	44
Промежуточный	55
Неблагоприятный	20

Оценка пациентов по шкале Tomita (табл. 38): радикальное хирургическое лечение показано 35 пациентам, краевая резекция – 33 пациентам. Паллиативное хирургическое лечение показано 41 пациенту. Консервативная терапия рекомендована 10 больным.

**Таблица 38 - Онкологический прогноз по шкале Tomita**

<b>Онкологический прогноз по шкале Tomita</b>	<b>Число больных</b>
Радикальное хирургическое лечение	35
Краевая резекция	32
Паллиативное хирургическое лечение	42
Консервативная терапия	10

Онкологический прогноз, полученный при оценке пациентов по шкале MSKCC (табл. 39): благоприятный у 18 пациентов, промежуточный у 83 пациентов, неблагоприятный прогноз получен у 18 больных.

**Таблица 39 - Онкологический прогноз по шкале MSKCC**

<b>Онкологический прогноз по шкале MSKCC</b>	<b>Число больных</b>
Благоприятный	18
Промежуточный	83
Неблагоприятный	18

Онкологический прогноз, полученный при оценке пациентов по шкале D.Heng (табл. 40) был благоприятный у 20 пациентов, промежуточный у 77 пациентов, неблагоприятный прогноз получен у 22 больных.

**Таблица 40 - Онкологический прогноз по шкале D.Heng**

<b>Онкологический прогноз по шкале D.Heng</b>	<b>Число больных</b>
Благоприятный	20
Промежуточный	77
Неблагоприятный	22

В нашей работе отдельно анализировались возможные прогностические факторы и их влияние на выживаемость пациентов с метастатическим раком почки (табл. 41). Время от выявления первичной опухоли до начала лечения (прогрессирования) до 1 года отмечено у 85 пациентов, более 1 года – у 34 больных. Повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выше верхней границы нормы отмечено у 19 пациентов (15.9%), гиперкальциемия была у 13 больных (10.9%), анемия у 16 пациентов (13.4%), повышение количества нейтрофилов в общем анализе крови отмечено у 9 пациентов (7.5%), тромбоцитоз у 14 больных (11.7%).

Лекарственное лечение и его эффективность как прогностический фактор, мы принципиально не рассматривали как маркер прогноза именно из-за особенностей колоссального метастатического потенциала рака почки. Напомним, что метастазы в позвоночнике выявляются в 25-30 % случаев при установлении первичного диагноза, а в процессе лечения или в различные сроки после проведения хирургического лечения первичной опухоли, метастатическое поражение позвоночника выявляется еще у 25-50 % больных – эффективность



лекарственного лечения у этих больных оценить не возможно. Так же важно понимать, что при появлении клинических проявлений метастатического поражения позвоночника, зачастую у нас нет возможности и времени назначить лекарственное лечение и оценить его эффект.

Таблица 41 - Характеристика прогностических факторов

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

#### 2.4 Методы обследования пациентов

**Рентгенография позвоночника** - является базовым методом лучевого обследования, ее проводят всем пациентам с опухолевым поражением позвоночника. Требованием к рентгенографии является выполнение в двух проекциях (фронтальной и сагиттальной).

Стандартная рентгенография

- дает общую картину поражения,
- позволяет дифференцировать тип костной деструкции,
- позволяет определить риск развития патологического перелома,
- дает возможность выявить аномалии и сопутствующую костную патологию, важные для установления объема хирургического вмешательства [98]

Стандартная рентгенография позволяет выявить снижение минеральной плотности костной ткани от 25-75 % [62, 154].

Метод позволяет оценить величину деформации позвоночника во фронтальной и сагиттальной плоскостях, ориентировочно определить величину патологической деформации позвоночника: ротации, клиновидной деформации, снижения высоты тел позвонков. Отдельный вид рентгенологического

исследования является функциональная рентгенография. Данный метод направлен на выявления гипермобильности, нестабильности или блокады позвоночного сегмента [6].

**Рентгеновская компьютерная томография (РКТ)** – более информативный чем стандартная рентгенография, метод визуализации мягкотканых и костных образований, позволяющий получить изображение исследуемой области в аксиальной проекции, а также выявить незначительные изменения показателей плотности изучаемых структур [102].

На компьютерных томограммах:

- легко дифференцируются костные и паравертебральные мягкие ткани,
- выявляются интраспинальные и эпидуральные структуры,
- устанавливается степень сужения позвоночного канала,
- определяются степень сдавления спинного мозга.

Компьютерная томография является методом выбора для оценки костной деструкции позвонков. Кроме того, КТ имеет преимущества перед стандартной рентгенографией в изучении особенностей строения позвоночного канала, положения и распространенности причин компрессии спинного мозга и спинальных корешков, выраженности дегенеративных процессов. Выполнение КТ необходимо для полного и объективного предоперационного планирования: оценки состояния костных структур пораженного и смежных позвонков, определения анатомических размеров для выбора фиксирующей системы и её компонентов. Использование трехмерной (3D) мультипланарной реконструкции (MPR) позволяет значительно повысить диагностическую ценность метода [6].

Рентгеновская компьютерная томография является высокоинформативным методом дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков с чувствительностью – 100% и специфичность – 87% [Компьютерная томография в дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков [19].

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)** – это современный не инвазивный метод исследования. Возможность с помощью МРТ одновременно демонстрировать спинной мозг и позвоночник на большом протяжении без

инвазии в субарахноидальное пространство, и без использования ионизирующей радиации позволила поставить этот метод на первое место в диагностике опухолевого поражения позвоночника.

МРТ позволяет:

- точно определять локализацию и распространение процесса в паравертебральную зону и эпидуральное пространство одновременно с визуализацией состояния спинного мозга;
- выявлять метастатические очаги в костях скелета без деструкции и характеризующиеся только отеком косного мозга [154].

**Остеосцинтиграфия костей скелета** — доступный и информативный диагностический метод, позволяющий в большинстве случаев определить степень метастатического поражения костной системы. Визуализация поражения костей осуществляется благодаря использованию меченных технеция-99 и фосфонатов (а также цезия, стронция), тропных к костной ткани. Метод позволяет с высокой чувствительностью выявлять метастазы в кости при раке легкого, молочной, предстательной, щитовидной железы, раке мочевого пузыря, почек, и других видов злокачественных новообразований. Однако ее неспецифичность требует применения остеосцинтиграфии костей скелета как составной части диагностического комплекса. Так же литические гиперваскулярные очаги при метастазах рака почки или миеломной болезни могут оставаться негативными по данным остеосцинтиграфии [118, 62]. По данным Galasko CSB 1996г, остеосцинтиграфия у пациентов с онкологической патологией позволяет выявить костные метастазы на 18 месяцев раньше стандартной рентгенографии, поэтому у больных с опухолями с высокой степенью вероятности метастазирования в кости (рак молочной железы, легкого, почки, щитовидной и предстательной желез), остеосцинтиграфия входит в состав обязательного плана обследования.

**Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ или ОЭКТ)** — это разновидность эмиссионной томографии; диагностический метод создания томографических изображений распределения радионуклидов. Данная технология позволяет формировать 3D-изображения, в отличие от

остеосцинтиграфии, использующей тот же принцип создания гамма-фотонов, но создающей лишь двухмерную проекцию [168].

**Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ).** Литические метастазы, негативные по данным остеосцинтиграфии могут быть диагностированы по данным метаболической активности с использованием флюордезоксиглюкозы (FDG-PET), так как метаболизм глюкозы в метастатическом очаге выше чем в нормальных тканях. Однако низкая специфичность оценки гиперметаболизма FDG требует в качестве уточняющего метода выполнения РКТ или МРТ. ПЭТ-КТ основана на захвате глюкозы опухолевыми клетками, может быть использована для оценки метастатического поражения костей, без рентгенологической костной деструкции. Данный метод необходим для более точного стадирования онкологического заболевания и выбора оптимального метода лечения, а так же для контроля для контроля результатов лекарственного лечения или лучевой терапии. Ряд работ, посвящённых возможности использования ПЭТ-КТ у пациентов с метастазами рака почки, демонстрируют высокую точность (93.7%) данного метода.

Так же показана высокая точность нового подхода F-fluoride PET/CT – 97.2 %, со специфичностью 94.4 % и чувствительностью 100 %, сопоставимая с результатами ПЭТ-КТ с ФДГ и превышающая точность стандартной остеосцинтиграфии 93.7 % [171]. Анализ литературы показывает, что ПЭТ с F-18 sodium fluoride (NaF-18) демонстрирует большую диагностическую ценность для выявления литических метастазов, однако данный метод значительно более затратный и сопряжен со значительно большей дозой облучения [80, 62, 90].

**Ангиография** - вспомогательный метод исследования, имеет ограниченную информативность, и служит для определения вовлечения в процесс магистральных сосудов, степени васкуляризации метастаза. При помощи ангиографии возможно проведение селективной эмболизации патологических сосудов гиперваскуляризированных метастатических очагов (метастазы рака почки), и тем самым способствуют снижению возможного риска и объема интраоперационной кровопотери.

## 2.5 Характеристика проведенного хирургического лечения

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

### 2.5.1 Радикальное хирургическое лечение

Пациентам с солитарными метастазами рака почки в позвоночнике проводилось радикальное хирургическое лечение (табл. 42). Радикальное хирургическое лечение проведено 11 больным: 9 пациентам проведена корпорэктомия со стабилизацией, 2 больным выполнена радикальная en block резекции тела позвонка. 3 пациентам выполнена предоперационная эмболизация.

**Таблица 42** - Радикальное хирургическое лечение

<b>Вид радикального хирургического лечения</b>	<b>Число больных</b>
Корпорэктомия	9
Радикальная en block резекция позвонка	2

Распределение по полу: 8 мужчин и 3 женщины. Средний возраст 59.1 год (от 41 года до 79 лет). У 2 пациентов первым признаком заболевания являлся болевой синдром в результате метастатического поражения позвоночника, первым этапом проведено хирургическое лечение по поводу метастатического поражения позвоночника, вторым этапом выполнялось удаление первичной опухоли. 9 пациентам проведено удаление первичной опухоли – нефрэктомии, соответственно прогрессирование заболевания произошло в различные сроки после лечения – от 4 до 159 месяцев. У 7 пациентов метастатическое поражение позвоночника имело солитарный характер, у 3 пациентов помимо метастаза в позвоночнике так же имелись единичные метастазы в легких и у 1 пациента в надпочечнике. Экстравертебральных костных очагов не было. Распределение уровней поражения по отделам позвоночника представлено в табл.43.

Наиболее часто отмечено поражение поясничного отдела позвоночника.

**Таблица 43** - Распределение поражения по отделам

<b>Отделы позвоночника</b>	<b>Число больных</b>
Шейный отдел	2
Грудной отдел	1
Поясничный отдел	8

Характеристика состояния пациентов на момент обращения по поводу метастатического поражения позвоночника (табл. 44). У всех больных в данной группе до проведения хирургического лечения отмечался болевой синдром средней (n=8) и высокой интенсивности (n=3). Клинические признаки компрессии спинного мозга отмечены у 7 пациентов (63.3%), неврологический дефицит в виде нижнего парапареза (Frankel D) у 2 пациентов (18.1%).

**Таблица 44** - Клинические характеристики пациентов

<b>Характеристика</b>	<b>Описание признака</b>	<b>Число больных</b>
Оценка состояния больного по шкале Карнофского	Активность сохранена (100)	0
	Активность ограничена (90-80)	4
	Ухаживает за собой (70-50)	5
	Уход ограничен (40-30)	2
	Полностью обездвижен (20-10)	0
Оценка по шкале Френкеля	A	0
	B	0
	C	0
	D	2
	E	9
VAS до операции	1-3	0
	4-6	8
	7-10	3
Наличие клинических признаков компрессии спинного мозга	есть	7
	нет	4
Нарушения функции тазовых органов до операции	есть	1
	нет	10

При оценке пациентов по существующим онкоортопедическим шкалам (табл. 45) получены следующие данные.

**Таблица 45 - Оценка по онкоортопедическим шкалам**

<b>Шкала</b>	<b>Признак</b>	<b>Число больных</b>
Tomita	2-3 баллов (рад ХЛ)	7
	4-5 баллов (краевая резекция)	4
	6-7 баллов (паллиативное ХЛ)	0
	8-10 баллов (консервативное лечение)	0
Tokuhashi	0-8 баллов	0
	9-11 баллов	3
	12-15 баллов	8
R. Motzer	Благоприятный прогноз	3
	Умеренный прогноз	7
	Неблагоприятный прогноз	1
D. Heng	Благоприятный прогноз	3
	Умеренный прогноз	8
	Неблагоприятный прогноз	0

### **2.5.2. Паллиативное и симптоматическое хирургическое лечение**

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

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

В группе пациентов с неблагоприятным онкологическим прогнозом (с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев) при отсутствии клиники компрессии спинного мозга, проводилось хирургическое лечение в объеме

чрескожной вертебропластики или чрескожной стабилизации. При условии неблагоприятного онкологического прогноза у пациентов с клиникой компрессии спинного мозга, проводилось хирургическое лечение в объеме декомпрессии спинного мозга (табл. 46, табл. 48).

**Таблица 46 - Виды выполненного паллиативного хирургического лечения**

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

У 28 пациентов первым признаком заболевания являлся болевой синдром в результате метастатического поражения позвоночника, первым этапом проведено хирургическое лечение по поводу метастатического поражения позвоночника, вторым этапом проводилось дальнейшее лечение – хирургическое лечение по поводу первичной опухоли или системное лекарственное лечение. 78 пациентам проведено удаление первичной опухоли – нефрэктомии с назначением лекарственного лечения или лучевой терапии, соответственно прогрессирование заболевания произошло в различные сроки после лечения – от 1 до 268 месяцев. 2 пациентам первым этапом начато консервативное лечение (табл. 47).

**Таблица 47 - Проведенное лечение в анамнезе**

<b>Проведённое лечение</b>	<b>Число больных</b>
Нефрэктомия	52
Нефрэктомия + ДЛТ	5
Нефрэктомия + лекарственное лечение	14
Нефрэктомия + ДЛТ +ЛЛ	7
ЛЛ + ДЛТ	1
ДЛТ	1
Лечение не проводилось	28



У пациентов в данной группе метастатическое поражение позвоночника имело множественный характер или сопровождалось метастатическим поражением висцеральных органов или костей скелета. Наиболее часто отмечено поражение грудного отдела позвоночника (табл. 49).

**Таблица 48** - Характеристика распространения метастатического поражения

n=108	Висцеральные МТС	МТС поражение костей скелета (экстравертебральное)	Множественное МТС поражение позвоночника
	44	60	76

**Таблица 49** - Распределение поражения по отделам

Отделы позвоночника	Число больных
Шейный отдел	10
Грудной отдел	74
Поясничный отдел	53

Характеристика общего соматического состояния пациентов на момент обращения по поводу метастатического поражения позвоночника представлена в следующей таблице (табл. 50). У всех больных в данной группе до проведения хирургического лечения отмечался болевой синдром средней (n=62) и высокой интенсивности (n=42). Клинические признаки компрессии спинного мозга отмечены у 56 пациентов (51.8%), при этом нарушения функций тазовых органов отмечались у 9 (8.3%), неврологический дефицит в виде нижней параплегии (Frankel A) у 4 пациентов (3.7%).

**Таблица 50** - Клинические характеристики пациентов

Характеристика	Описание признака	Число больных
Оценка состояния больного по шкале Карновского	Активность сохранена (100)	1
	Активность ограничена (90-80)	24
	Ухаживает за собой (70-50)	65
	Уход ограничен (40-30)	17
	Полностью обездвижен (20-10)	1

Оценка по шкале Френкеля	A	4
	B	4
	C	8
	D	21
	E	71
VAS до операции	1-3	4
	4-6	62
	7-10	42
Наличие клинических признаков компрессии спинного мозга	есть	56
	нет	52
Нарушения функции тазовых органов до операции	есть	9
	нет	99

При оценке пациентов по существующим онкоортопедическим шкалам, получены следующие данные (табл. 51).

**Таблица 51** - Оценка по онкоортопедическим шкалам

Шкала	Признак	Число больных
Tomita	2-3 баллов (радикальное ХЛ)	28
	4-5 баллов (краевая резекция)	29
	6-7 баллов (паллиативное ХЛ)	41
	8-10 баллов (консервативное лечение)	10
Tokuhashi	0-8 баллов	21
	9-11 баллов	51
	12-15 баллов	36
R. Motzer	Благоприятный прогноз	15
	Умеренный прогноз	76
	Неблагоприятный прогноз	17
D. Heng	Благоприятный прогноз	17
	Умеренный прогноз	69
	Неблагоприятный прогноз	22

## 2.6 Статистическая обработка материалов исследования

Для статистической обработки результатов проведенного исследования все данные были формализованы с помощью разработанного нами кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Полученные данные обработаны стандартным пакетом STATISTICA 5.11.

Отдаленные результаты и выживаемость пациенток мы оценивали по методу Kaplan – Meier с изображением данных в виде кривых.

Сформированную нами математическую модель определения онкологического прогноза при метастазах рака почки в позвоночнике мы создавали при помощи логических функции троичной логики. Для практической реализации нашей задачи была выбрана электронная таблица MS EXCEL. В результате был сформирован наилучший набор факторов. Р-значение для всех пар выборок значительно меньше критического 0,05 и все выборки можно уверенно считать стохастически неоднородными и независимыми.

Для сравнения отдаленных результатов в зависимости от групп прогноза также применялся метод Kaplan – Meier с изображением данных в виде кривых.

Отдаленные результаты были оценены по следующим показателям:

- Общая выживаемость (ОВ) – период от момента диагностики рака почки и начала его лечения до летального исхода вследствие любой причины.
- Выживаемость после локального лечения – период с момента проведения локального лечения метастазов рака почки в позвоночник того или иного объема до летального исхода от любых причин.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проведен анализ эффективности и результатов хирургического лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике и рациональности применения его вариантов в зависимости от клинической ситуации и онкологического прогноза.

Всем пациентам, получившим хирургическое лечение в НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина в послеоперационном периоде, проводилась оценка динамики болевого синдрома, неврологического статуса, общего состояния. В ходе работы мы отдельно останавливались на различных объемах лечения и их комбинациях. Очень сложно разграничить такие понятия как симптоматическое и паллиативное хирургическое лечение. Так пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни до 6 месяцев – мы проводили хирургическое лечение минимального адекватного объема, которого было достаточно для устранения ведущего клинического симптома (болевого синдрома или неврологический дефицит). Пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни от 6 месяцев до 1 года, при наличии компрессии спинного мозга, выполнялась декомпрессия спинного мозга с обязательным выполнением этапа стабилизации; выполнение малоинвазивных операций (чрескожная вертебропластика или чрескожная транспедикулярная стабилизация) было показано пациентам без клинико-рентгенологической картины компрессии спинного мозга. Отдельно выделена группа радикального хирургического лечения – данная агрессивная хирургическая тактика была актуальна только для пациентов с солитарными метастазами рака почки в позвоночнике.

Пациентам в группах неблагоприятного и умеренного прогноза – это пациенты с множественными метастазами рака почки в позвоночнике и/или костях скелета и других органах, проводилось комбинированное лечение. После проведения хирургического этапа, пациентам проводилось лекарственное лечение в рамках международных стандартов. Пациенты с солитарными метастазами рака почки в позвоночнике из группы благоприятного прогноза после проведения

хирургического лечения направлялись на динамическое диспансерное наблюдение. Лекарственное лечение назначалось после установления прогрессирования болезни.

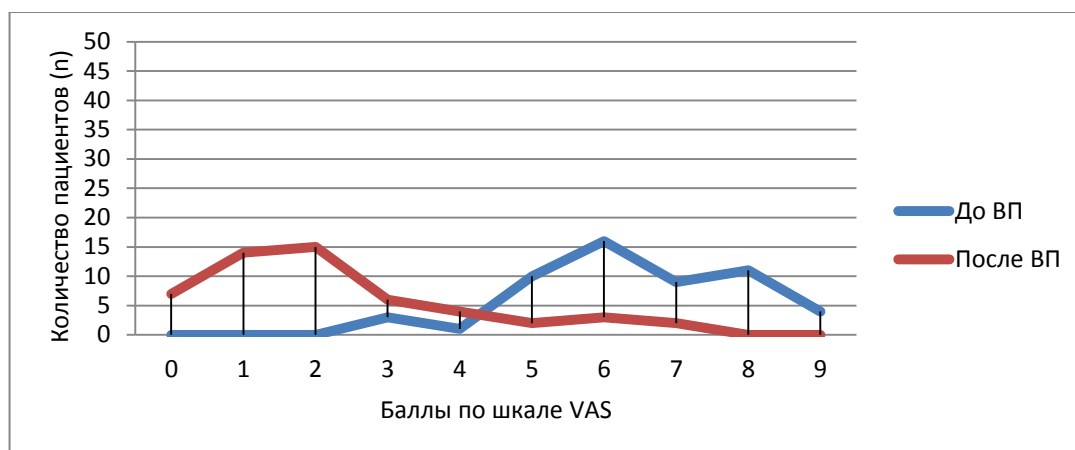
### **3.1. Малоинвазивное хирургическое лечение**

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

#### **3.1.1 Чрескожная вертебропластика**

Чрескожная вертебропластика проводилась 53 пациентам с метастатическим поражением позвоночника при раке почки по поводу болевого синдрома, нестабильности или угрозы возникновения патологических переломов позвонков, без клинических проявления компрессии спинного мозга.

Средняя интенсивность болевого синдрома до выполнения вертебропластики составляла 6.2 балла по шкале VAS, после проведения лечения – 3 балла (рис. 4).



**Рисунок 4.** - Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале VAS до и после проведения чрескожной вертебропластики

Максимальная интенсивность болевого синдрома до вертебропластики составила 9 баллов по шкале VAS (3 пациента). После манипуляции – 7 баллов. Минимальная интенсивность болевого синдрома до ВП составляла 3 балла по шкале VAS (5 пациентов), после проведения лечения – 0-1 балл – полный регресс болевого синдрома.

Положительной или отрицательной динамики в неврологическом статусе после выполнения хирургического лечения в объеме чрескожной вертебропластики не отмечено.

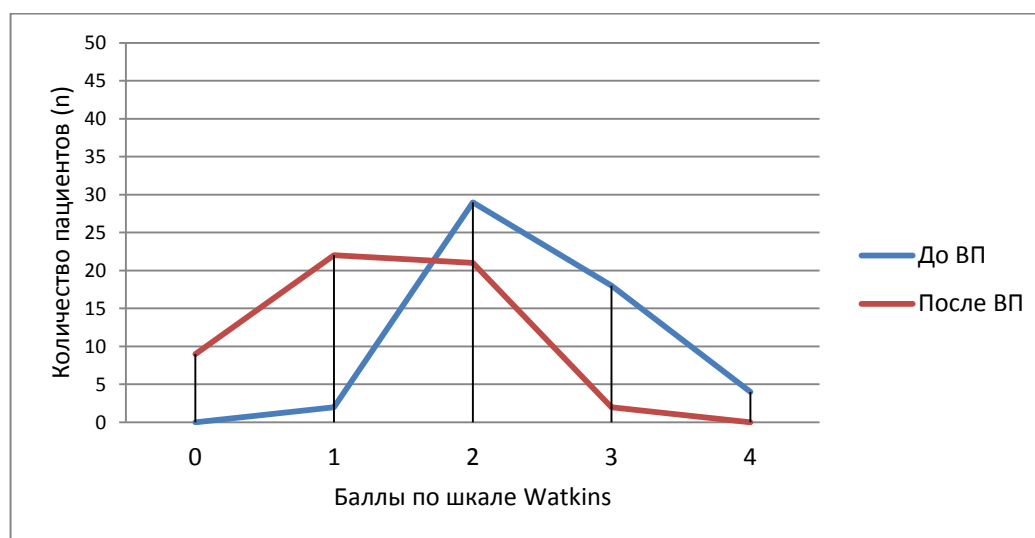
В связи с сохраняющимся болевым синдромом, 9 пациентам в послеоперационном периоде проведена лучевая терапия с паллиативной целью. После проведения лучевой терапии была отмечена дальнейшая регрессия болевого синдрома.

До проведения чрескожной вертебропластики 4 пациента постоянно получали наркотические анальгетики с целью обезболивания, 18 больных получали наркотические анальгетики эпизодически. 29 пациентам постоянно требовался прием препаратов группы НПВС. После манипуляции всем пациентам удалось отказаться от постоянного приема наркотических анальгетиков, 7 пациентам анальгетики не требовались вообще (табл. 52).

**Таблица 52** - Оценка уровня болевого синдрома по шкале Watkins до и после проведения чрескожной вертебропластики

Баллы по Watkins	до ВП	после ВП
0	0 (0%)	7 (13.2%)
1	2 (3.7%)	22 (41.5%)
2	29 (54.7%)	21 (39.6%)
3	18 (33.9%)	2 (3.7%)
4	4 (7.5%)	0 (0%)

Таким образом, после выполнения чрескожной вертебропластики отмечено значительное снижение интенсивности болевого синдрома при метастазах рака почки в позвоночнике (рис.5).

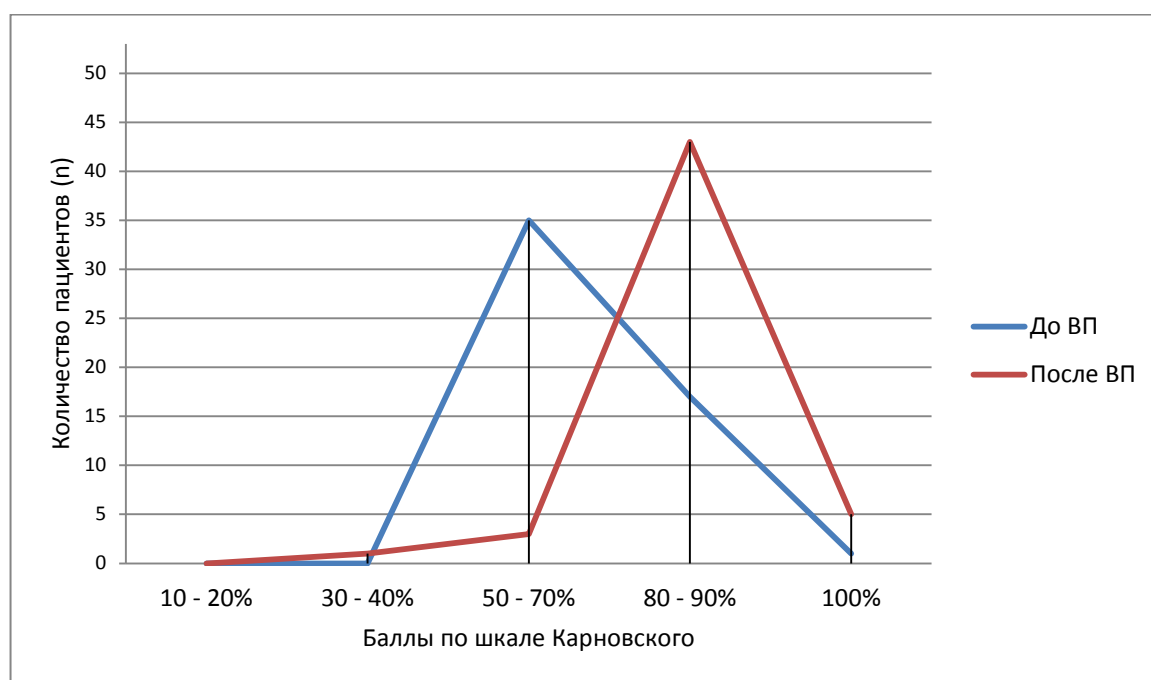


**Рисунок 5.** - Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале Watkins до и после проведения чрескожной вертебропластики

Наряду с уменьшением болевого синдрома в группе пациентов, которым проведено хирургическое лечение в объеме чрескожной вертебропластики (n-53), имело место улучшение общего состояния.

До локального лечения в данном объеме у 35 пациентов (66%) отмечалось значительное ухудшение общего состояния до средней степени тяжести (50 – 70% по шкале Карнофского), у 17 больных (32%) общее состояние оценивалось как относительно удовлетворительное. После выполнения чрескожной вертебропластики по поводу метастазов рака почки в позвоночнике у

большинства пациентов 48 (90.5%) пациентов общее состояние расценивалось как относительно удовлетворительное. У 3 пациентов (5.6%) общесоматический статус и уровень амбулаторной активности, оцениваемый по модифицированной шкале Карнофского, после проведения лечения оставались прежними, у 2 пациентов (3.7%) отмечено незначительно ухудшение общего состояния (оценка по шкале Карнофского 50-60%) Визуально эти данные представлены на рис. 6.



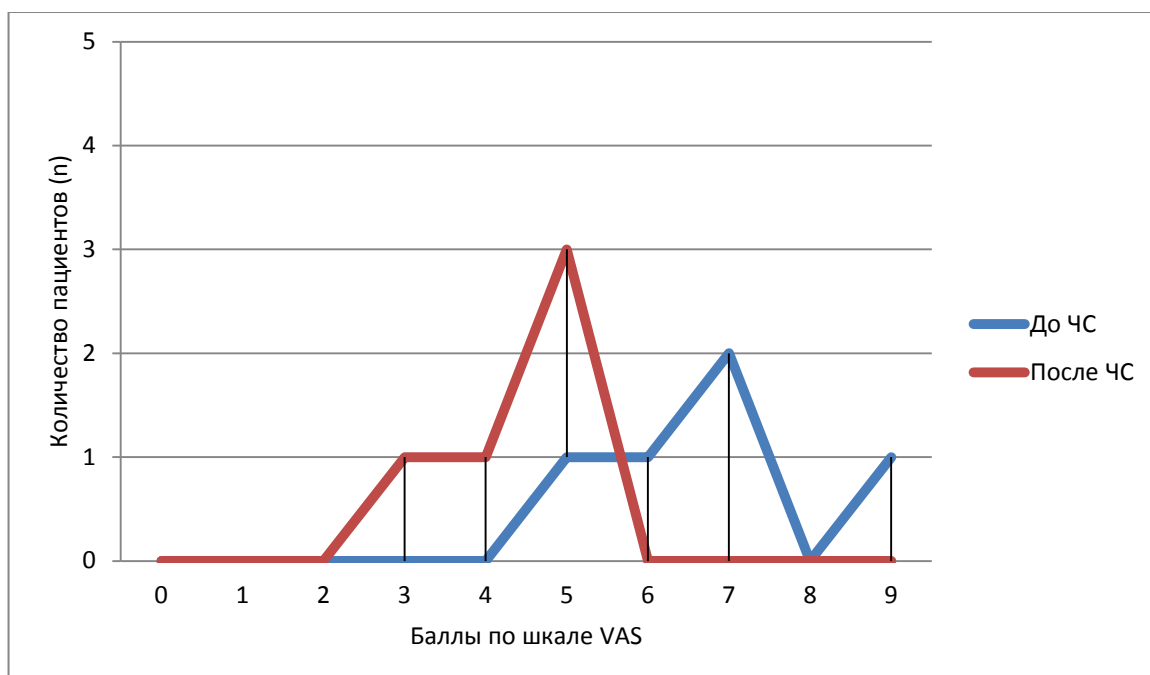
**Рисунок 6.** - Оценка состояния пациентов по шкале Карнофского до и после проведения чрескожной вертебропластики

### 3.1.2. Чрескожная транспедикулярная стабилизация

При невозможности достижения адекватной стабилизации путем выполнения чрескожной вертебропластики или высокого риска возникновения осложнений, при отсутствии компрессии спинного мозга, выполнялась чрескожная транспедикулярная стабилизация. Данная операция выполнялась 5 пациентам.

Средняя интенсивность болевого синдрома до выполнения чрескожной стабилизации составляла 7 баллов по шкале VAS, после проведения лечения – 4.2 балла (рис.7).





**Рисунок 7.** - Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале VAS до и после проведения чрескожной стабилизации

Максимальная интенсивность болевого синдрома до чрескожной стабилизации составила 9 баллов по шкале VAS (1 пациент). После манипуляции – 5 баллов. Минимальная интенсивность болевого синдрома до ЧС составляла 5 баллов по шкале VAS (1 пациентов), после проведения лечения – 3 балла – значительный регресс болевого синдрома.

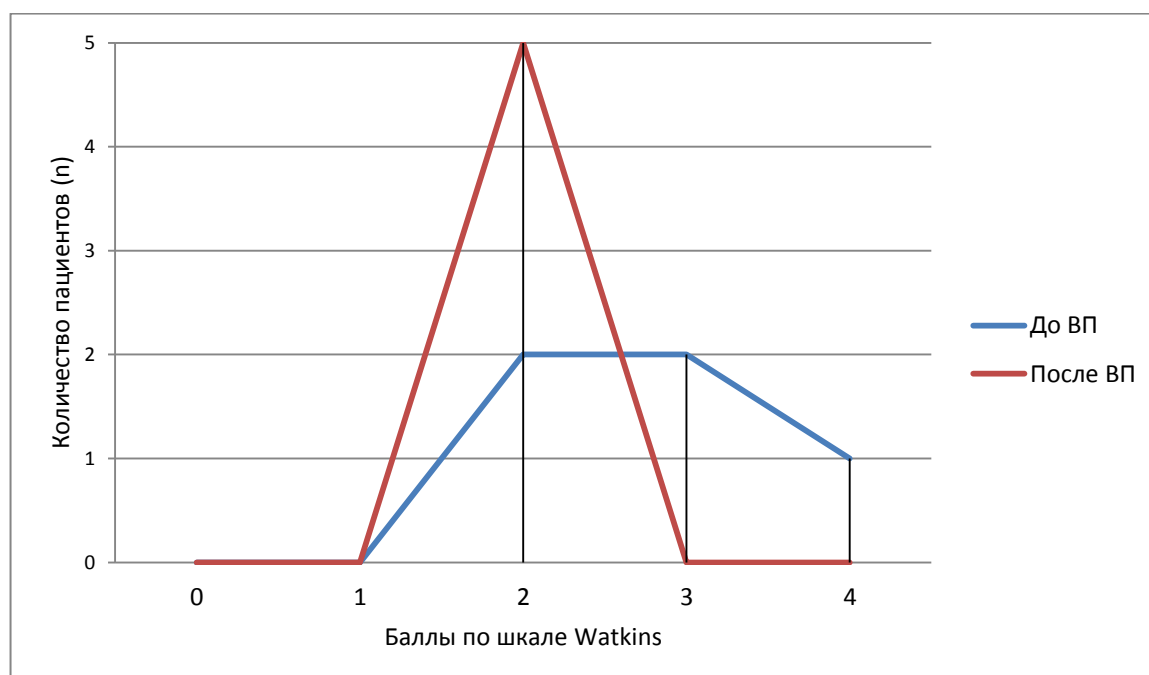
Так как выполнение чрескожной стабилизации проводится без выполнения этапа декомпрессии, прямого влияния на неврологический статус не отмечено.

До проведения чрескожной стабилизации 1 пациент постоянно получал наркотические анальгетики с целью обезболивания, 2 больных получали наркотические анальгетики эпизодически. 2 пациентам постоянно требовался прием препаратов группы НПВС. После манипуляции всем пациентам удалось отказаться от приема наркотических анальгетиков, средняя оценка болевого синдрома по шкале Watkins 2 балла (табл. 53).

**Таблица 53** - Оценка уровня болевого синдрома по шкале Watkins до и после проведения чрескожной стабилизации

Баллы по Watkins	до ЧС	после ЧС
0	0 (0%)	0
1	0 (0%)	0
2	2 (40%)	5 (100%)
3	2 (40%)	0
4	1 (20%)	0

Таким образом, после выполнения чрескожной стабилизации отмечено снижение интенсивности болевого синдрома при метастазах рака почки в позвоночнике (рис. 8).

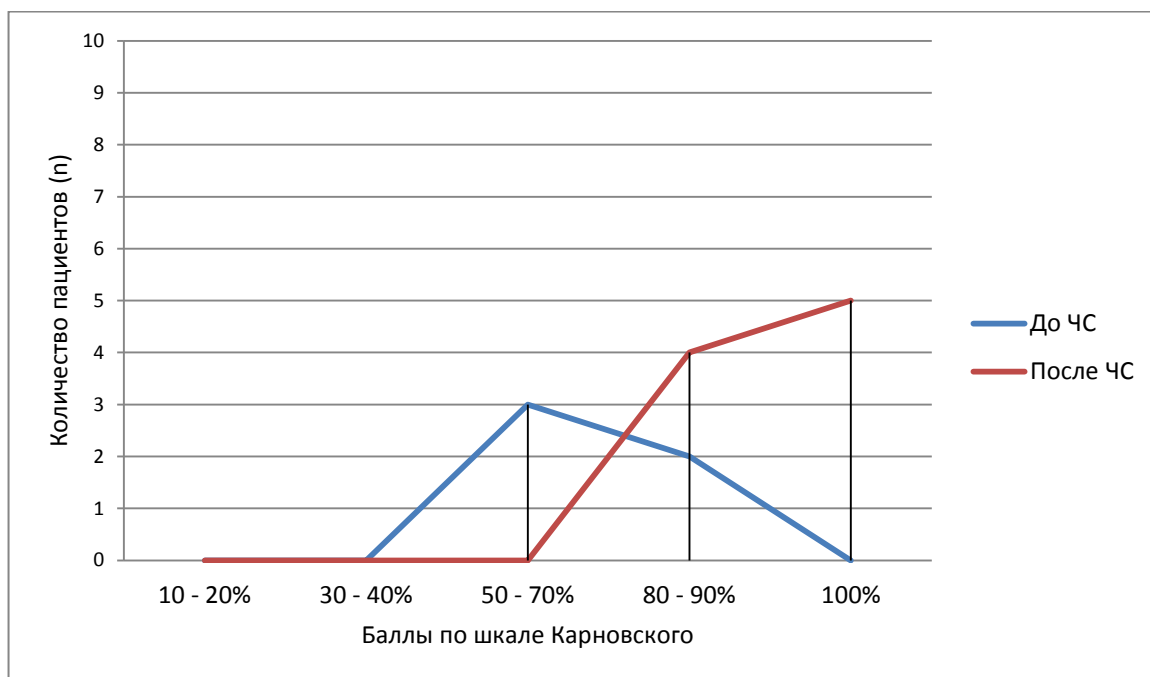


**Рисунок 8.** - Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале Watkins до и после проведения чрескожной стабилизации

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

До локального лечения в данном объеме у 3 пациентов (60%) отмечалось значительное ухудшение общего состояния до средней степени тяжести (50 – 70% по шкале Карнофского), у 2 больных (40%) – индекс Карнофского составил 30-40%. После выполнения чрескожной стабилизации по поводу метастазов рака

почки в позвоночнике у большинства - трех пациентов (60%) общее состояние расценивалось как относительно удовлетворительное. У 1 пациента общесоматический статус и уровень амбулаторной активности, оцениваемый по модифицированной шкале Карнофского, после проведения лечения оставался прежним, 1 пациент из данной группы скончался от осложнений сопутствующей патологии в раннем послеоперационном периоде (рис. 9).

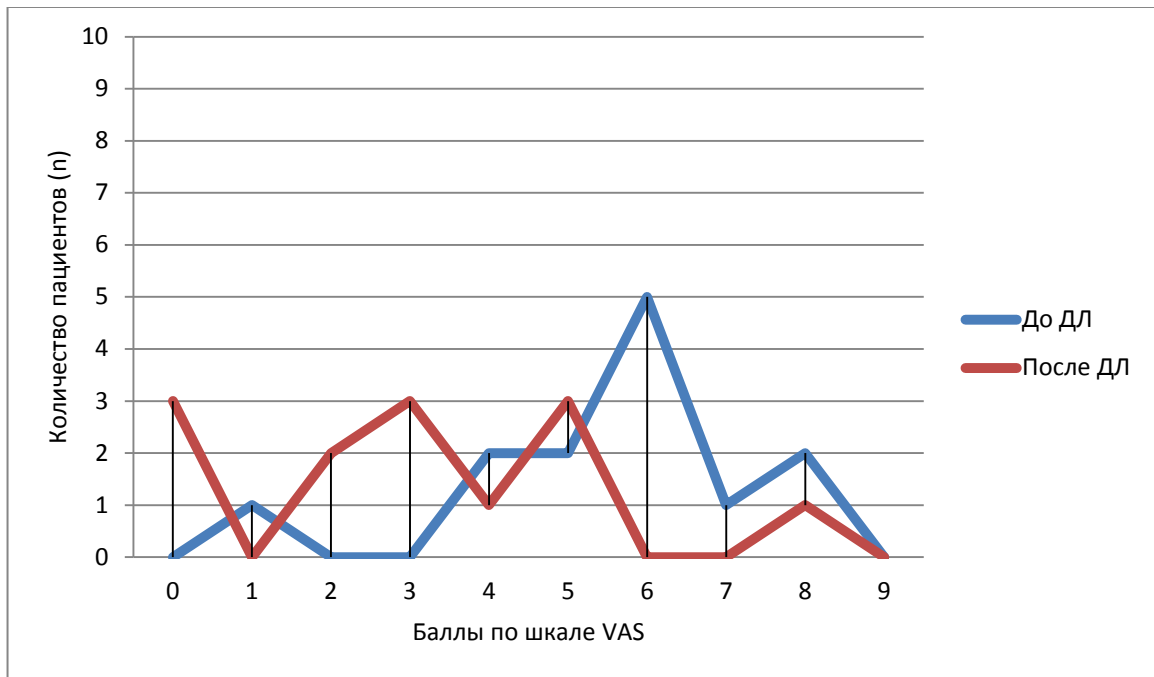


**Рисунок 9.** - Оценка состояния пациентов по шкале Карнофского до и после проведения чрескожной стабилизации

### 3.1.3. Декомпрессивные операции без стабилизации

При множественной диссеминации - основной целью хирургического лечения является улучшение качества оставшейся жизни пациентов, осуществление локального контроля опухоли в пораженном позвонке и продолжение основного лекарственного лечения. Оперативное лечение в объеме декомпрессивной ламинэктомии было проведено 13 пациентам.

Средняя интенсивность болевого синдрома в данной группе до выполнения декомпрессивной ламинэктомии составляла 6 баллов по шкале VAS, после проведения лечения – 3.3 балла (рис. 10).

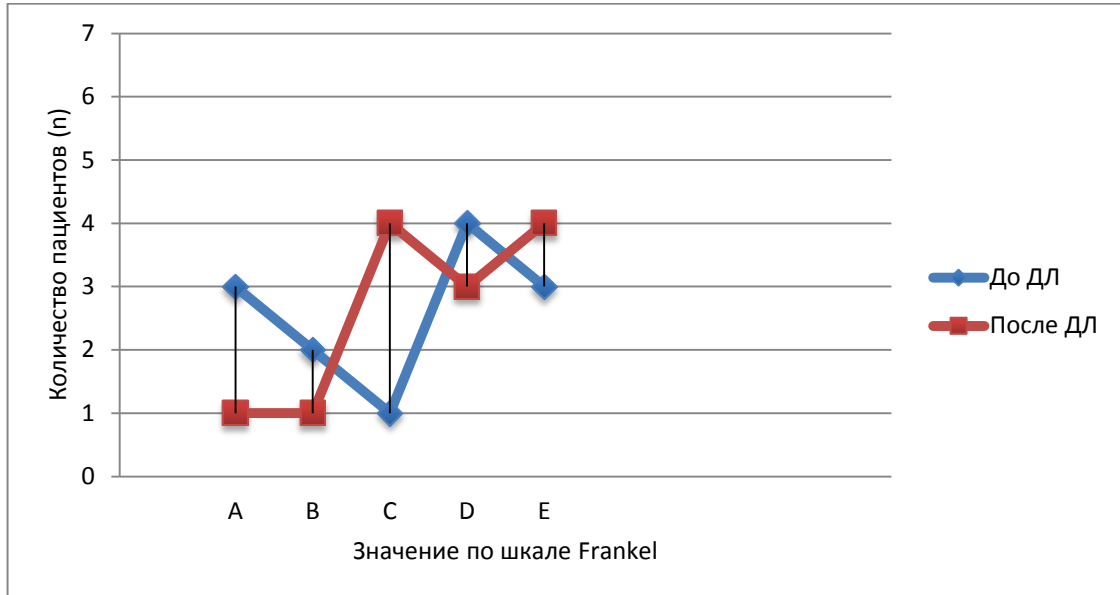


**Рисунок 10.** - Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале VAS до и после проведения декомпрессивной ламинэктомии

Максимальная интенсивность болевого синдрома до выполнения декомпрессивной ламинэктомии составила 8 баллов по шкале VAS (2 пациента), минимальная интенсивность - 1 балл по шкале VAS (2 пациента). После проведения хирургического лечения – у трех пациентов (15.3%) отмечалось полное исчезновение болей VAS – 0-1. У большинства пациентов (8 пациентов или 61.5%) отмечалось значительное снижение интенсивности болевого синдрома, VAS 3.3 баллов. У двух пациентов интенсивность болей после оперативного лечения не изменилась. Средние сроки регресса болевого синдрома составили 3 суток (при отсутствии интраоперационных осложнений), что позволяло перейти к реабилитации пациентов на сутки.

Так как основным показанием для выполнения декомпрессивной ламинэктомии является компрессия спинного мозга, неврологический статус был оценен до и после выполнения ламинэктомии. Так до операции у всех пациентов данной группы отмечались клинические признаки компрессии спинного мозга с развитием неврологического дефицита различной степени. У 3 пациентов отмечалась крайняя степень неврологического дефицита – нижняя парапарезия (Frankel A), у 3 пациентов отмечался глубокий нижний парапарез (Frankel B, C), у

4 пациентов отмечался нижний парапарез до 4 баллов (Frankel D). Отсутствие неврологического дефицита (Frankel E) отмечено у 3 пациентов. Нарушения функции тазовых органов до оперативного лечения отмечалось у 3 пациентов (рис. 11).



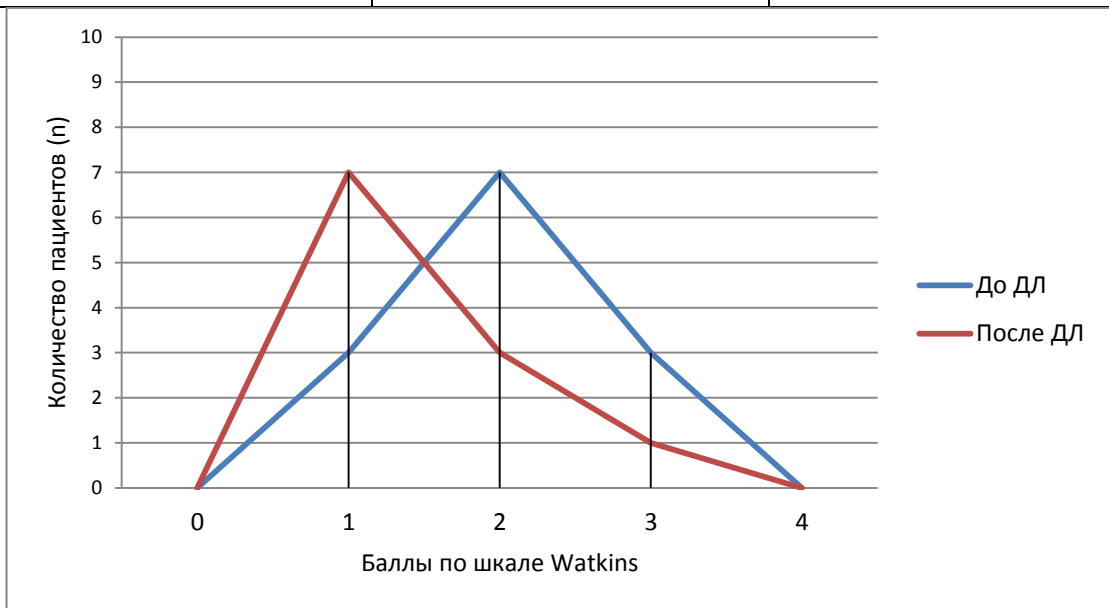
**Рисунок 11.** - Оценка неврологического статуса по шкале Frankel до и после проведения декомпрессивной ламинэктомии

После выполнения декомпрессии спинного мозга у 1 пациента отмечалась нижняя параплегия (Frankel A), у 5 пациентов отмечался глубокий нижний парапарез (Frankel B, C), у 3 пациента отмечался нижний парапарез до 4 баллов (Frankel D). Отсутствие неврологического дефицита (Frankel E) отмечено у 4 пациентов. Нарушения функции тазовых органов после оперативного лечения сохранялись у тех же 3 пациентов. Таким образом, выполнение декомпрессивной ламинэктомии оказывало прямое влияние на неврологический статус – после проведения данного хирургического лечения у большинства пациентов отмечено уменьшение степени нижнего парапареза различной степени.

До проведения декомпрессии спинного мозга 3 пациентам периодически требовалось назначение наркотических анальгетиков с целью обезболивания, 7 пациентам постоянно требовался прием препаратов группы НПВС, 3 пациентов периодически получали НПВС по поводу болей. После оперативного лечения средняя оценка болевого синдрома по шкале Watkins 2 балла (табл. 54, рис. 12).

**Таблица 54** - Оценка уровня болевого синдрома по шкале Watkins до и после проведения декомпрессивной ламинэктомии

Баллы по Watkins	до ДЛ	после ДЛ
0	0 (0%)	0 (0%)
1	3 (23%)	7 (53.8%)
2	7 (53.8%)	3 (23%)
3	3 (23%)	1 (7.6%)
4	0 (0%)	2 (15.3%)



**Рисунок 12.** - Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале Watkins до и после проведения декомпрессивной ламинэктомии

На данном графике отображена динамика снижения интенсивности болей после выполнения декомпрессии спинного мозга. Так же стоит учитывать, что в отличие от чрескожной вертебропластики или чрескожной стабилизации, выполнение декомпрессивной ламинэктомии требует выполнения адекватного доступа, за счет чего в послеоперационном периоде на некоторое время отмечалось усиление болей.

В группе пациентов, которым проведено хирургическое лечение в объеме декомпрессивной ламинэктомии (n-13), на фоне снижения интенсивности болей и улучшения неврологического статуса имело место улучшение общего состояния и качества жизни.

До локального лечения в данном объеме у 2 пациентов (15.3%) при обращении отмечалось удовлетворительное состояние, оценка по шкале Карнофского 90-80%, у 10 пациентов (76.9%) отмечалось значительное ухудшение общего состояния до средней степени тяжести (70 – 50% и 40-30% по шкале Карнофского), состояние 1 пациента (7.6%) расценивалось как тяжелое. После выполнения декомпрессивной ламинэктомии по поводу метастазов рака почки в позвоночнике у 2 пациентов (15.3%) индекс Карнофского 100%-90%, состояние 4 пациентов так же расценивалось как удовлетворительное (индекс Карнофского 80-70%). Состояние 5 пациентов расценено как средней степени тяжести (индекс Карнофского 60-30%) и 2 пациентов как тяжелое (индекс Карнофского 20%) (рис. 13).



**Рисунок 13.** - Оценка состояния пациентов по шкале Карнофского до и после проведения декомпрессивной ламинэктомии

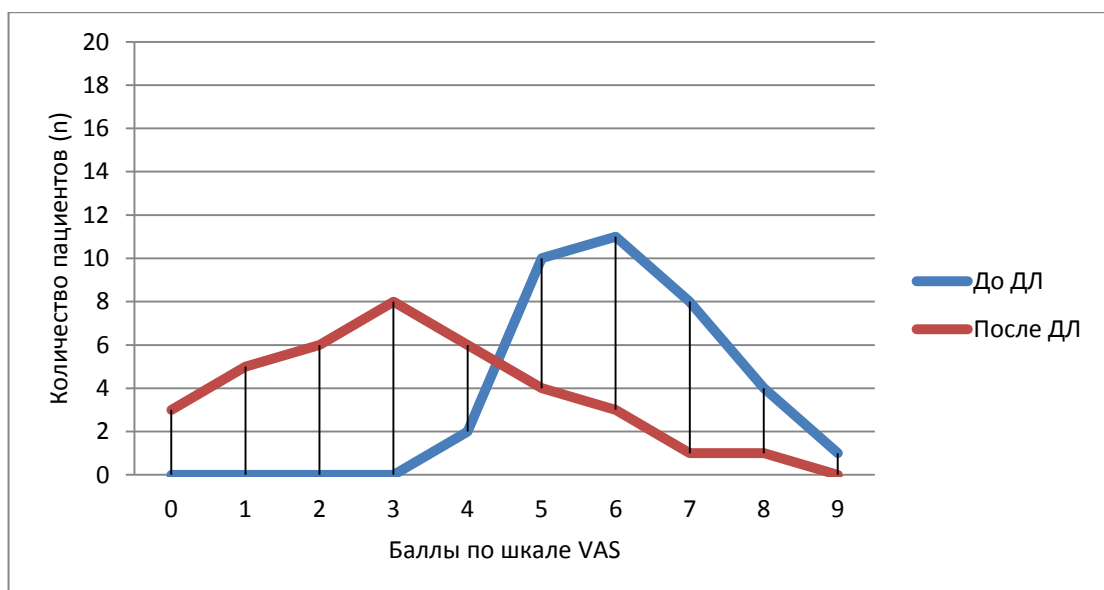
### 3.2. Паллиативное хирургическое лечение

У пациентов с множественным метастатическим поражением позвоночника с ожидаемой продолжительностью жизни от 6 месяцев до 12 месяцев основной целью хирургического лечения является уменьшение болевого синдрома, восстановление стабильности пораженного сегмента, улучшение неврологического статуса, осуществление локального контроля опухолевого роста в пораженном позвонке и продолжение основного лекарственного лечения. Своевременное выполнение декомпрессии спинного мозга является важным

условием успеха, так как функциональные результаты операции напрямую коррелируют с неврологическим статусом до операции. По мнению разных исследователей, паллиативное хирургическое лечение метастатического поражения позвоночника позволяет улучшить неврологический статус и уменьшить болевой синдром более чем у 80 % пациентов. В рамках паллиативного хирургического лечения проводилась декомпрессивная ламинэктомия с обязательным выполнением задней транспедикулярной стабилизации. Объем стабилизации – количество фиксируемых уровней зависел от множества ортопедических факторов, уровня поражения позвоночника, количества пораженных позвонков и сопутствующей патологии, такой как остеопороз.

В группу пациентов с умеренным онкологическим прогнозом, которым проведено хирургическое лечение в объеме декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией вошло 36 пациентов. Оценены болевой синдром, качество жизни и неврологический статус до и после операции.

Средняя интенсивность болевого синдрома в данной группе до выполнения декомпрессивной ламинэктомии составляла 6 баллов по шкале VAS, после проведения лечения – 3.2 балла.

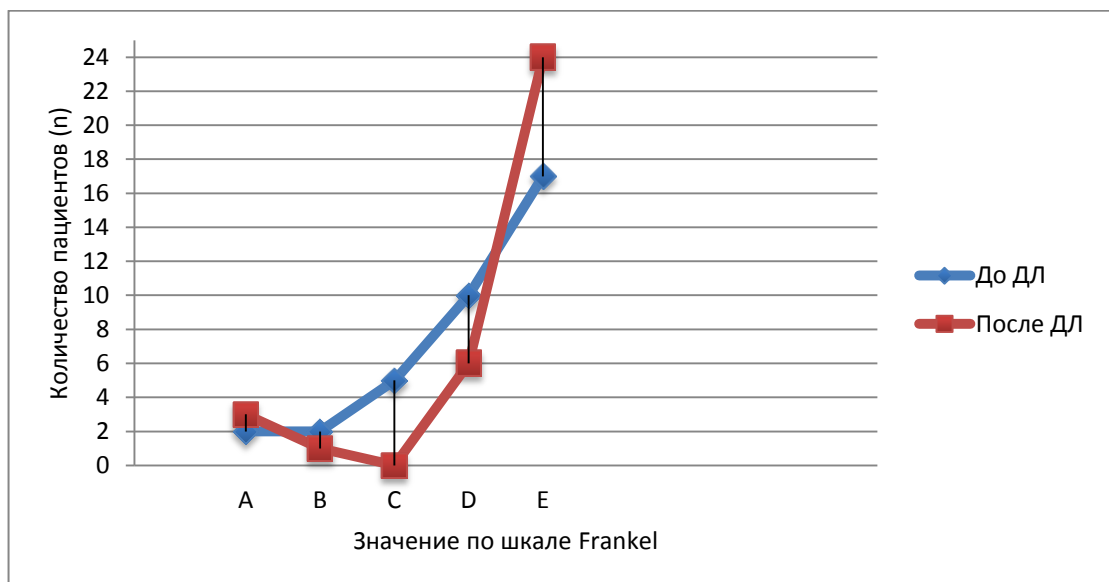


**Рисунок 14.** - Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале VAS до и после проведения декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией



Максимальная интенсивность болевого синдрома до выполнения декомпрессивной ламинэктомии составила 9 баллов по шкале VAS (1 пациент), минимальная интенсивность - 4 балла по шкале VAS (2 пациента). После проведения хирургического лечения – у трех пациентов (8.3%) отмечалось полное исчезновение болей VAS – 0-1. У 31 пациента отмечалось значительное снижение интенсивности болевого синдрома, VAS 3.5 баллов. У двух пациентов интенсивность болей после оперативного лечения не изменилась.

После выполнения декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией так же отмечено значительное улучшение неврологического статуса (рис. 15). До операции у 28 (77%) пациентов данной группы отмечались клинические признаки компрессии спинного мозга с развитием неврологического дефицита различной степени: у 2 пациентов отмечалась нижняя параплегия (Frankel A), у 7 пациентов отмечался глубокий нижний парапарез (Frankel B, C), у 10 пациентов отмечался нижний парапарез до 4 баллов (Frankel D). Отсутствие неврологического дефицита (Frankel E) отмечено у 18 пациентов. Нарушения функции тазовых органов до оперативного лечения отмечалось у 3 пациентов.



**Рисунок 15.** - Оценка неврологического статуса по шкале Frankel до и после проведения декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией

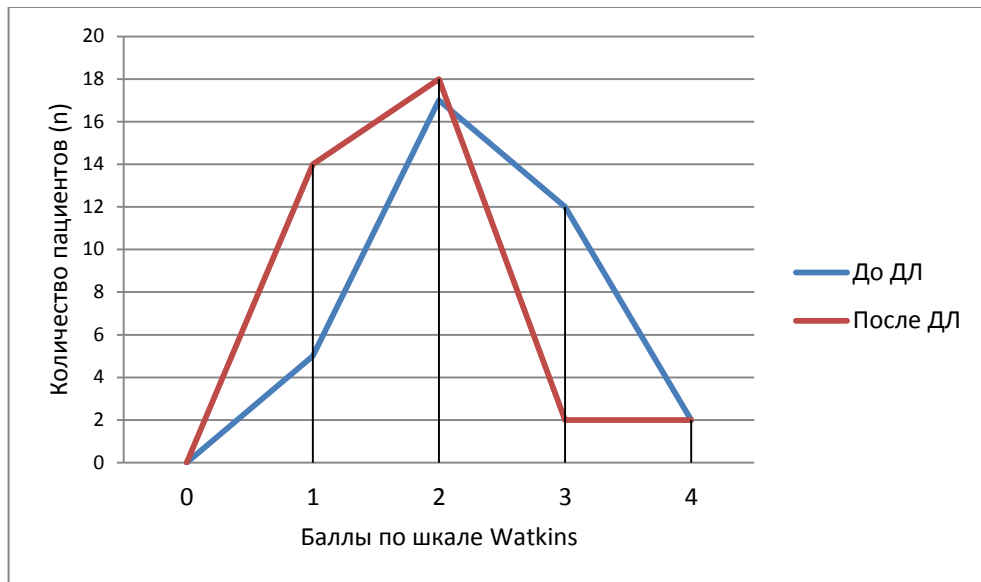
После выполнения декомпрессии спинного мозга у 3 пациентов отмечалась нижняя параплегия (Frankel A), у 1 пациента отмечался глубокий нижний парапарез (Frankel B), у 6 пациента отмечался нижний парапарез до 4 баллов

(Frankel D). Отсутствие неврологического дефицита (Frankel E) отмечено у 26 пациентов. Нарушения функции тазовых органов после оперативного лечения сохранялись у 4 пациентов. Таким образом, выполнение декомпрессивной ламинэктомии оказывало прямое влияние на неврологический статус – после проведения данного хирургического лечения у большинства пациентов (72%) отмечено уменьшение степени нижнего парапареза различной степени. Неврологический статус 2 пациентов с нижней параплегией в послеоперационном периоде сохранялся без изменений, у 1 пациента отмечено развитие нижней параплегии как осложнение хирургического лечения.

До проведения декомпрессии спинного мозга 2 пациентам требовалось постоянное назначение наркотических анальгетиков с целью обезболивания, 12 пациентов получали наркотические анальгетики периодически, 17 пациентам постоянно требовался прием препаратов группы НПВС, 5 пациентов периодически получали НПВС по поводу болей. После оперативного лечения, в данной группе отмечается стойкое снижение болевого синдрома: у 2 пациентов не удалось отказаться от постоянного назначения наркотических анальгетиков (тот же лекарственный анамнез был у них и до оперативного лечения), 2 пациентов получали наркотические анальгетики периодически, 18 пациентам постоянно требовался прием препаратов группы НПВС, 14 пациентов периодически получали НПВС по поводу болей. После оперативного лечения, в данной группе средняя оценка болевого синдрома по шкале Watkins составила 1.7 баллов (табл. 55, рис. 16).

**Таблица 55** - Оценка уровня болевого синдрома по шкале Watkins до и после проведения декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией

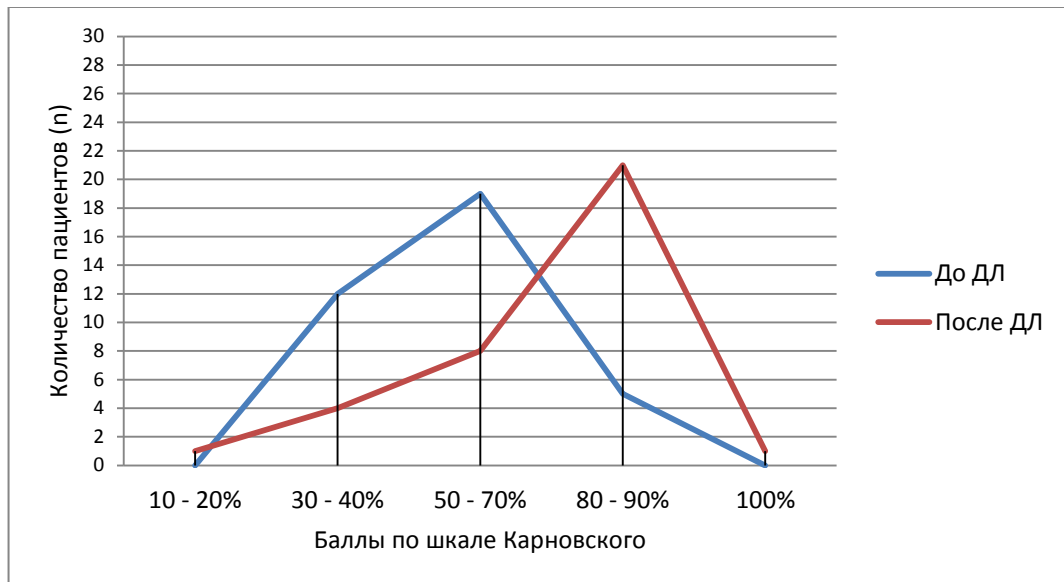
Баллы по Watkins	до ДЛ	после ДЛ
0	0	0
1	5	14
2	17	18
3	12	2
4	2	2



**Рисунок 16.** - Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале Watkins до и после проведения декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией

На данном графике отображена динамика снижения интенсивности болей после выполнения декомпрессии спинного мозга с задней стабилизацией. Не стоит забывать, что выполнение данного объема хирургического лечения требует большей интраоперационной травмы с сопровождается более выраженным болевым синдромом.

Улучшение общего состояния и качества жизни так же оценивалось до и после проведения хирургического лечения в объеме декомпрессивной ламинэктомии с транспедикулярной стабилизацией. До локального лечения в данном объеме у 5 пациентов при обращении отмечалось удовлетворительное состояние, оценка по шкале Карнофского 90-80%, у 19 пациентов отмечалось значительное ухудшение общего состояния до средней степени тяжести (70 – 50% по шкале Карнофского), состояние 12 пациентов расценивалось как тяжелое. После выполнения декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией по поводу метастазов рака почки в позвоночнике у 22 пациентов (61.1%) индекс Карнофского составил 100%-80%. Состояние 12 пациентов расценено как средней степени тяжести (индекс Карнофского 70-50% и 40-30%) и 1 пациента как тяжелое (индекс Карнофского 20%) (рис. 17).



**Рисунок 17.** - Оценка состояния пациентов по шкале Карновского до и после проведения декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией

### **3.3. Группа благоприятного онкологического прогноза – радикальное хирургическое лечение**

В эту группу вошло 11 пациентов. Наиболее важным фактором, оказывающим влияние на продолжительность жизни после прогрессирования рака почки, является современное лекарственное лечение – таргетная терапия и возможность проведения радикального хирургического лечения солитарных метастазов. Именно пациентам с солитарными метастазами рака почки с благоприятным онкологическим прогнозом и длительной ожидаемой продолжительности жизни (более 12 месяцев) показано выполнение радикального хирургического лечения (en block резекции, корпорэктомии или вертебрэктомии), которое позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость до 35%. По мнению большинства авторов, выполнение радикальной en-block спондилэктомии при солитарном метастатическом поражении позвоночника при раке почки позволяет обеспечить наилучший локальный контроль заболевания, увеличить общую выживаемость и улучшить функциональные результаты лечения.

Согласно мнению разных авторов и результатов проведенных исследований - выполнение хирургического лечения при солитарных костных метастазах

должно проводится в радикальном объеме, что обеспечивает лучший локальный контроль и увеличивает выживаемость.

В нашей работе радикальное хирургическое лечение по поводу метастазов рака почки в позвоночнике проведено 11 пациентам (табл. 56).

7 пациентам проведено удаление первичной опухоли, прогрессирование заболевания произошло в различные сроки после нефрэктомии. У 4 пациентов рак почки выявлен с солитарными метастазами в позвонках: 2 пациентам на первом этапе выполнена нефрэктомия, затем радикальное хирургическое лечение по поводу метастатического поражения позвонков; 2 пациентам, наоборот, первым этапом проводилось хирургическое лечение метастаза в позвоночнике, вторым нефрэктомия.

Безметастатический интервал составил в среднем 33 месяца (от 0 до 159 месяцев). Безметастатический интервал до 1 года: 5 пациентов, от 1 до 5 лет: 3, более 5 лет: 3 пациентов.

У 7 пациентов по данным комплексного обследования отмечалось солитарное метастатическое поражение 1 позвонка, у 3 пациентов помимо солитарного поражения позвонков имелись единичные метастатические очаги в легком и у 1 пациента в надпочечнике. Экстравертебральных костных очагов не было.

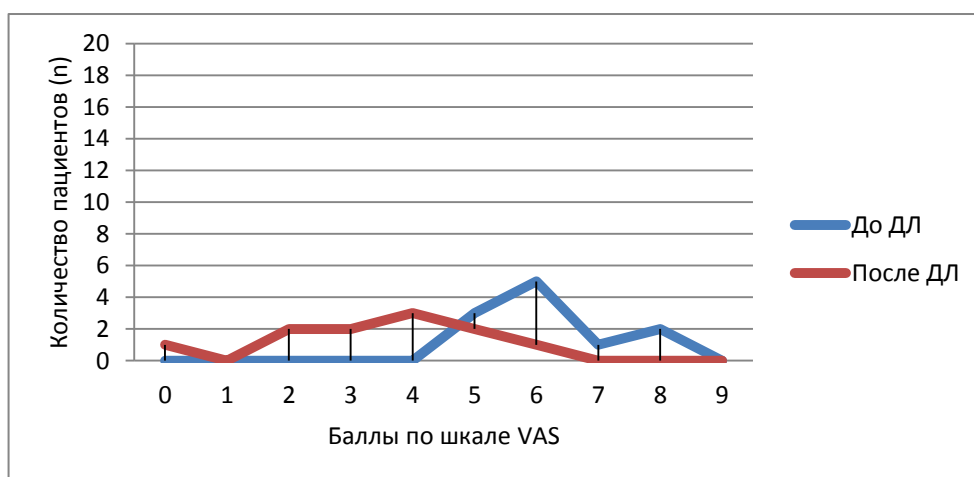
**Таблица 56** - Распределение метастатического поражения позвоночника в группе благоприятного прогноза по отделам

Уровень поражения	п больных
CIV-CVI	1
CVI	1
ThXII	1
LI	2
LII	2
LIII	2
LIV	1
LV	1

Наиболее часто в нашем исследовании солитарное метастатическое поражение позвонков отмечалось в поясничном отделе – 8 пациентов (72.7%), шейный и грудной отделы позвоночника поражались в 9.0% и 18% соответственно.

В 9 случаях выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме корпорэктомии и в 2 случаях – в объеме радикальной en bloc резекции тел позвонков.

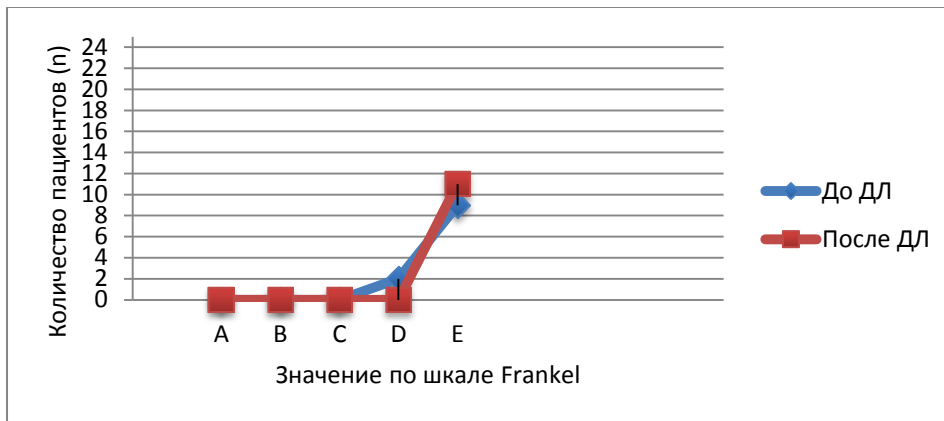
Средняя интенсивность болевого синдрома в данной группе до выполнения хирургического лечения составляла 6.2 балла по шкале VAS. Максимальная интенсивность болевого синдрома до выполнения декомпрессивной ламинэктомии составила 8 баллов по шкале VAS (2 пациента), минимальная интенсивность - 5 баллов по шкале VAS (3 пациента).



**Рисунок 18.** - Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале VAS до и после проведения радикального хирургического лечения

После проведения хирургического лечения – у 1 пациента (9%) отмечалось полное исчезновение болей VAS – 0-1. У 10 пациента отмечалось значительное снижение интенсивности болевого синдрома, VAS 3.5 баллов (рис. 18).

Оценка неврологического статуса (рис. 19): до операции у 7 пациентов (63.3%) данной группы отмечались клинические признаки компрессии спинного мозга. Неврологический дефицит: у 2 пациентов (18.1%) отмечалась клиника нижнего парапареза до 4 баллов (Frankel D), у 1 пациента так же отмечено нарушение функции тазовых органов. Отсутствие неврологического дефицита (Frankel E) отмечено у 9 пациентов (81.9%).



**Рисунок 19.** - Оценка неврологического статуса по шкале Frankel до и после проведения радикального хирургического лечения

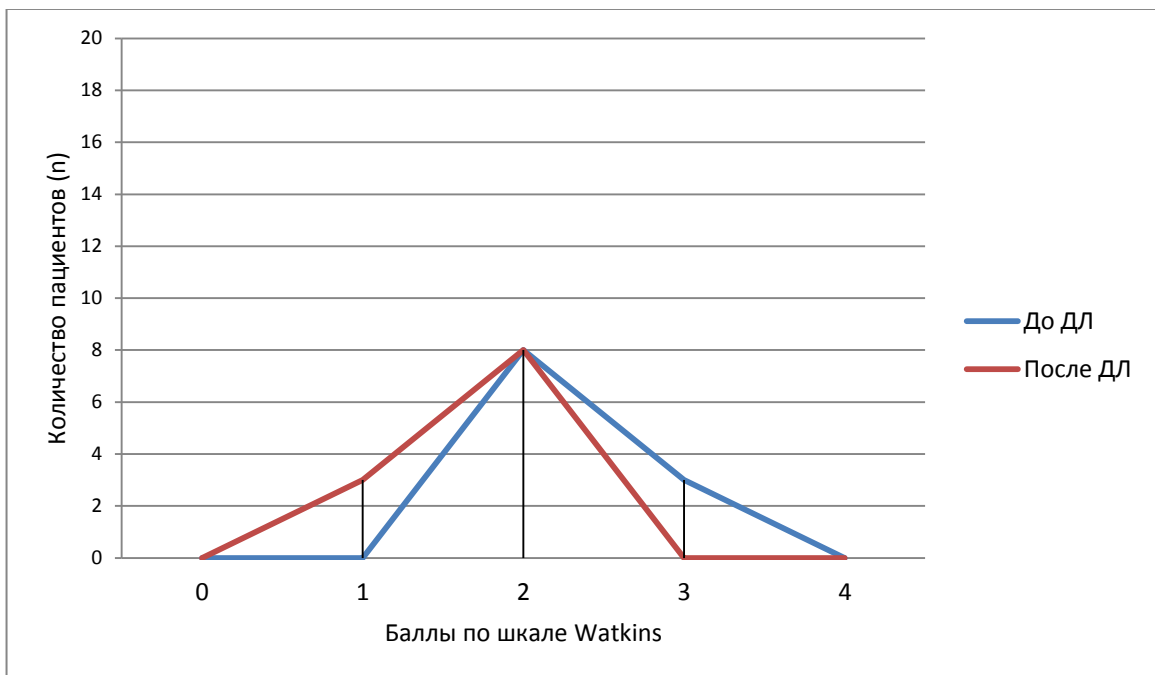
После выполнения радикального хирургического лечения у всех 11 пациентов отмечалось отсутствие неврологического дефицита (Frankel E), соответственно у 9 пациентов изменений неврологического статуса не было, у 2 пациентов – улучшение неврологического статуса. Так же отмечено восстановление функции тазовых органов после оперативного лечения у 1 пациента.

До проведения хирургического лечения 3 пациента получали наркотические анальгетики по поводу болевого синдрома периодически (Watkins 3 балла), 8 пациентам постоянно требовался прием препаратов группы НПВС (Watkins 2 балла).

После оперативного лечения, в данной группе отмечается стойкое снижение болевого синдрома: у всех 3 пациентов не удалось отказаться от назначения наркотических анальгетиков, 3 пациентов получали наркотические анальгетики периодически, 8 пациентам постоянно требовался прием препаратов группы НПВС. После оперативного лечения, в данной группе средняя оценка болевого синдрома по шкале Watkins составила 1.7 баллов (табл. 57).

**Таблица 57** - Оценка уровня болевого синдрома по шкале Watkins до и после проведения радикального хирургического лечения

Баллы по Watkins	до ДЛ	после ДЛ
0	0	0
1	0	3
2	8	8
3	3	0
4	0	0



**Рисунок 20.** - Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале Watkins до и после проведения радикального хирургического лечения

На данном графике отображена динамика снижения интенсивности болей после выполнения декомпрессии спинного мозга с задней стабилизацией.

Улучшение общего состояния и качества жизни так же оценивалось до и после проведения хирургического лечения (рис. 21). До локального лечения в данном объеме у 4 пациентов при обращении отмечалось удовлетворительное состояние, оценка по шкале Карнофского 90-80%, у 5 пациентов отмечалось значительное ухудшение общего состояния до средней степени тяжести (70 – 50% по шкале Карнофского), у 2 пациентов индекс Карнофского до операции



составлял 40-30%. После проведения радикального оперативного лечения по поводу солитарных метастазов рака почки в позвоночнике у 1 пациента индекс Карнофского составил 100%-80%. Состояние 7 пациентов расценено как удовлетворительное (индекс Карнофского 80-70%), состояние 3 пациентов расценивалось как средней степени тяжести (индекс Карнофского 60%).



**Рисунок 21.** - Оценка состояния пациента по шкале Карнофского до и после проведения радикального хирургического лечения

Таким образом, проведение радикального хирургического лечения в группе пациентов с удовлетворительным онкологическим прогнозом, с солитарным поражением позвоночника, позволило значительно улучшить качество жизни пациентов, восстановить неврологический статус и снизить интенсивность болевого синдрома.

### **3.4 Оценка отдаленных результатов в группе исследования.**

#### **3.4.1 Оценка продолжительности жизни после хирургического лечения**

Для определения вида и объема хирургического лечения метастазов в позвоночник необходима оценка его влияния на продолжительность жизни. В нашем исследовании была оценена выживаемость после хирургического лечения во всей группе больных (119 пациентов). Данные представлены в таблице 58 (табл. 58).

**Таблица 58** - Продолжительность жизни после хирургического лечения пациентов в группе исследования

<b>Выживаемость</b>	<b>Число больных (n, %)</b>
1 год	59 (49.5%)
2 года	37 (31%)
3 года	10 (8.4%)
4 года	6 (5%)
5 лет и более	7 (5.8%)

59 пациентов (49.5%) жили до 1 года после локального лечения. От 1 года до 2 лет жили 37 пациентов (31%). После оперативного лечения от 2 до 3 лет жили 10 пациентов (8.4%), от 3 до 4 лет после локального лечения жили 6 пациентов (5%). 5 лет и более жили 7 пациентов (5.8)

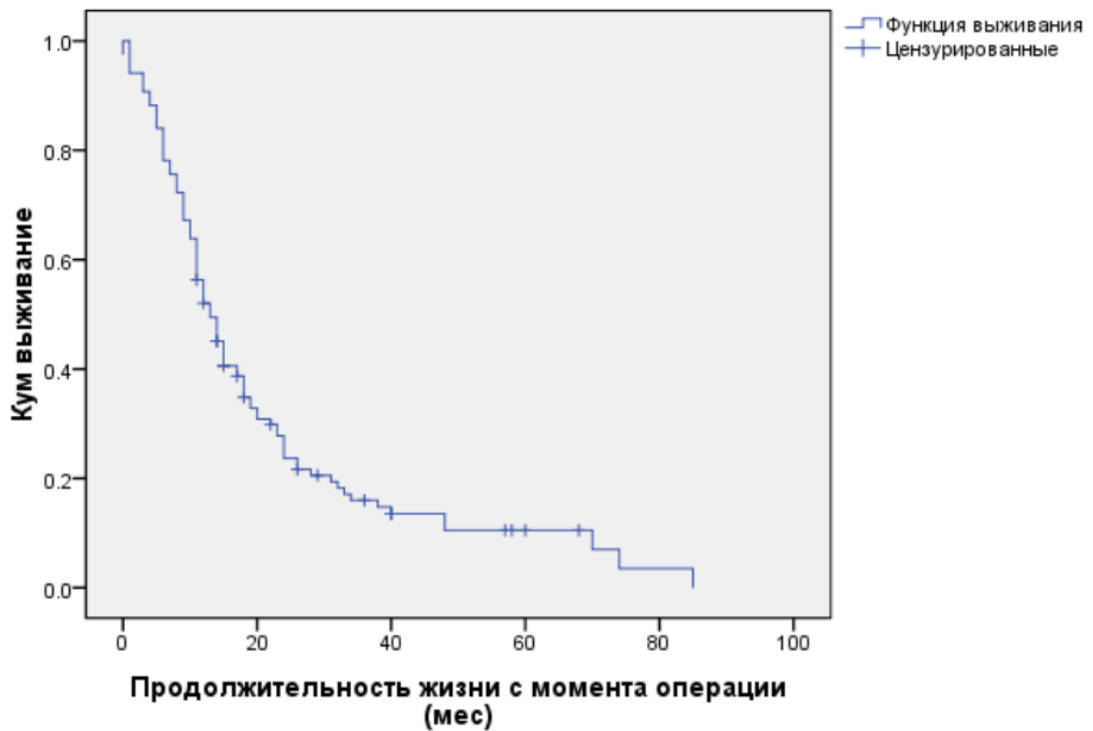
Медиана продолжительности жизни после хирургического лечения в группе исследования (все пациенты) представлена в таблице и составила 13 месяцев (табл.59, рис. 22).

**Таблица 59** - Продолжительность жизни после хирургического лечения

<b>Среднее</b>				<b>Медиана</b>			
<b>Оценка</b>	<b>Ст. ошибка</b>	<b>95% доверительный интервал</b>		<b>Оценка</b>	<b>Ст. ошибка</b>	<b>95% доверительный интервал</b>	
		<b>Нижняя граница</b>	<b>Верхняя граница</b>			<b>Нижняя граница</b>	<b>Верхняя граница</b>
21.220	2.163	16.981	25.459	<b>13.000</b>	1.170	<b>10.707</b>	<b>15.293</b>

Оценивание ограничивается наибольшим временем дожития, если оно является цензурированным.

## Функция выживания



**Рисунок 22.** - Продолжительность жизни после проведения хирургического лечения в группе исследования

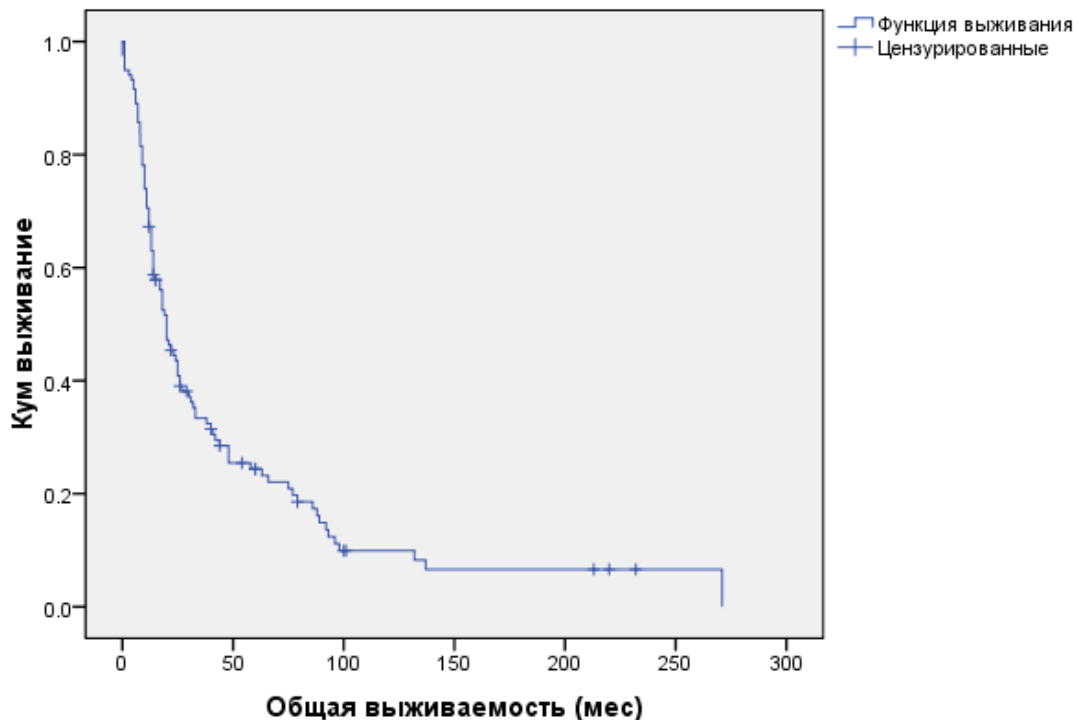
Общая выживаемость в группе исследования представлена (табл. 60, рис. 23), медиана составила 20 месяцев.

**Таблица 60** - Общая выживаемость в группе исследования

Среднее				Медиана			
Оценка	Ст. ошибка	95% доверительный интервал		Оценка	Ст. ошибка	95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
47.935	6.957	34.300	61.570	20.000	2.397	15.301	24.699

Оценивание ограничивается наибольшим временем дожития, если оно является цензурированным.

### Функция выживания



**Рисунок 23.** - Общая выживаемость после проведения хирургического лечения в группе исследования

#### 3.4.1.2 Выживаемость в зависимости от групп онкологического прогноза

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

**Группа благоприятного онкологического прогноза (радикальное хирургическое лечение):**

Медиана выживаемости после радикального хирургического лечения солитарных метастазов рака почки в позвоночнике составила 28 месяцев (средняя продолжительность жизни после оперативного вмешательства в данной группе составила 29.2 месяцев). Медиана выживаемости (общ) составила 48 месяцев для пациентов с солитарными метастазами в позвоночнике при раке почки (средняя продолжительность жизни - 62.2 месяцев).

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

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

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

**Группа умеренного онкологического прогноза (паллиативное хирургическое лечение):**

Медиана выживаемости после паллиативного хирургического лечения составила 14 месяцев (средняя продолжительность жизни после оперативного вмешательства в данной группе - 19.1 месяцев).

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

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

Таким образом, в группе пациентов умеренного онкологического прогноза, продолжительность жизни не зависит от выбора объема хирургического лечения (разница в группах статистически не значима,  $p > 0.05$ ). Основным фактором,

влияющим на выбор объема хирургического лечения, будет является ведущий клинический симптом и поставленные хирургом задачи.

**Группа неблагоприятного онкологического прогноза (симптоматическое хирургическое лечение):**

Медиана выживаемости после хирургического лечения составила 5.5 месяцев (средняя продолжительность жизни после оперативного вмешательства в данной группе - 6 месяцев).

Исходя из приведенных цифр – становится понятно, что данной группе пациентов должно оказываться максимально щадящее хирургическое лечение с наименьшим послеоперационным периодом и направленное на устранение ведущей клинической жалобы пациента. Выживаемость после хирургического вмешательства в зависимости от группы онкологического прогноза представлена в таблице 61(табл. 61).

**Таблица 61 – Выживаемость после хирургического вмешательства в зависимости от группы онкологического прогноза**

<b>Группа онкологического прогноза</b>		<b>Медиана</b>	<b>Ср. продолжительность жизни</b>
Благоприятный прогноз (>12 месяцев)	Солидарный метастаз в позвоночнике	28	30
	Множественные метастазы	20	25.8
Умеренный прогноз (6-12 мес.)	Малоинвазивные операции	11.5	17
	Декомпрессивная ламинэктомия со стабилизацией	14	17.8
Неблагоприятный прогноз (до 6 мес.)		5.5	6

### **3.4.2 Выживаемость без прогрессирования после хирургического лечения метастазов рака почки в позвоночнике**

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

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

У 23 пациентов из группы исследования (19.3%) отмечался продолженный рост опухоли или местный рецидив в области локального хирургического лечения, что привело к усилению болевого синдрома и/или неврологическим нарушениям. Средний срок появления местного рецидива/продолженного роста составил 6.7 месяцев в общей группе (табл. 62).

**Таблица 62** - Среднее время появления рецидива после хирургического лечения

<b>Вид лечения</b>	<b>Число больных</b>	<b>Среднее срок появления рецидива (в мес)</b>
Чрескожная вертебропластика	7	3
Симптоматическая декомпрессивная ламинэктомия	7	6.7
Паллиативная декомпрессивная ламинэктомия со стабилизацией	9	10
Радикальная резекция	1	3

После проведения чрескожной вертебропластики продолженный рост опухоли выявлен у 7 пациентов, среднее время до появления продолженного роста - 3 месяца, после выполнения симптоматической ламинэктомии продолженный рост выявлен так же у 7 пациентов, среднее время выявления составило 6.7 месяцев. После проведения хирургического лечения в объеме паллиативной декомпрессивной ламинэктомии со стабилизацией продолженный рост опухоли выявлен у 9 пациентов, среднее время до выявления составило 10 месяцев.

При выявлении продолженного роста метастаза в позвоночнике после хирургического лечения у пациентов с множественной диссеминацией болезни, как правило, при обследовании выявлялись и новые костные или висцеральные метастатические очаги. Так у 21 пациента (87.5%) продолженный рост метастаза сопровождался и другими признаками прогрессирования болезни. В большинстве случаев, проводилась консервативная терапия, только в 1 случае при повторной компрессии спинного мозга, была выполнена декомпрессивная операция.

По данным анализа литературы известно, что, учитывая паллиативный характер хирургического лечения у пациентов с множественными метастазами рака почки в позвоночнике, выбор объема хирургического лечения не влияет на выживаемость, разница между группами статистически недостоверна (HR 1,07; p=0,10), однако оказывает влияние на качество жизни пациентов. Это мы дополнительно доказали в ходе нашей работы.



В ходе нашей работы выполнен анализ результатов лечения пациентов, которым проведено радикальное хирургическое лечение по поводу солитарных метастазов рака почки в позвоночнике. Дальнейшее прогрессирование отмечено у всех пациентов в различные сроки, однако продолженный рост метастаза в позвоночнике после проведения радикальной резекции тела позвонка отмечен только у 1 пациента. Через 3 месяца после оперативного лечения при контрольном обследовании выявлен рецидив опухоли, что вероятнее всего обусловлено нарушением границ резекции и недостаточностью радикальности, по поводу чего проведено повторное хирургическое радикальное лечения в объеме корпорэктомии с комбинированной стабилизацией. Таким образом, можно говорить об адекватном локальном контроле болезни. С другой стороны следует продолжить работу и расширить выборку с целью определения показаний к проведению лекарственного лечения у пациентов после тотального удаления солитарных метастазов рака почки в позвоночнике.

Средняя продолжительность жизни пациентов после радикального хирургического лечения составила 29.2 месяцев, средняя общая продолжительность жизни от момента выявления заболевания 62.2 месяца (табл. 63).

**Таблица 63** - Средняя продолжительность жизни пациентов и медиана выживаемости после симптоматического, паллиативного и радикального хирургического лечения

Вид хирургического лечения	Число больных	Средняя продолжительность жизни после ХЛ (мес)	Медиана (мес)
Малоинвазивное ХЛ	72	17	11.5
Паллиативное ХЛ	36	17.8	14
Радикальное ХЛ	11	<b>29.2</b>	<b>28</b>

Таким образом, проведение хирургического лечения в радикальном объеме показано при солитарных метастазах рака почки в позвоночнике у пациентов с

благоприятным онкологическим прогнозом, данный объем хирургического лечения обеспечивает наилучший локальный контроль.

### 3.5 Отдаленные результаты в зависимости от групп прогноза

В настоящее время наиболее современной и широко используемой шкалой определения онкологического прогноза при диссеминированном раке почки является шкала прогноза, предложенная в 2009 году группа исследователей во главе с D. Heng. Эта оценочная шкала была взята за основу формирования математической модели в нашем исследовании, так как она, на наш взгляд, позволяет наиболее достоверно судить о прогнозе пациентов с диссеминированным раком почки.

Мы провели оценку онкологического прогноза у всех 119 пациентов. 53 пациентов было отнесено в группу благоприятного прогноза, 48 пациентов – в группу умеренного прогноза и 18 пациента – в группу неблагоприятного прогноза (табл. 64).

**Таблица 64** - Средняя выживаемость пациентов и медиана в зависимости от онкологического прогноза

	Благоприятный прогноз (n-53)	Умеренный прогноз (n-48)	Неблагоприятный прогноз (n-18)
Средняя выживаемость (мес.)	62.3	26	6.8
Медиана (мес.)	48	17	7.5

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

### 3.6 Сравнение фактической и расчетной продолжительности жизни после прогрессирования по шкале Tokuhashi

В настоящее время наиболее широко применяемой шкалой определения прогноза пациентов с метастазами в позвоночник является шкала, предложенная Y. Tokuhashi. Однако многочисленные исследования показали, что данная шкала не позволяет достоверно определить онкологический прогноз пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике. Для подтверждения этого факта в ходе нашей работы проводилась ретроспективная оценка ожидаемой продолжительности жизни согласно шкале Tokuhashi и сравнение ее с полученными данными (табл.65).

**Таблица 65** - Сравнение ожидаемой и фактической продолжительности жизни

<b>Расчет ОПЖ по шкале Tokuhashi</b>	<b>Число больных</b>	<b>Средняя фактическая продолжительность жизни после ХЛ</b>
Более 12 мес	44	<b>25 мес</b>
6-12 месяцев	54	<b>15 мес</b>
До 6 месяцев	21	<b>8 мес</b>

Определение онкологического прогноза по шкале Tokuhashi оказалось статистически не значимы ( $p=0,05$ ) для предсказания фактического срока жизни больных, вошедших в группу нашего исследования. Наша работа вновь показала нецелесообразность применения шкалы Tokuhashi при метастазах рака почки в позвоночнике. В данной шкале не учитываются факторы прогноза, доказавшие свое влияние на течение основного заболевания.

Суммарные статистические характеристики шкал Tokuhashi и Tomita представлены в табл.66.

Таблица 66 - Основная выборка

		<b>чувстви- тельность</b>	<b>специфич- ность</b>	<b>ПП</b>	<b>ОП</b>
<b>Tokuhashi</b>	неблаг	81,82%	81,44%	78,26%	82,29%
	умерен	58,33%	87,37%	58,33%	87,37%
	благопр	89,04%	69,57%	90,28%	68,09%
				<b>точность</b>	81,51%
<b>Tomita</b>	неблаг	72,73%	80,41%	76,19%	79,59%
	умерен	58,33%	84,21%	53,85%	86,02%
	благопр	87,67%	65,22%	88,89%	63,83%
				<b>точность</b>	78,99%

Таким образом, в настоящее время не существует специализированной шкалы, которая позволила бы достоверно и обоснованно судить о прогнозе пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике, что обосновывает крайнюю необходимость ее разработки.

### 3.7 Осложнения хирургического лечения

По данным многих российских и зарубежных авторов, в хирургии позвоночника, а особенно в онковертебрологии процент осложнений сохраняется высоким. Частота развития осложнений после хирургического лечения метастазов в позвоночник варьирует от 10 до 52%, а смертность в раннем послеоперационном периоде от 4,0 до 5,1% случаев.

При выполнении малоинвазивных операция (чрескожные вертебро- и кифопластики) бессимптомное экстравертебральное попадание костного цемента трактовалось как особенность метода и не рассматривалось как осложнение. Появление клинических проявлений: болевого синдрома, неврологического дефицита трактовалось как осложнение. Описанных в литературе осложнений, таких как пневмоторакс, дисцит, тромбоэмболия легочной артерии, повреждение твердой мозговой оболочки, в нашей работе не отмечены. Компрессии корешков за счет попадания костного о цемента так же не было.

В нашем исследовании отмечены осложнения были разделены на интраоперационные и послеоперационные.

Интраоперационные осложнения (n-15): 12.6%

1. Массивное кровотечение (более 50% ОЦК) отмечено у 10 пациентов (8.4%)
2. Повреждение твердой мозговой оболочки 4(3.3%)
3. Общесоматические 1 (0.8%)

Послеоперационные осложнения (n-17): 14.2%

1. Общесоматические 4 (3.3%)
2. Некроз п/о раны 2 (1.6%)
3. Раневая инфекция 2 (1.6%)
4. Нестабильность фиксирующей системы 2 (1.6%)
5. Менингит 1 (0.8%)
6. Нижняя параплегия 1 (0.8%)

Смертность в раннем послеоперационном периоде: 3 пациентов (2.5%).

Отсутствие закономерности увеличения количества осложнений в зависимости от проводимого лекарственного лечения (иммунотерапия или таргетная терапия) или отсутствия проведения лекарственного лечения, можно объяснить малой выборкой, а количество интраоперационной кровопотери в большей степени зависела от проведения предоперационной эмболизации. Так же следует отметить важность визуализации артерии Адамкевича по данным ангиографии при планировании хирургического лечения. При сохранении анатомической целостности артерии Адамкевича и кровоснабжения спинного мозга – достигнут минимальный риск развития неврологических осложнений после проведения оперативного лечения.

Такие осложнения как нестабильность фиксирующей системы зависит напрямую от состояния костной ткани, адекватного позиционирования имплантатов и восстановление сагиттального баланса.

Так называемые «раневые осложнения» в большей мере зависят от наличия сопутствующей патологии (такой как сахарный диабет или сосудистая недостаточность), конституции пациента, неврологического статуса в послеоперационном периоде и ранней реабилитации. Не оспаривается и факт

важности проведения лучевой терапии в анамнезе. Многократно отмечено, что риск развития инфекционных и раневых осложнений значительно меньше у пациентов, кому лучевая терапия на оперируемый отдел позвоночника была проведена в сроки более 2 месяцев до оперативного лечения. В нашей работе не было пациентов, кому потребовалось бы проведение хирургического вмешательства сразу после лучевой терапии или в сроки до 2 месяцев, хотя потенциально вероятность возникновения подобной клинической ситуации существует.

При возникновении или выявлении ликвореи в послеоперационном периоде – тактика терапии построена на своевременной установке системы наружного люмбального дренирования и адекватной антибиотикотерапии.

Процент осложнений в нашей работе не превышал мировые данные.

### **3.8 Заключение**

Как видно из данной главы, локальное лечение того или иного объема улучшают состояние пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике. После его проведения отмечается значительная регрессия болевого синдрома и неврологического дефицита, что, безусловно, улучшает качество жизни.

В случае диссеминированного рака почки с метастазами в позвоночник локальное лечение всегда носит паллиативный характер. При этом необходимо понимать, что данное лечение не влияет на продолжительность жизни пациентов, определяющим фактором является современное лекарственное лечение.

При выборе основных факторов онкологического прогноза метастатического рака почки, мы основывались на рекомендации, предложенные D.Heng. Было показано, что общая выживаемость, выживаемость после локального лечения после радикального хирургического лечения по поводу солитарных метастазов рака почки в позвоночнике в группе благоприятного прогноза больше, чем в группах умеренного и неблагоприятного прогноза, где показано выполнение паллиативного и симптоматического хирургического лечения соответственно. При этом их разница статистически достоверна.

В ходе нашего исследования мы показали, что наиболее часто рекомендуемая для оценки прогноза пациентов шкала Tokuhashi не дает реальную

оценку прогноза при метастазах рака почки в позвоночнике. Определение факторов прогноза и создание оригинальной прогностической модели, позволит на наш взгляд, распределять пациентов в группы онкологического прогноза, для которых мы определим объем и тактику хирургического лечения.

## ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

### 4.1. Общие положения

Выбор оптимального метода хирургического лечения больных с метастатическим поражением позвоночника очень труден и многогранен. Базируется он на тонком балансе между ожидаемой продолжительностью жизни больного, возможным результатом и возможным риском проведенного хирургического вмешательства.

Роль хирургического метода в лечении больных с метастатическим поражением позвоночника достаточно высока. С помощью хирургического лечения можно восстановить стабильность в пораженном сегменте, снять явления компрессионного синдрома, уменьшить болевой синдром.

Однако при планировании хирургического лечения больным с метастатическим поражением позвоночника необходимо помнить, что у большинства пациентов этой категории продолжительность жизни невелика. Соответственно, хирургическое лечение не должно уменьшать срок жизни и ее качество у этих больных. А учитывая, что процент осложнений составляет по всей группе больных 20%-30%, необходимо тщательно взвешивать все за и против оперативного лечения.

Выбор тактики всегда основывается на возможности проведения комплексного лечения, на онкологическом и ортопедическом прогнозе пациента, ожидаемой продолжительности жизни. В случае метастатического поражения позвоночника применяются малоинвазивные методики и открытые операции. Онкологическая оценка прогноза пациентов по специализированным шкалам является одним из ведущих критериев, определяющих тактику локального лечения.

В настоящее время в хирургии опухолей позвоночника используются различные прогностические шкалы для определения ожидаемой



продолжительности жизни и возможного объема хирургического вмешательства. Их подробный обзор приведен в разделе 1.8.

Объем хирургического лечения определяется для каждого больного на основании прогностической шкалы и классификации метастатического поражения позвоночника. Прогностическая шкала базируется, как правило, на системе выбора и подсчета баллов по нескольким основным прогностическим факторам.

Эту систему мы положили в основу нашей математической модели. Учитывая большое количество факторов, влияющих на онкологический и ортопедический прогнозы, на первом этапе проводился однофакторный анализ показателей, которые наиболее часто встречаются в самых применяемых на практике шкалах при раке почки. Следует иметь в виду, что шкала должна прогнозировать продолжительность жизни после хирургического лечения позвоночника в зависимости от факторов, которые можно измерить до начала такого лечения.

На основе однофакторного анализа мы выделили семь факторов, достоверно влияющих на выживаемость больных с метастазами в позвоночнике: безметастатический промежуток, функциональный индекс Karnofsky, количество пораженных позвонков (число метастазов в позвоночнике), уровень гемоглобина и уровень скорректированного кальция сыворотки крови, а также количество нейтрофилов и тромбоцитов (табл. 66).

Стоит отдельно напомнить, что такой важный фактор как лекарственное лечение и его эффективность, мы принципиально не рассматривали как маркер прогноза именно из-за особенностей колоссального метастатического потенциала рака почки (напомним, что метастазы в позвоночнике выявляются в 25-30 % случаев при установлении первичного диагноза, а в процессе лечения или в различные сроки после проведения хирургического лечения первичной опухоли, метастатическое поражение позвоночника выявляется еще у 25-50 % больных) – эффективность лекарственного лечения у этих больных оценить не возможно. Так же важно понимать, что при появлении клинических проявлений

метастатического поражения позвоночника, зачастую у нас нет возможности и времени назначить лекарственное лечение и оценить его эффект. Соответственно включив параметр оценки лекарственного лечения в нашу прогностическую модель, мы ограничим сферу использования нашей шкалы.

Как и в большинстве используемых шкал, результаты прогнозирования позволяют отнести больного к одной из трех категорий: благоприятный прогноз (длительность жизни после операции на позвоночник более 1 года), умеренный – (от полугода до года) и неблагоприятный (менее 6 месяцев). Шесть месяцев – это та продолжительность жизни, при которой большинство шкал (Tomita, Tokuhashi и др.) рекомендуют отказаться от хирургического лечения и применять симптоматическую терапию. Именно поэтому для определения неблагоприятного прогноза мы выбрали этот срок жизни.

Для каждого из показателей, участвующих в прогнозе, мы также определили три градации, в отличие от шкал R.Motzer и D.Heng. Это позволило нам сохранить необходимый баланс между простотой использования шкалы и достаточной точностью прогнозирования.

Учитывая, что со статистической точки зрения объем выборки из 119 больных нельзя назвать большой, целесообразно для получения более устойчивых прогностических оценок закодировать значения выбранных факторов небольшим количеством баллов (таблица 6б). При этом величина баллов уменьшается от благоприятного состояния к неблагоприятному (от 3 баллов до 1 балла).

Легко заметить, что все факторы, определяемые по данным общего и биохимического анализов крови, имеют по 2 градации: в норме и вне нормы и им присвоены баллы 1 или 2. Мы объединили все эти факторы в один – интегральный фактор (интегральный фактор ОАК и б/х крови), который имеет 3 градации. Они вычисляются по правилу: все баллы этих анализов суммируются и кодируются снова таким образом: если сумма баллов равна 4, то оценка интегрального фактора – «благоприятно» и он имеет 3 балла. Если сумма равна 5, то оценка – «умерено» и ему присваивается 2 балла. Если сумма равняется 6 или более, то оценка – «неблагоприятно» и всего 1 балл.

В результате мы имеем 4 фактора, каждый которых оценивается от 1 до 3 баллов. Таким же образом закодированы и градации прогноза: благоприятный – 3 балла, умеренный – 2 балла, неблагоприятный – 1 балл (табл.67).

Учитывая эти особенности кодирования, можно для построения математической модели прогноза использовать логические функции троичной логики.

**Таблица 67** - Прогностические факторы и их оценки

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

1	Хорошо	В норме
2	Плохо	Выше нормы

#### 4.2. Прогностический критерий на основе троичной логики

Троичная логика (ее так же называют трёхзначной или тернарной логикой) - один из видов многозначной логики, предложенный Я. Лукасевичем в 1920 году. Трёхзначная логика является простейшим расширением классической логики, в которой имеется только 2 значения, «истина» или «ложь». Однако при описании реальных ситуаций очень часто этих значений недостаточно и необходимо добавить к ним третье значение, например:

увеличить - не изменять - уменьшить,  
 вперед - стой - назад,  
 выигрывает А - ничья - выигрывает В,  
 благоприятно – умеренно – неблагоприятно,  
 да – может быть – нет и т. п.

Трёхзначная логика позволяет описывать более сложные рассуждения по сравнению с двузначной. Система умозаключений, составляющая логическую основу естественных языков, - силлогистика - построена на принципе трехзначности.

Далее будем предполагать, что значения троичных логических переменных кодируются числами  $\{1; 2; 3\}$ , причем 1 соответствует логическому значению «истина», 3 – «ложь», а 2 описывает промежуточное значение.

В формальной троичной логике имеется большое количество логических операций с троичными логическими переменными. Среди них одной из самых распространенных является операция под названием «дизъюнкция». Иногда ее называют логическим «ИЛИ». Математическое обозначение  $A \vee B$ . Эта операция является обобщением двузначной операции и определяется следующим образом:

Если имеются две троичные переменные, например, А и В, то дизъюнкция  $(A \vee B)$  имеет следующие значения истинности:

- 1, когда  $A=1$  (каково бы ни было  $B$ ) или  $B=1$  (каково бы ни было  $A$ );  
 3, если  $A=3$  или  $B=3$ ;  
 2 во всех остальных случаях.

Таблица истинности трехзначной функции дизъюнкции приведена в табл.68.

**Таблица 68** - Таблица истинности трехзначной функции дизъюнкции

<b>A</b>	1	1	1	2	2	2	3	3	3
<b>B</b>	1	2	3	1	2	3	1	2	3
<b>A∨B</b>	1	2	3	2	2	3	3	3	3

В первых двух строках помещены все возможные комбинации значений логических переменных  $A$  и  $B$ , в третьей строке – результат дизъюнкции.

Легко заметить, что если рассматривать коды  $\{1; 2; 3\}$  не как логические, а как арифметические величины (числа), то дизъюнкцию можно построить с помощью функции МАКСИМУМ. Эта особенность дизъюнкции сохраняется при любом количестве исходных переменных. Например, для 4 троичных логических переменных  $A, B, C, D$  имеем

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

Для построения прогноза продолжительности жизни после операции на позвоночник по выбранным нами 4-м факторам будем использовать функцию троичной дизъюнкции. Тогда для вычисления прогноза необходимо найти максимальное значение этих факторов. Если максимум из 4 чисел равен 3, то прогноз благоприятный. Если он равен 2, то прогноз умеренный. И, наконец, если максимум равен 1, то прогноз неблагоприятный.

### 4.3. Выбор программного средства.

Для практической реализации вычислительной схемы была выбрана повсеместно распространенная программа, входящая в состав MS OFFICE – MS EXCEL с добавлением свободно распространяемой надстройки AtteStat. Программа анализа данных AtteStat предназначена для профессиональной статистической обработки данных в различных областях деятельности. Последняя

на момент написания работы версия v.13 доступна по адресу [http://attestatsoft.narod.ru/download/AtteStat\\_32.exe](http://attestatsoft.narod.ru/download/AtteStat_32.exe)

Конструктивно программа состоит из функционально независимых модулей с общим интегратором. Программа корректно интегрируется в интерфейс электронных таблиц, не замедляет быстроедействие компьютерной системы в процессе работы, не требует никаких настроек и не конфликтует с другими установленными программами.

Для расчета критерия прогноза использовалась встроенная EXCEL-функция МАКС, для расчета статистических показателей и критериев – функция МЕДИАНА и критерий Манна- Уитни из пакета AtteStat.

#### 4.4. Результаты расчетов

Итоговые результаты расчетов для основной выборки из 119 пациентов приведены в таблице 69 (табл.69). В ней помещены данные для всех выбранных факторов и исхода – продолжительности жизни после операции на позвоночник в закодированном виде. Правила кодирования подробно изложены в разделе 4.1.

Формула в ячейке I2 таблицы для подсчета баллов интегрального фактора крови такова

**=ЕСЛИ(СУММ(E2:H2)=4;3; ЕСЛИ(СУММ(E2:H2)=5;2;1))**

Эта формула копируется затем во все заполненные ячейки столбца I.

Формула в ячейке J2 для расчета критерия прогноза выглядит так

**=МАКС(B2:D2;J2)**

Эта формула копируется затем во все заполненные ячейки столбца J. Таким образом, в столбце J вычислены все 119 значений прогноза.

В столбце К расположены коды продолжительности жизни после операции на позвоночник – исхода заболевания.

Таблица 69 - Результаты расчетов для основной выборки

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	№ п/п	Безметастатический интервал	МТС поражение позвоночника	Шкала Карновского	Сывороточный Са	Уровень гемоглобина	Нейтрофилия	Тромбоцитоз	Факторы крови	КРИТЕРИЙ	Длительность жизни с момента операции
2	1	2	1	1	1	1	1	2	2	2	2
3	2	1	1	2	1	1	1	1	3	3	3
4	3	1	3	3	1	1	1	1	3	3	3
5	4	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1
6	5	1	3	3	1	1	1	1	3	3	3
7	6	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1
8	7	2	3	2	1	1	1	1	3	3	3
9	8	2	2	2	1	1	1	1	3	3	3
10	9	1	3	2	1	1	1	1	3	3	3
11	10	1	2	2	1	1	1	2	2	2	2
12	11	1	1	3	1	1	1	1	3	3	3
13	12	2	3	2	1	1	1	1	3	3	3
14	13	1	2	3	1	1	1	1	3	3	3
15	14	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1
16	15	1	2	2	1	1	1	1	3	3	3
17	16	1	1	2	1	1	1	2	2	2	2
18	17	1	1	2	1	1	1	1	3	3	3
19	18	1	3	1	1	1	1	1	3	3	2
20	19	1	1	2	1	1	2	1	2	2	2
21	20	1	2	2	1	2	1	1	2	2	2
22	21	2	3	3	1	1	1	2	2	3	2
23	22	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1
24	23	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
25	24	2	1	2	1	1	1	1	3	3	3
26	25	1	3	1	1	1	1	1	3	3	3
27	26	1	1	2	2	1	1	2	1	2	2
28	27	3	3	2	1	1	1	1	3	3	3
29	28	1	2	3	1	1	1	1	3	3	3
30	29	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1
31	30	2	1	1	1	1	1	1	3	3	3
32	31	3	3	3	1	1	1	1	3	3	3
33	32	1	2	2	1	2	1	1	2	2	2
34	33	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1
35	34	1	2	2	1	2	2	1	1	2	2
36	35	1	2	2	1	1	1	1	2	2	2
37	36	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1
38	37	1	3	2	1	1	1	1	3	3	3
39	38	1	3	1	1	1	1	1	3	3	3
40	39	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1
41	40	1	2	2	1	1	1	1	3	3	3
42	41	1	1	3	1	1	1	1	3	3	3

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	№ п/п	Безметастатический интервал	МТС поражение позвоночника	Шкала Карновского	Сывороточный Са	Уровень гемоглобина	Нейтрофилия	Тромбоцитоз	Факторы крови	КРИТЕРИЙ	Длительность жизни с момента операции
44	43	1	3	2	1	1	1	1	3	3	3
45	44	2	3	2	1	1	1	1	3	3	3
46	45	1	1	2	1	1	2	1	2	2	3
47	46	1	3	2	1	1	1	1	3	3	3
48	47	1	1	3	1	1	1	1	3	3	3
49	48	2	1	2	1	2	1	1	2	2	3
50	49	1	3	3	1	1	1	1	3	3	3
51	50	1	3	3	1	1	1	1	3	3	3
52	51	2	1	3	1	1	1	1	3	3	3
53	52	1	1	2	1	1	1	1	3	3	3
54	53	3	1	1	1	1	1	1	3	3	3
55	54	3	1	2	1	1	2	1	2	2	2
56	55	1	1	2	1	1	1	2	2	2	2
57	56	1	3	2	1	1	1	1	3	3	3
58	57	1	2	2	1	2	1	1	2	2	2
59	58	1	3	3	1	1	1	1	3	3	3
60	59	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1
61	60	3	2	3	1	1	1	1	3	3	3
62	61	1	2	3	1	1	1	1	3	3	3
63	62	3	3	3	1	1	1	1	3	3	3
64	63	1	1	2	1	1	1	2	2	2	2
65	64	1	2	1	1	1	1	1	3	3	3
66	65	3	3	2	1	1	1	1	3	3	3
67	66	3	3	2	1	1	1	1	3	3	3
68	67	2	2	1	1	1	1	1	3	3	3
69	68	1	1	2	1	1	1	1	2	2	3
70	69	1	1	2	1	1	1	1	3	3	3
71	70	2	3	2	1	1	1	1	3	3	3
72	71	1	1	2	1	1	1	1	2	2	3
73	72	1	1	2	1	1	1	2	2	2	2
74	73	1	1	2	1	1	1	1	3	3	3
75	74	2	2	2	1	2	1	1	2	2	2
76	75	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1
77	76	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1
78	77	3	3	1	1	1	1	1	3	3	3
79	78	1	1	2	1	1	2	1	2	2	2
80	79	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1
81	80	2	3	3	1	1	1	1	3	3	3
82	81	3	1	3	1	1	1	1	3	3	3
83	82	1	3	2	1	1	1	1	3	3	3
84	83	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	№ п/п	Безметастатический интервал	МТС поражение позвоночника	Шкала Карновского	Сывороточный Са	Уровень гемоглобина	Нейтрофилия	Тромбоцитоз	Факторы крови	КРИТЕРИЙ	Длительность жизни с момента операции
86	85	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2
87	86	2	3	3	1	1	1	1	3	3	3
88	87	3	1	2	1	1	1	1	3	3	3
89	88	2	1	3	1	1	1	1	3	3	3
90	89	1	3	2	1	1	1	1	3	3	2
91	90	1	2	3	1	1	1	1	3	3	3
92	91	1	1	2	1	2	1	1	2	2	2
93	92	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1
94	93	1	3	3	1	1	1	1	3	3	3
95	94	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1
96	95	1	3	2	1	1	1	1	3	3	3
97	96	1	3	1	1	2	1	1	2	3	3
98	97	3	1	2	1	1	1	1	3	3	3
99	98	2	3	3	1	1	1	1	3	3	3
100	99	1	1	1	2	1	2	2	1	1	1
101	100	2	3	2	1	1	1	1	3	3	3
102	101	2	2	2	1	1	1	1	3	3	3
103	102	1	3	2	1	1	1	1	3	3	3
104	103	1	3	3	1	1	1	1	3	3	3
105	104	1	2	1	1	1	1	1	3	3	3
106	105	1	3	3	2	1	1	1	2	3	2
107	106	2	3	2	1	1	1	1	3	3	3
108	107	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2
109	108	1	2	3	1	1	1	1	3	3	3
110	109	1	1	1	1	2	1	2	1	1	2
111	110	1	1	3	1	1	1	2	2	3	3
112	111	1	1	3	1	2	1	1	2	3	3
113	112	1	3	3	1	1	1	1	3	3	3
114	113	1	2	2	1	1	1	1	3	3	3
115	114	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1
116	115	1	2	2	1	2	1	1	2	2	1
117	116	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1
118	117	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1
119	118	1	1	1	2	1	2	2	1	1	1
120	119	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1

Для оценки качества прогноза построим таблицу сопряженности 3x3 (табл. 70). В ней приведены формулы для расчета оценок качества прогноза.

Здесь  $n_{ij}$  – число пациентов, которое определяется баллами столбца и строки. Например,  $n_{11}$  – число больных, у которых прогноз и исход одинаково неблагоприятны.

**Таблица 70** - Формулы расчета данных для оценок качества прогноза

		ИСХОД			
баллы		1	2	3	Сумма по строкам
ПРОГ НОЗ	1	$n_{11}$	$n_{12}$	$n_{13}$	$n_{01}=n_{11}+n_{12}+n_{13}$
	2	$n_{21}$	$n_{22}$	$n_{23}$	$n_{02}=n_{21}+n_{22}+n_{23}$
	3	$n_{31}$	$n_{32}$	$n_{33}$	$n_{03}=n_{31}+n_{32}+n_{33}$
Сумма по столбцам		$n_{10}=n_{11}+n_{21}+n_{31}$	$n_{20}=n_{12}+n_{22}+n_{32}$	$n_{30}=n_{13}+n_{23}+n_{33}$	N

$$N=n_{10}+n_{20}+n_{30}=n_{01}+n_{02}+n_{03}$$

Оценки качества прогноза и формулы для их подсчета (табл.71).

**Таблица 71** - Формулы расчета оценок качества прогноза

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

Результаты расчетов по этим двум таблицам для основной выборки приведены далее. В таблице 72 и 73 (табл.72, табл.73) приведены также числовые значения медиан выживаемости в месяцах по каждому виду прогноза.

**Таблица 72** - Расчет данных для оценок качества прогноза по основной выборке

		ИСХОД			Сумма по строкам
		1	2	3	
ПРОГНОЗ	1	19	2	0	21
	2	3	18	5	26
	3	0	4	68	72
Сумма по столбцам		22	24	73	119

**Таблица 73** - Расчет оценок качества прогноза по основной выборке

		Чувст.	Спец.	ППР	ПОР	медиана	
ПРОГНОЗ	неблаг	1	86,36%	88,66%	90,48%	87,76%	5
	умерен	2	75,00%	91,58%	69,23%	93,55%	9
	благопр	3	93,15%	80,43%	94,44%	78,72%	18
<b>точность</b>					88,24%		

Как видно из таблиц, предлагаемый критерий уверенно прогнозирует благоприятные исходы (чувствительность не менее 86% и положительная прогностичность более 90%). Слабее дело обстоит с умеренным прогнозом 75% чувствительность и около 70% - прогностичность. Впрочем, эта тенденция характерна для всех прогностических шкал с тремя градациями. Высока также общая точность прогнозов – более 88%.

Медианы выживаемости для трех групп пациентов таковы: в группе неблагоприятного прогноза – 5 месяцев, в группе умеренного прогноза- 9 месяцев и в группе благоприятного – 18 месяцев, т.е. все они расположены внутри выделенных промежутков.

Для проверки стохастической однородности этих трех групп выборок был использован критерий Манна-Уитни. Результаты расчетов показаны ниже (табл.74).

**Таблица 74 - Расчет оценок качества прогноза**

<b>Пары выборок</b>	<b>P-значение</b>
Неблагоприятный и умеренный прогноз	6,1E-07
Благоприятный и умеренный прогноз	1,0E-11
Благоприятный и неблагоприятный прогноз	3,7E-12

Таким образом, P-значение для всех пар выборок значительно меньше критического 0,05 и все выборки можно уверенно считать стохастически неоднородными и независимыми.

Работа критерия была проверена нами на другой, контрольной группе из 39 больных, не вошедших в первоначальное исследование.

Конкретные результаты расчетов для этой выборки из 39 пациентов приведены в таблице 75 (табл.75). В ней, аналогично таблице 69, помещены данные для всех выбранных факторов и исхода – продолжительности жизни после операции на позвоночник в закодированном виде.

Оценка качества прогноза для этих пациентов приведена в таблицах 76 и 77 (табл. 76, табл.77).

Таблица 75 - Результаты расчетов для контрольной выборки

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	№ п/п	Безметастатический интервал	МТС поражение позвоночника	Шкала Карновского	Сывороточный Са	Уровень гемоглобина	Нейтрофилия	Тромбоцитоз	Факторы крови	КРИТЕРИИ	Длительность жизни с момента операции
2	1	1	1	2	1	1	1	1	3	3	3
3	2	2	1	2	1	1	1	1	3	3	3
4	3	1	1	2	1	2	1	1	2	2	2
5	4	1	1	2	1	1	1	1	3	2	3
6	5	1	2	3	1	1	1	1	3	3	3
7	6	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1
8	7	1	1	2	1	1	1	2	2	2	2
9	8	1	1	2	1	1	1	1	3	3	3
10	9	1	3	1	1	1	1	1	3	3	2
11	10	1	1	2	1	1	2	1	2	2	2
12	11	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
13	12	1	2	3	1	1	1	1	3	3	3
14	13	1	1	2	1	2	1	1	2	2	2
15	14	2	1	1	1	1	1	1	3	3	3
16	15	1	3	1	1	1	1	1	3	3	3
17	16	1	2	2	1	1	1	1	3	3	3
18	17	2	1	3	1	1	1	1	3	3	3
19	18	1	2	3	1	1	1	1	3	3	3
20	19	1	3	2	1	1	1	1	3	3	3
21	20	2	3	2	1	1	1	1	3	3	3
22	21	1	1	3	1	1	2	1	2	2	3
23	22	1	3	3	1	1	1	1	3	3	3
24	23	1	1	3	1	1	1	1	3	3	3
25	24	1	1	2	1	1	1	1	3	3	3
26	25	3	1	1	1	1	1	1	3	3	3
27	26	3	1	2	1	1	1	1	3	3	3
28	27	1	1	2	1	1	1	2	2	3	2
29	28	1	3	2	1	1	1	1	3	3	3
30	29	1	2	1	1	1	1	1	3	3	3
31	30	2	2	2	1	2	1	1	2	2	2
32	31	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1
33	32	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1
34	33	1	2	2	1	1	1	2	2	1	2
35	34	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1
36	35	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1
37	36	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1
38	37	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1
39	38	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1
40	39	1	2	2	2	2	1	1	1	2	1

**Таблица 76** - Расчет данных для оценок качества прогноза по контрольной выборке

		ИСХОД			Сумма по строкам
		1	2	3	
ПРОГНОЗ	1	8	1	0	9
	2	1	5	2	8
	3	0	2	20	22
Сумма по столбцам		9	8	22	39

**Таблица 77** - Расчет оценок качества прогноза по контрольной выборке

			чувст- ть	спец- ть	ПП	ОП	медиана	Р Манна- Уитни
	неблаг	1	0,889	0,833	0,879	0,843	5	0,02
ПРОГНОЗ	умерен	2	0,625	0,903	0,614	0,912	8	3,28E-05
	благопр	3	0,909	0,765	0,895	0,775	14	3,28E-05
					<b>точность</b>	0,846		

Из таблиц видно, что и в этом случае предлагаемый критерий хорошо прогнозирует благоприятный и неблагоприятный исход, при менее удачном умеренном прогнозе.

#### 4.5. Уточнение умеренного прогноза

Для уточнения умеренного прогноза мы разбили соответствующий отрезок продолжительности жизни после операции на позвоночник пополам: до 9 месяцев и более 9 месяцев.

Для формирования нового прогностического прогноза мы выделили 2 новых фактора: число висцеральных и костных метастазов. Оказалось, что для больных с умеренным прогнозом этот критерий можно сформулировать так: если висцеральные и костные метастазы отсутствуют у больного, то прогноз

благоприятный (длительность жизни более 9 месяцев). В противном случае прогноз неблагоприятный (он проживет после операции менее 9 месяцев).

Конкретные расчеты по основной выборке из 26 человек представлены в таблицах 78 и 79 (табл.78, табл. 79).

**Таблица 78** - Расчет данных для оценок качества уточненного прогноза

		ИСХОД		Сумма по строкам
		>=9 мес	<9 мес	
ПРОГНОЗ	благопр	13	5	18
	неблаг	2	6	8
Сумма по столбцам		15	11	26

**Таблица 79** - Расчет оценок качества уточненного прогноза

	чувст-ть	спец-ть	ПП	ОП
Благоприятный прогноз	0,867	0,545	0,722	0,75

Как видно, и в этом случае критерий уверенно прогнозирует благоприятный исход.

Медиана выживаемости при благоприятном прогнозе 9,5 месяцев, при неблагоприятном – 7,5 месяца. Статистическая значимость по критерию Манна-Уитни: Р-значение равно 0,011, что подтверждает стохастическую разнородность обеих выборок.

Мы не рассчитывали оценку качества этого прогноза для контрольной выборки из-за ее малочисленности (8 человек).

Предложенное уточнение может иметь значение не столько для лечащего персонала, сколько для пациента и его семьи, которые стали более активно участвовать в принятии медицинских решений и часто нуждаются в более полной информации о тяжести предстоящего лечения и его возможных последствиях.

#### 4.6 Расчет прогноза по наиболее распространенным шкалам

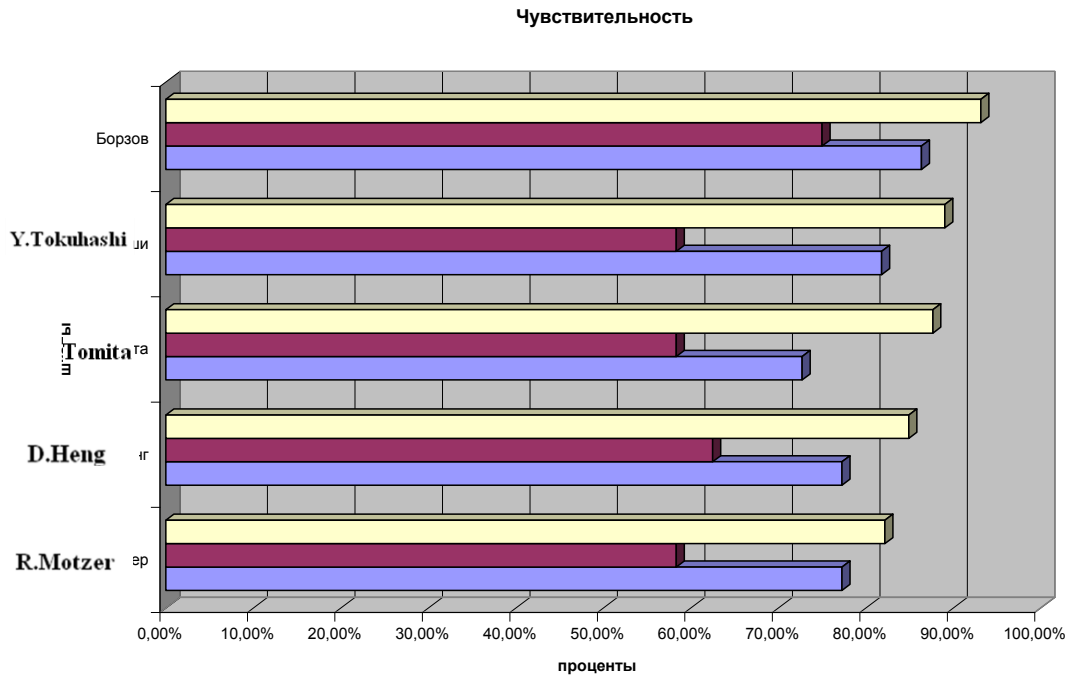
К настоящему времени созданы прогностические модели как определения ожидаемой продолжительности жизни непосредственно для метастатического рака почки (например, шкалы Motzer и Heng) и универсальные онкоортопедические шкалы (Tokuhashi и Tomita). Именно эти наиболее распространенные шкалы мы применили для решения нашей задачи (табл. 80).

Результаты расчетов по эти шкалам для основной выборки сведены в таблицу 79 и показаны на диаграммах (рис. 24-27).

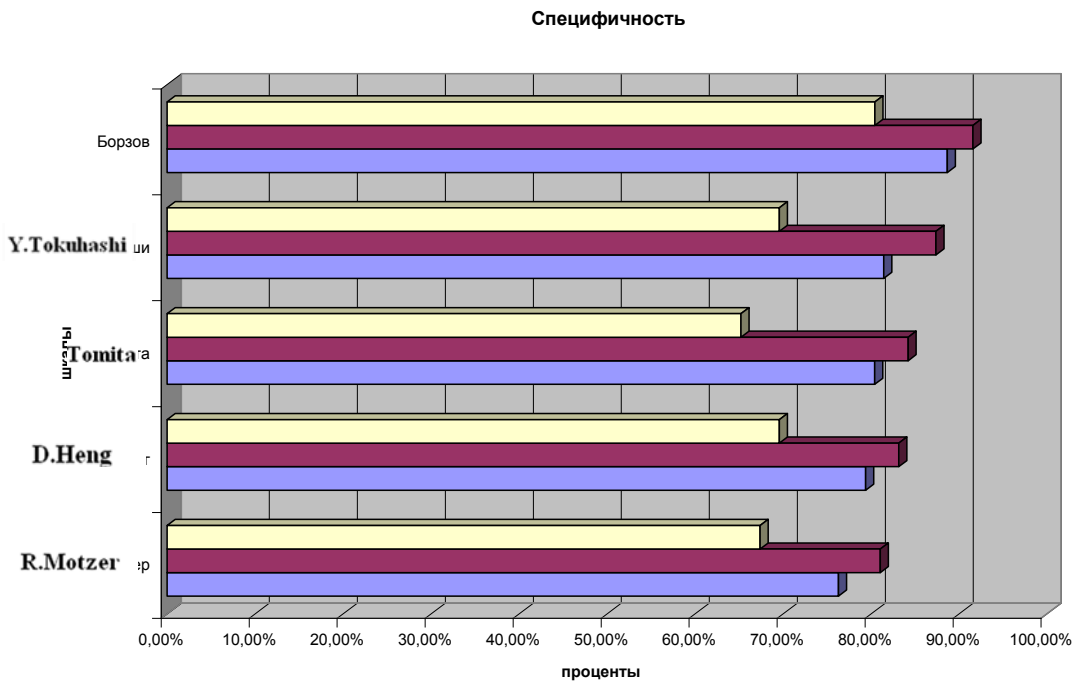
**Таблица 80** - Сравнение прогнозов по различным шкалам

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





**Рисунок 24. - Чувствительность прогностических шкал**



**Рисунок 25. - Специфичность прогностических шкал**

Положительная прогностичность

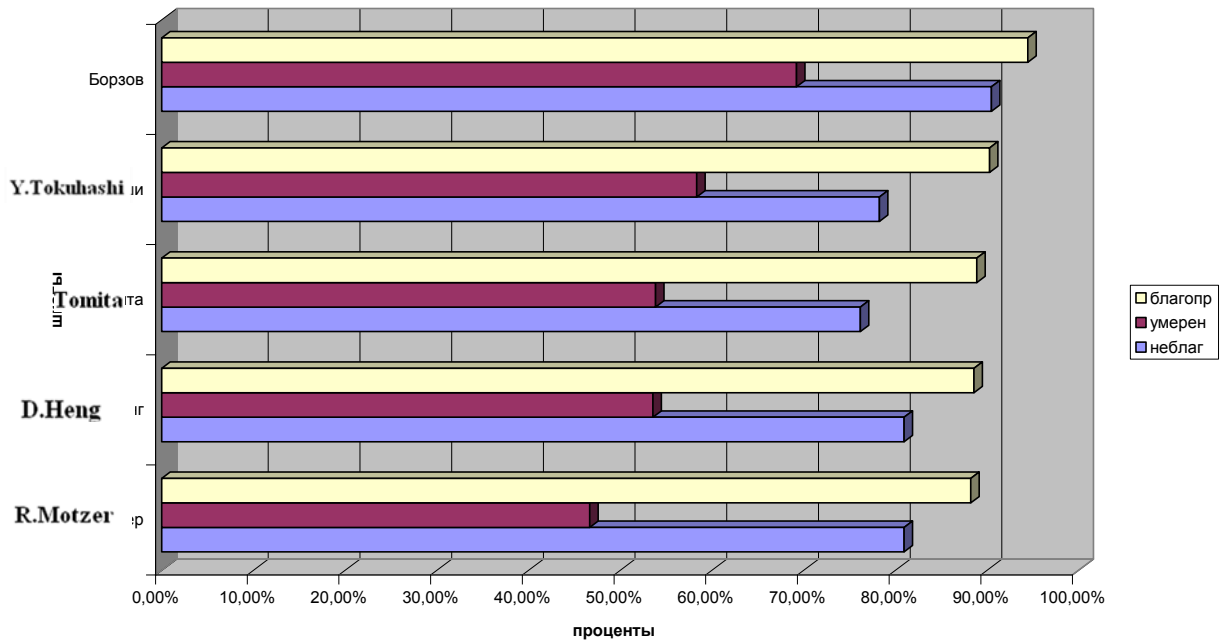


Рисунок 26. - Положительная прогностичность прогностических шкал

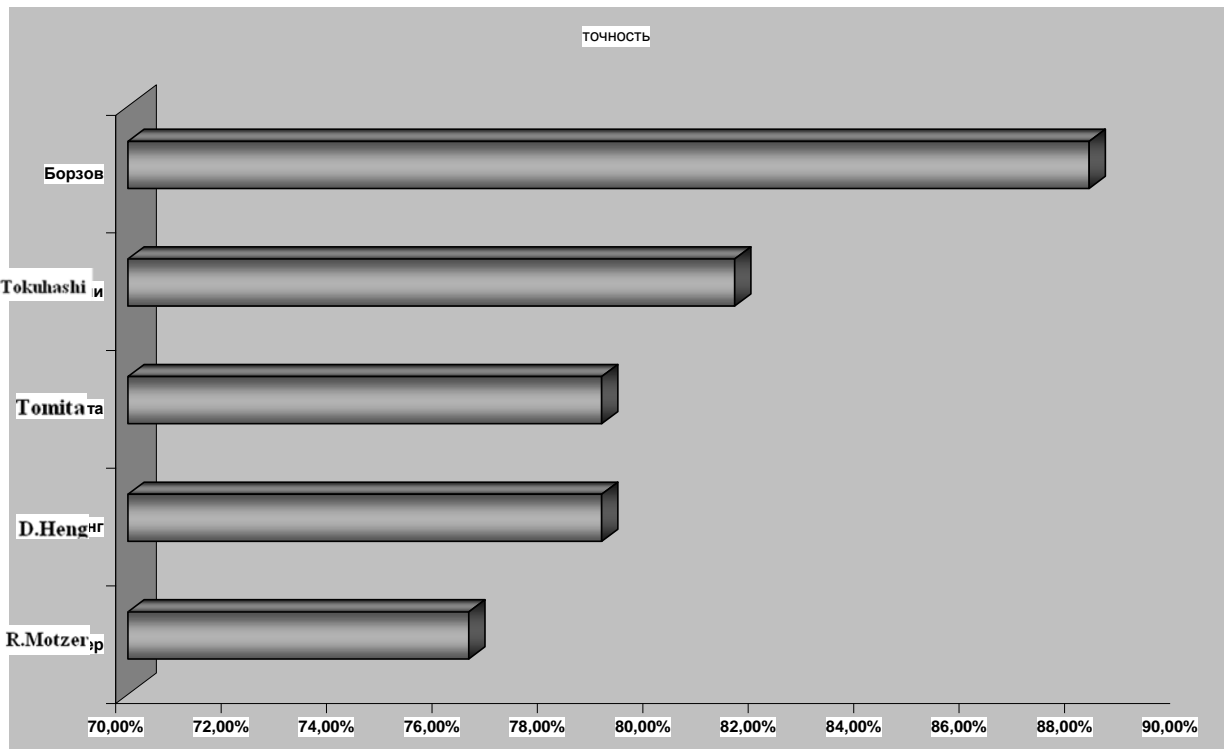


Рисунок 27. - Точность прогностических шкал

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

Слабые результаты прогнозирования по эти шкалам еще раз убедительно подтверждают острую необходимость разработки специализированных прогностических шкал при лечении метастазов позвоночника.

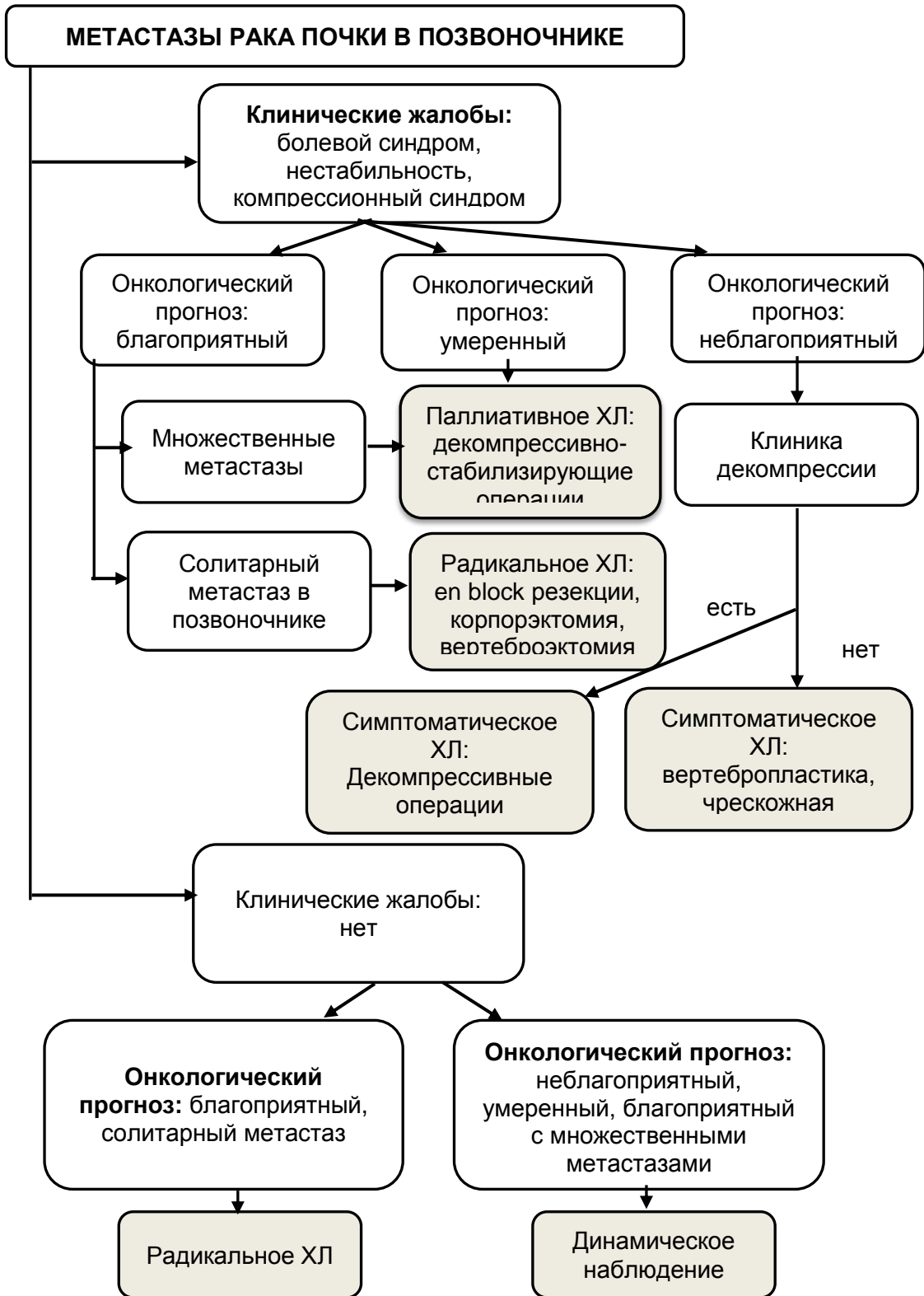
#### **4.7 Заключение**

Предложен новый прогностический критерий для оценки продолжительности жизни после операции на позвоночник. Критерий существенно основан на троичной градации как всех факторов прогноза, так и его исхода. Он использует балльные представления данных, математические операции троичной логики и требует вычисления максимального балла от всех факторов прогноза. Эта операция проста и не требует наличия специальной вычислительной техники.

Критерий опробован на основной выборке из 119 пациентов и проверен на контрольной выборке из 39 пациентов. Он хорошо предсказывает благоприятный и неблагоприятный исходы заболевания (чувствительность не менее 86%).

Для уточнения умеренного прогноза предложен дополнительный критерий, который повышает чувствительность благоприятного прогноза также до 86%.

Таким образом, применяя нашу шкалу, возможно достоверно предсказать индивидуальный прогноз каждого пациента. Согласно разработанной шкале прогноза был сформулирован алгоритм выбора тактики хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки (рис. 28).



**Рисунок 28.** - Алгоритм выбора тактики хирургического лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак почки обладает высоким метастатическим потенциалом. Так, наиболее часто метастазы при диссеминации рака почки обнаруживают в легких, лимфатических узлах, костной системе, печени. Метастазы в позвоночнике выявляются в 25-30 % случаев при установлении диагноза «рак почки». В процессе лечения или в различные сроки после проведения хирургического лечения первичной опухоли, метастатическое поражение в позвоночнике обнаруживают еще у 25-50 % больных.

В настоящее время нет единого мнения о продолжительности жизни пациентов с диссеминированным раком почки. По данным многих авторов, показатели выживаемости при солитарных метастазах рака почки значительно выше, чем при множественном поражении и/или поражении висцеральных органов. Средняя продолжительность жизни пациентов с метастатическим раком почки 13 месяцев, но 31% пациентов проживут более года, а около 19% проживут от 3 до 5 лет. Это обосновывает необходимость выбора адекватной тактики хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки.

При метастатическом поражении костной системы и, в частности позвоночника, возникают такие осложнения, как болевой синдром, патологические переломы позвонков, компрессионный синдром за счет компрессии спинного мозга костным отломком или опухолевой тканью. Подобные осложнения приводят к инвалидизации и в ряде случаев не позволяют пациентам продолжать полноценное системное лекарственное лечение.

За последние годы достигнуты успехи в лекарственном лечении метастатического рака почки, ведется создание и внедрение в клиническую практику новых таргетных препаратов, что привело к увеличению продолжительности жизни больных. Это также обосновывает актуальность проведения помимо системного, хирургического лечения, улучшающего качество жизни, а в ряде случаев, улучшающих общую выживаемость.

Учитывая малую потенциальную чувствительность к лучевой терапии, основным методом лечения метастатического поражения позвоночника при раке почки является хирургическое лечение того или иного объема. Выполнение оперативного лечения позволяет осуществлять профилактику осложнений, развивающихся в результате появления метастатического поражения костей, значительно уменьшают болевой синдром и неврологический дефицит, улучшают качество жизни пациентов в течение длительного времени и увеличивать общую выживаемость.

В настоящее время хирургическое лечение при метастатическом поражении позвоночника подразделяется на 2 типа: радикальное и паллиативное. Радикальное хирургическое лечение солитарных метастазов рака почки в позвоночнике достоверно увеличивает общую выживаемость. Паллиативное хирургическое лечение метастатического поражения позвоночника позволяет улучшить качество жизни более чем у 80 % пациентов, что сообщали в разные сроки некоторые исследователи. Однако выбор тактики лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике остается актуальным вопросом, требует дополнительного поиска и создания единого алгоритма обследования и определения объема хирургического лечения.

Анализ результатов хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки привел к следующим выводам.

Чрескожная вертебропластика является эффективным методом лечения болевого синдрома и нестабильности при метастатическом поражении позвоночника. Средняя интенсивность болевого синдрома до выполнения вертебропластики составляла 6.2 балла по шкале VAS, после проведения лечения – 3 балла. До проведения чрескожной вертебропластики 4 пациента постоянно получали наркотические анальгетики с целью обезболивания, 18 больных получали наркотические анальгетики эпизодически. 29 пациентам постоянно требовался прием препаратов группы НПВС. После манипуляции всем пациентам удалось отказаться от постоянного приема наркотических анальгетиков, 7 пациентам анальгетики не требовались вообще. Наряду с уменьшением болевого

синдрома в группе пациентов, которым проведено хирургическое лечение в объеме чрескожной вертебропластики имело место улучшение общего состояния и качества жизни. После выполнения чрескожной вертебропластики по поводу метастазов рака почки в позвоночнике у большинства пациентов 48 (90.5%) пациентов общее состояние расценивалось как относительно удовлетворительное (индекс Карнофского 90-80%).

При невозможности достижения адекватной стабилизации путем выполнения чрескожной вертебропластики или высокого риска возникновения осложнений, при отсутствии компрессии спинного мозга, показано выполнение чрескожной транспедикулярной стабилизации. Средняя интенсивность болевого синдрома до выполнения чрескожной стабилизации составляла 7 баллов по шкале VAS, после проведения лечения – 4.2 балла. Прямого влияния на неврологический статус не отмечено. Таким образом, после выполнения чрескожной стабилизации отмечено снижение интенсивности болевого синдрома и улучшения качества жизни. До оперативного лечения в данном объеме у 3 пациентов (60%) отмечалось значительное ухудшение общего состояния до средней степени тяжести (50 – 70% по шкале Карнофского), у 2 больных (40%) – индекс Карнофского составил 30-40%. После выполнения чрескожной стабилизации по поводу метастазов рака почки в позвоночнике у большинства - 3 пациентов (60%) - общее состояние расценивалось как относительно удовлетворительное. У 1 пациента общесоматический статус и уровень амбулаторной активности, оцениваемый по модифицированной шкале Карнофского, после проведения лечения оставался прежним.

При возникновении симптомов компрессии спинного мозга за счет косных отломков или опухолевой ткани при метастатическом поражении позвоночника при раке почки появляется необходимость в выполнении открытых операций - декомпрессивной ламинэктомии или передней декомпрессии со стабилизацией. Пациентам с неблагоприятным онкологическим прогнозом и ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев, учитывая клинко-рентгенологическую картину и данные системы оценки SINS в ряде случаев

возможно выполнение симптоматического хирургического лечения – только этапа декомпрессии. Средняя интенсивность болевого синдрома в данной группе до выполнения декомпрессивной ламинэктомии составляла 6 баллов по шкале VAS, после проведения лечения – 3.3 балла. После проведения декомпрессивной ламинэктомии отмечалось у большинства пациентов отмечено уменьшение степени нижнего парапареза различной степени. В группе пациентов, которым проведено хирургическое лечение в объеме декомпрессивной ламинэктомии на фоне снижения интенсивности болей и улучшения неврологического статуса имело место улучшение общего состояния и качества жизни.

У пациентов с множественным метастатическом поражении позвоночника с ожидаемой продолжительностью жизни от 6 месяцев до 12 месяцев - основной целью хирургического лечения является уменьшение болевого синдрома, восстановление стабильности пораженного сегмента, улучшение неврологического статуса, осуществление локального контроля опухолевого роста в пораженном позвонке и продолжение основного лекарственного лечения. В группу пациентов с умеренным онкологическим прогнозом, которым проведено хирургическое лечение в объеме декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией, вошло 36 пациентов. Средняя интенсивность болевого синдрома в данной группе до выполнения декомпрессивной ламинэктомии составляла 6 баллов по шкале VAS, после проведения лечения – 4.2 балла. После выполнения декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией так же отмечено значительное улучшение неврологического статуса. До операции у 28 (77%) пациентов данной группы отмечались клинические признаки компрессии спинного мозга с развитием неврологического дефицита различной степени.

У 2 пациентов отмечалась нижняя параплегия (Frankel A), у 7 пациентов отмечался глубокий нижний парапарез (Frankel B, C), у 10 пациентов отмечался нижний парапарез до 4 баллов (Frankel D). Отсутствие неврологического дефицита (Frankel E) отмечено у 18 пациентов. Нарушения функции тазовых органов до оперативного лечения отмечалось у 3 пациентов. После выполнения декомпрессии спинного мозга у 3 пациентов отмечалась нижняя параплегия



(Frankel A), у 1 пациента отмечался глубокий нижний парапарез (Frankel B), у 6 пациента отмечался нижний парапарез до 4 баллов (Frankel D). Отсутствие неврологического дефицита (Frankel E) отмечено у 26 пациентов. Таким образом, после проведения данного хирургического лечения у большинства пациентов (55.5%) отмечено уменьшение степени нижнего парапареза различной степени. Неврологический статус 2 пациентов с нижней параплегией в послеоперационном периоде сохранялся без изменений, у 1 пациента отмечено развитие нижний параплегии как осложнение хирургического лечения. Улучшение общего состояния и качества жизни так же отмечено оценивалось после проведения хирургического лечения в объеме декомпрессивной ламинэктомии с транспедикулярной стабилизацией. До локального лечения в данном объеме у 5 пациентов при обращении отмечалось удовлетворительное состояние, оценка по шкале Карнофского 90-80%, у 19 пациентов отмечалось значительное ухудшение общего состояния до средней степени тяжести (70 – 50% по шкале Карнофского), состояние 12 пациентов расценивалось как тяжелое. После выполнения декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией по поводу метастазов рака почки в позвоночнике у 22 пациентов (61.1%) индекс Карнофского составил 100%-80%. Состояние 12 пациентов расценено как средней степени тяжести (индекс Карнофского 70-50% и 40-30%) и 1 пациента как тяжелое (индекс Карнофского 20%).

Наиболее важным фактором, оказывающим влияние на продолжительность жизни после прогрессирования рака почки, является современное лекарственное лечение – таргетная терапия и возможность проведения радикального хирургического лечения солитарных метастазов. Пациентам с солитарными метастазами рака почки с благоприятным онкологическим прогнозом и ожидаемой продолжительности жизни более 12 месяцев показано выполнение радикального хирургического лечения (en block резекции, корпорэктомии или вертебрэктомии), которое позволяет получить наилучший локальный контроль заболевания, увеличить общую выживаемость и улучшить функциональные результаты лечения.

В нашей работе радикальное хирургическое лечение по поводу метастазов рака почки в позвоночнике проведено 11 пациентам.

У 7 пациентов по данным комплексного обследования отмечалось солитарное метастатическое поражение 1 позвонка, у 3 пациентов помимо солитарного поражения позвонков имелись единичные метастатические очаги в легком и у 1 пациента в надпочечнике. Экстравертебральных костных очагов не было.

В 9 случаях выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме корпорэктомии и в 2 случаях – в объеме радикальной en block резекции тел позвонков. Средняя интенсивность болевого синдрома в данной группе до выполнения хирургического лечения составляла 6.2 балла по шкале VAS. Максимальная интенсивность болевого синдрома до выполнения декомпрессивной ламинэктомии составила 8 баллов по шкале VAS (2 пациента), минимальная интенсивность - 5 балла по шкале VAS (3 пациента). После проведения хирургического лечения – у 1 пациента (9%) отмечалось полное исчезновение болей VAS – 0-1. У 10 пациента отмечалось значительное снижение интенсивности болевого синдрома, VAS 3.5 баллов. До операции у 7 пациентов (63.3%) данной группы отмечались клинические признаки компрессии спинного мозга. Неврологический дефицит: у 2 пациентов (18.1%) отмечалась клиника нижнего парапареза до 4 баллов (Frankel D), у 1 пациента так же отмечено нарушение функции тазовых органов. Отсутствие неврологического дефицита (Frankel E) отмечено у 9 пациентов (81.9%). После выполнения радикального хирургического лечения у всех 11 пациентов отмечалось отсутствие неврологического дефицита (Frankel E), соответственно у 9 пациентов изменений неврологического статуса не было, у 2 пациентов – улучшение неврологического статуса. Так же отмечено восстановление функции тазовых органов после оперативного лечения у 1 пациента. После оперативного лечения, в данной группе отмечается стойкое снижение болевого синдрома: у всех 3 пациентов не удалось отказаться от назначения наркотических анальгетиков, 3 пациентов получали наркотические анальгетики периодически, 8 пациентам постоянно

требовался прием препаратов группы НПВС. После оперативного лечения, в данной группе средняя оценка болевого синдрома по шкале Watkins составила 1.7 баллов. После проведения радикального оперативного лечения по поводу солитарных метастазов рака почки в позвоночнике у 1 пациента индекс Карнофского составил 100%-80%. Состояние 7 пациентов расценено как удовлетворительное (индекс Карнофского 80-70%), состояние 3 пациентов расценивалось как средней степени тяжести (индекс Карнофского 60%). Таким образом, проведение радикального хирургического лечения в группе пациентов с удовлетворительным онкологическим прогнозом, с солитарным поражением позвоночника, позволило значительно улучшить качество жизни пациентов, восстановить неврологический статус и снизить интенсивность болевого синдрома.

На выбор тактики локального лечения любого пациента должны влиять такие факторы, как ожидаемая продолжительность жизни, онкологический прогноз, ортопедический прогноз и неврологический прогноз. Очевидно, что хирургическое вмешательство вне зависимости от его варианта должно не только уменьшить болевой синдром, неврологический дефицит и улучшить качество жизни, но и не снизить продолжительность жизни пациента. Доказательство отсутствия негативного влияния выбора объема лечения на продолжительность жизни и на период прогрессирования после него стало одной из важных составляющих нашего исследования.

В нашу работу были включены 119 пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике, по поводу чего проводилось хирургическое лечение.

В зависимости от объема хирургического лечение было разделено на 3 группы:

- Симптоматическое (n-72)
- Паллиативное (n-36)
- Радикальное (n-11)

Медиана общей выживаемости в группе исследования составила 20 месяцев, что соответствует большинству опубликованных данных.

В настоящее время доказано, что выбор объема паллиативного хирургического лечения с множественными метастазами не влияет на общую выживаемость. Однако проведение радикального хирургического лечения у пациентов с солитарными метастазами рака почки увеличивает общую выживаемость. Медиана продолжительности жизни после хирургического лечения в группе исследования (n-119) составила 13 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 20 месяцев.

В ходе нашей работы мы оценивали как выживаемость после хирургического лечения для всей группы пациентов (n-119), так и отдельно, для группы, получивших симптоматическое, паллиативное и радикальное лечение. Среди больных с симптоматическим лечением (n-72) средняя продолжительность жизни после лечения составила 14 месяцев, а общая выживаемость – 31 месяц. Для пациентов с паллиативным лечением (n-36) эти показатели составили 16 и 39 месяцев, соответственно, а для пациентов, получивших радикальное лечение – 29 и 62 месяца.

Остается открытым вопрос о выборе объема хирургического лечения в каждом конкретном случае. Для оценки рациональности выбора тактики хирургического лечения метастазов в позвоночнике в настоящее время хирургами-вертебрологами широко применяются такие прогностические шкалы, как Tokuhashi, Tomita, Bauer, отражающие как прогноз пациентов с метастатическим поражением позвоночника при злокачественных новообразованиях различных локализаций, так и рекомендуемую тактику лечения и объем операций. Однако в данных шкалах не учитываются факторы прогноза, характерные непосредственно для рака почки. Это было подтверждено в ходе нашей работы.

На выбор тактики хирургического лечения и его целесообразность помимо онкологического прогноза также влияет ортопедический и неврологический прогнозы в каждом конкретном случае. В настоящее время не существует единой шкалы, в которой учитывались все эти группы факторов. Именно поэтому одной из основных задач нашего исследования являлась разработка такой

математической шкалы для оценки прогноза при метастазах рака почки в позвоночнике. В ходе работы нами был предложен принципиально новый подход к определению прогноза, а, следовательно, к выбору тактики хирургического лечения метастазов рака почки в позвоночнике.

Нами предпринята попытка построения модели оценки влияния ряда определенных параметров на выживаемость пациентов, позволяющих оценить целесообразность того или иного вмешательства на позвоночнике. Объем хирургического лечения определяется для каждого больного на основании прогностической шкалы и классификации метастатического поражения позвоночника.

На основе однофакторного анализа мы выделили семь факторов, достоверно влияющих на выживаемость после лечения больных с метастазами в позвоночник: безметастатический промежуток, функциональный индекс Карнофского, число пораженных позвонков, уровень гемоглобина и уровень скорректированного кальция сыворотки крови, а также число нейтрофилов и тромбоцитов.

По результатам многофакторного анализа мы оставили четыре фактора, каждый которых оценивается от 1 до 3 баллов. Таким же образом закодированы и градации прогноза: благоприятный – 3 балла, умеренный – 2 балла, неблагоприятный – 1 балл.

Учитывая эти особенности кодирования, можно для построения математической модели прогноза использовать логические функции троичной логики.

Для оценки достоверности работы и предсказания прогноза все пациенты, вошедшие в нашу группу исследования, были распределены на 3 группы прогноза согласно нашей математической модели.

Как видно из предыдущей главы, предлагаемый критерий уверенно прогнозирует благоприятные исходы (чувствительность не менее 86% и положительная прогностичность более 90%). Слабее дело обстоит с умеренным

прогнозом 75% чувствительность и около 70% - прогностичность. Высока также общая точность прогнозов – более 88%.

Медианы выживаемости для трех групп пациентов: в группе неблагоприятного прогноза – 5 месяцев, в группе умеренного прогноза- 9 месяцев и в группе благоприятного – 18 месяцев, т.е. все они расположены внутри выделенных промежутков.

Таким образом, применяя нашу шкалу, возможно, достоверно предсказать индивидуальный прогноз каждого пациента. Согласно разработанной шкале прогноза был сформулирован алгоритм выбора тактики хирургического лечения пациентов с метастатическим поражении позвоночника при раке почки.

В группе неблагоприятного прогноза (ОПЖ 6 месяцев и менее) показано выполнение симптоматических малоинвазивных хирургических вмешательств (чрескожная вертебропластики или чрескожная стабилизация) у пациентов без клинических признаков компрессии спинного мозга. При возникновении компрессии – показано выполнение декомпрессивных операций.

В группе умеренного онкологического прогноза (ОПЖ от 6 до 12 месяцев) показано выполнение паллиативного хирургического лечения – декомпрессивно-стабилизирующих операций.

В группе благоприятного онкологического прогноза (ОПЖ более 12 месяцев) с солитарными метастазами рака почки в позвоночнике показано выполнение радикального хирургического лечения в объеме вертебрэктомия, корпорэктомия или радикальная en bloc резекция.

Лечение пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике является важным актуальным вопросом, так как продолжительность их жизни значительно возросла. На первое место выходит улучшение качества жизни.

Благодаря нашему исследованию стало возможно вычислить прогноз этой группы пациентов и, исходя из него, выбрать наиболее правильную тактику локального лечения. В ходе работы нами был предложен принципиально новый подход к определению прогноза, а, следовательно, к выбору тактики хирургического лечения метастазов рака почки в позвоночнике.

## ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

**СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ВП – вертебропластика

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЛ – лекарственное лечение

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

НПО – невыявленный первичный очаг

ОП - отрицательная прогностичность

ОПЖ – общая продолжительность жизни

ПКК - почечно-клеточный

ПКР – почечно-клеточный рак

ПП - положительная прогностичность

РМЖ – рак молочной железы

РП– рак почки

ХЛ – хирургическое лечение

ЩФ - щелочная фосфатаза

ОЦК – объем циркулирующей крови

РКТ- компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная томография

ПЭТ - позитронно-эмиссионная компьютерная томография

РФП - радиофармацевтический препарат

VAS - визуально-аналоговая шкала



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Алиев, М.Д. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости / М.Д. Алиев, В.В. Тепляков, В.Е. Каллистов и др. // Практическая онкология. – 2001. – Т. 1, № 5. – С. 39-43.
2. Алиев, М.Д. Хирургическое лечение метастазов рака почки в кости таза / М.Д. Алиев, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов // Онкоурология. – 2006. – № 2. – С. 21-25.
3. Андреева, Ю.Ю. Рак почки: морфологические и молекулярно-генетические характеристики / Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина, Т.В. Кекеева и др. // Вместе против рака. – 2008. – № 4. – С. 5-13.
4. Белова, Л.А. История изучения цереброспинальной венозной системы / Л.А. Белова, В.В. Мишин // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 2. – С.130-132.
5. Борзов, К.А. Применение навигационной системы при операциях на шейном отделе позвоночника / К.А. Борзов, А.К. Валиев, А.С. Неред и др. // Опухоли головы и шеи. – 2011. – № 3. – С. 47-50.
6. Валиев, А.К. Вертебропластика в лечении больных с опухолевым поражением позвоночника: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Валиев Аслан Камраддинович. – М., 2006. – 80 с.
7. Валиев, А.К. Опухоли позвоночника и перспективы их лечения на современном этапе развития вертебрологии / А.К. Валиев, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов и др. // Травматология и ортопедия России. – 2010. – № 2 (56). – С. 126-128.
8. Валиев, А.К. Хирургическое лечение метастатического поражения костей / А.К. Валиев, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, М.Д. Алиев // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 112-116.
9. 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.

10. Горелов, А.И. Современные аспекты прогнозирования рака почки: обзор литературы / А.И. Горелов, А.В. Солдатенков, Д.С. Горелов, А.С. Селиванов // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2008. – Сер.11, Вып. 4. – С. 153-165.

11. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. – М.: издательская группа РОНЦ, 2014. – 226 с.

12. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с. ISBN 978-5-85502-227-8.

13. Курбатов, Г.К. Комплексное лечение рака почки с солитарными метастазами в кости / Г.К. Курбатов, В.В. Тарабукин, Н.В. Курбатова и др. // Материалы межрегиональной научно-практической конференции "Актуальные вопросы онкоурологии и онкогинекологии", г. Барнаул, июнь, 2002. – Барнаул, 2012. – С. 75.

14. Матвеев, В.Б. Хирургическое лечение осложненного венозной инвазией и метастатического рака почки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Матвеев Всеволод Борисович. – М., 2002. – 47 с.

15. Матвеев, В.Б. Рак почки / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова // РМЖ. – 2007. – Т. 15, № 14. – С. 1094-1099.

16. Михайленко, Д.С. Молекулярно-генетические маркеры рака почки / Д.С. Михайленко, М.В. Немцова // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 4. – С. 48-51.

17. Мусаев, Э.Р. Первый опыт применения навигационной системы в хирургическом лечении опухолей костей таза / Э.Р. Мусаев, С.А. Щипахин, Е.А. Сушенцов и др. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2011. – № 3. – С. 10-15.

18. Неред, А.С. Первый опыт биопсий под МРТ-контролем в остеологии / А.С. Неред, А.К. Валиев, Н.В. Кочергина и др. // Интервенционная радиология в панкреатологии: V-я научно-практическая конференция интервенционных онкорadiологов. 31 мая 2012 г. г. Москва. Международный выставочный центр Крокус-Экспо: программа и материалы конференции. – М., 2012. – С. 120-121.
19. Неред, А.С. Компьютерная томография в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков / А.С. Неред, Н.В. Кочергина, А.Б. Блудов и др. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2015. – № 1. – С. 17-25.
20. Носов, Д.А. Метастатический рак почки: новые лекарственные возможности и рациональные лечебные подходы: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / Носов Дмитрий Александрович. – М., 2012 – 201 с.
21. Носов, Д.А. Противоопухолевая активность и безопасность тивозаниба (AV-951) при почечноклеточном раке: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы / Д.А. Носов, О.Н. Липатов, А.А. Люлько и др. // J. Clin. Oncol. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 228-229.
22. Одинцов, С.В. Использование аредии в комплексном лечении костных метастазов и миеломной болезни / С.В. Одинцов, М.И. Крючков, Г.Г. Матякин // Кремлевская медицина. Клин. Вестн. – 1999. – № 1. – С. 49-51.
23. Порта, К. Таргетная терапия метастатического почечно-клеточного рака / К. Порта, И.В. Тимофеев // Современная онкология. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 75-80.
24. Практическая онкоурология: избранные лекции / Е. Н. Имянитов и др.; под ред. А.В. Воробьева, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. – СПб.: Центр ТОММ, 2008. – 368 с.
25. Семков, А.С. Хирургическое лечение костных метастазов рака почки / А.С. Семков, А.Н. Махсон, С.Б. Петерсон и др. // Онкоурология. – 2010. – № 4. – С. 10-15.
26. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости / М.Д. Алиев, В.В. Тепляков, В.Е. Каллистов и

др. // Практическая онкология: избранные лекции. – СПб.: изд. Центр ТОММ, 2004. – С. 738-748.

27. Трапезников, Н.Н. Состояние онкологической помощи населению стран СНГ в 1996 году / Н.Н. Трапезников, Е.М. Аксель, Н.М. Бармина. – М.: ОНЦ РАМН. – 1997. – 192 с.

28. Трапезников, Н.Н. Современные подходы в лечении злокачественных опухолей костей / Н.Н. Трапезников, М.Д. Алиев, П.А. Синюков и др. // Мат. юбилейной конф. «Проблемы современной онкологии» г. Томск, июнь 1999 г. – Томск, 1999. – С. 309-312.

29. Aaron, A.D. Current concepts review-treatment of metastatic adenocarcinoma of the pelvis and the extremities / A.D. Aaron // J. Bone Joint. Surg. Am. – 1997. – Vol. 79, N 6. – P. 917-932.

30. Agarawal, J.P. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases / J.P. Agarawal, T. Swangsilpa, Y. Van Der Linden et al. // Clin. Oncol. ([R. Coll. Radiol.](#)) – 2006. – Vol. 18, N 10. – P. 747-760.

31. Agarwal, M.G. Management of skeletal metastases: An orthopaedic surgeon's guide / M.G Agarwal, P. Nayak. // Indian. J. Orthop. – 2015. – Vol. 49, N 1. – P. 83-100. doi: 10.4103/0019-5413.143915.

32. Al-Khawaja, D. Total En Bloc Spondylectomy for Lumbar Renal Cell Carcinoma and Review of the Literature / D. Al-Khawaja, T. Mahasneh, J. Li, S. Holmes // Open J. Modern Neurosurgery. – 2014. – Vol. 4, N 1. – P. 26-30. doi: [10.4236/ojmn.2014.41006](#).

33. Althausen, P. Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma / P. Althausen, A. Althausen, L.C. Jennings, H.J. Mankin // Cancer. – 1997. – Vol. 80, N 6. – P. 1103-1109.

34. Aono, H. Incidence of postoperative symptomatic epidural hematoma in spinal decompression surgery / H. Aono, T. Ohwada, N. Hosono et al. // J. Neurosurg. Spine. – 2011. – Vol. 15, N 2. – P. 202-205. doi: 10.3171/2011.3.SPINE10716.

35. Arrigo, R.T. Predictors of survival after surgical treatment of spinal metastasis / R.T. Arrigo, P. Kalanithi, I. Cheng et al. // *Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 68, N 3. – P. 674-681. discussion 681. doi: 10.1227/NEU.0b013e318207780c.
36. Bastian, L. Balloon Kyphoplasty in the Treatment of Vertebral Compression Fractures in Cancer Patients / L. Bastian // *Eur. Oncol. Haematology*. – 2012. – Vol. 8. – P. 144-147. doi:10.17925/eoh.2012.08.3.144.
37. Bauer, H.C. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients / HC Bauer, R. Wedin // *Acta Orthop. Scand*. – 1995. – Vol. 66, N 2. – P. 143-146.
38. Bodmer, D. Understanding familial and nonfamilial renal cell cancer / D. Bodmer, W. van der Hurk, J.J. van Groningen et al. // *Hum. Mol. Genet*. – 2002. – Vol. 11, N 20 – P. 2489-2498.
39. Böhm, P. The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs / P. Böhm, J. Huber // *J. Bone Joint. Surg. Br*. – 2002. – Vol. 84, N4. – P. 521-529.
40. Boriani, S. En block resection of bone tumors of the thoracolumbar spine / S. Boriani, R. Biagini, F. De Lure et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 1996. – Vol. 21, N 16. – P. 1927-1931.
41. Brufau, B. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Radiologic Findings and Assessment of Response to Targeted Antiangiogenic Therapy by Using Multidetector CT / B. Brufau, C.S.Cerqueda, L.B. Villalba et al. // *Radiographics*. – 2013. – Vol. 33, N 6. – P. 1691-1716. doi: 10.1148/rg.336125110.
42. Bukovski, R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin-2 / R.M. Bukovski // *Cancer*. – 1997. – Vol. 80, N 7. – P. 1198-2000.
43. Bukowski, R.M. Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma: development of an international kidney cancer working group / R.M. Bukowski, S. Negrier, P. Elson // *Clin. Cancer Res*. – 2004. – Vol. 10, N 18 (Pt. 2). – P. 6310-6364.

44. Chang, U.K. Clinical Results of Cyberknife® Radiosurgery for Spinal Metastases / U.K. Chang, S.M. Youn, S.Q. Park, C.H. Rhee // *Korean. Neurosurg. Soc.* – 2009. – Vol. 46, N 6. – P. 538-544.
45. Chen, H. Preoperative scoring systems and prognostic factors for patients with spinal metastases from hepatocellular carcinoma / H. Chen, J. Xiao, X. Yang et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2010. – Vol. 35, N 23. – P. 1339-1346. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181e574f5.
46. Chi, J.H. Selecting treatment for patients with malignant epidural spinal cord compression-does age matter?: results from a randomized clinical trial / J.H. Chi, Z. Gokaslan, P. McCormick et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2009. – Vol. 34, N 5. – P. 431-435. doi: 10.1097/BRS.0b013e318193a25b.
47. Chirgwin, J.M. Molecular mechanisms of tumor-bone interactions in osteolytic metastases / J.M. Chirgwin, T.A. Guise // *Crit. Rev. Eukaryot. Gene. Expr.* – 2000. – Vol. 10, N 2. – P. 159-178.
48. Cho, D.C. Palliative surgery for metastatic thoracic and lumbar tumors using posterolateral transpedicular approach with posterior instrumentation / D.C Cho, J.K. Sung // *Surg. Neurol.* – 2009. – Vol. 71, N 14. – P. 424-433. doi: 10.1016/j.surneu.2008.02.049.
49. Choi, D. Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: the consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group / D. Choi, A. Crockard, C. Bungler et al. // *Eur. Spine. J.* – 2010. – Vol. 19, N 2. – P. 215-222.
50. Choueiri, T.K. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy / T.K. Choueiri, J.A. Garcia, P. Elson et al. // *Cancer.* – 2007. – Vol. 110, N 3. – P. 543-550.
51. Chow, E. Metastatic cancer to the bone / E. Chow, J.A. Finkelstein, R.E. Coleman; eds. V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg // *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9th edn. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. – 2011. – P. 2192-2204.

52. Citterio, G. Prognostic factors for survival in metastatic renal cell carcinoma: retrospective analysis from 109 consecutive patients / G. Citterio, A. Bertuzzi, M. Tresoldi et al. // *Eur. Urol.* – 1997. – Vol. 31, N 3. – P. 286-291.
53. Cloyd, J.M. En bloc resection for primary and metastatic tumors of the spine: A systematic review of the literature / J.M. Cloyd, F.L. Acosta, M.Y. Polley, C.P. Ames // *Neurosurgery.* – 2010. – Vol. 67, N 2. – P. 435-445. discussion 444-5. doi: 10.1227/01.NEU.0000371987.85090.FF.
54. Cohen, H.T. Renal-cell carcinoma / H.T. Cohen, F.J. McGovern // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, N 23. – P. 2477-2490.
55. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity / R.E. Coleman // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12, N 20 (Pt. 2). – P. 6243-6249.
56. Costelloe, C.M. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis / C.M. Costelloe, E.M. Rohren, J.E. Madewell et al. // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10, N 6. – P. 606-614. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70088-9.
57. Denis, F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries / F. Denis // *Spine* ([Phila Pa 1976](#)). – 1983. – Vol. 8, N 8. – P. 817-831.
58. Dugas, A.F. Diagnosis of spinal cord compression in nontrauma patients in the emergency department / A.F. Dugas, J.M. Lucas, J.A. Edlow // *Acad. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 18, N 7. – P. 719-725. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01105.x.
59. Dunning, E.C. Complications in the management of metastatic spinal disease / E.C. Dunning, J.S. Butler, S. Morris // *World J. Orthop.* – 2012. – Vol. 3, N 8. – P. 114-121. doi: 10.5312/wjo.v3.i8.114.
60. Dürr, H.R. Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma / H.R. Dürr, M. Maier, M. Pfahler et al. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1999. – N 367. – P. 283-290.
61. Enkua, E.A. Vertebral metastases, a critical appreciation of the preoperative prognostic Tokuhashi score in a series of 71 cases / E.A. Enkua, L.

Doursounian, G. Chatellier et al. // *Spine (Phila Pa, 1976)*. – 1997. – Vol. 22, N 19. – P. 2293-2298.

62. Even-Sapir, E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities / E. Even-Sapir // *J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 46, N 8. – P. 1356-1367.

63. Even-Sapir, E. 18F-Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography / E. Even-Sapir, E. Mishani, G. Flusser, U. Metser // *Semin Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 37, N 6. – P. 462-469.

64. Fallatah, S. Neurologic Complications after Spinal Surgery: Personal Experience / S. Fallatah // *J. Neurol. Disord.* – 2015. – Vol. 3. – P. 216. doi: 10.4172/2329-6895.1000216.

65. Fisher, C.G. A Novel Classification System for Spinal Instability in Neoplastic Disease An Evidence-Based Approach and Expert Consensus From the Spine Oncology Study Group / C.G. Fisher, C.P.DiPaola, C. Timothy et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2010. – Vol. 35, N 22. – P. 1221-1229. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181e16ae2.

66. Fisher, C.G. Reliability of the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) among radiation oncologists: an assessment of instability secondary to spinal metastases / C.G. Fisher, R. Schouten, A.L. Versteeg // *Radiat. Oncol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 69. doi: 10.1186/1748-717X-9-69.

67. Fisher, R.I. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma / RI Fisher, SA Rosenberg, G. Fyfe // *Cancer J. Sci. Am.* – 2000. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. 555-557.

68. Fottner, A. Bone metastases from renal cell carcinoma: Patient survival after surgical treatment / A. Fottner, M. Szalantzy, L. Wirthmann et al. // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2010. – Vol. 11. – P. 145-151. doi: 10.1186/1471-2474-11-145.

69. Fourney, D.R. Spinal Instability Neoplastic Score: An Analysis of Reliability and Validity From the Spine Oncology Study Group / D.R. Fourney, E.M.



Frangou, T.C. Ryken et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, N 22. – P. 3072-3077. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3897.

70. Fuchs, B. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment / B. Fuchs, R.T. Trousdale, M.G. Rock // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2005. – N 431. – P. 187-192.

71. Fyfe, G. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy / G. Fyfe, R.I. Fisher, S.A. Rosenberg et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13, N 3. – P. 688-696.

72. Galasko, C.S. Incidence and distribution of bone metastases / C.S. Galasko // *Clin. Orthop.* – 1986. – Vol. 210. – P. 14-21.

73. Gasbarrini, A. Spinal metastases: treatment evaluation algorithm / A. Gasbarrini, M. Cappuccio, L. Mirabile et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2004. – Vol. 8, N 6. – P. 265-274.

74. Gasbarrini, A. Efficacy evaluation of a new treatment algorithm for spinal metastases / A. Gasbarrini, H. Li, M. Cappuccio L. Mirabile // *Spine.* – 2010. – Vol. 35, N 15. – P. 1466-1470. doi:[10.1097/BRS.0b013e3181c680b9](https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181c680b9)

75. Gasbarrini, A. Management of Renal Cell Carcinoma Metastasis of the Spine / A. Gasbarrini, C. Simoes, M. Cappuccio, S. Boriani; ed. R.J. Amato // *Emerging research and Treatment in Renal Cell Carcinoma.* – Publisher: INTECH, 2012. – P. 311-334. doi: 10.5772/1297.

76. Gasparini, A. Spinal cancer metastases: indications, treatment and results / A. Gasparini, R. Bevoni, S. Bandiera et al. – 4th EMSOS conference. – Budapest, 2003. – A-029.

77. Gerszten, P.C. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution / P.C. Gerszten, S.A. Burton, C. Ozhasoglu, W.C. Welch // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2007. – Vol. 32, N 2. – P. 193-199.

78. Gibbs, I.C. Spinal and paraspinal lesions: the role of stereotactic body radiotherapy / I.C. Gibbs // *Front. Radiat. Ther. Oncol.* – 2007. – Vol. 40. – P. 407-414. doi: 10.1159/000106050.

79. Godley, P.A. Renal cell carcinoma / P.A. Godley, K.I. Ataga // *Curr. Opin. Oncol.* – 2000. – Vol. 12, N 3. – P. 260-264.
80. [Grant, F.D.](#) Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer / F.D. [Grant](#), F.H. [Fahey](#), A.B. [Packard](#) et al. // *J. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 49, N 1. – P. 68-78.
81. Guinan, P. Report of 337 patients with renal cell carcinoma emphasizing 110 with stage IV disease and review of the literature / P. Guinan, D. Stuhldreher, W. Frank, M. Rubenstein // *J. Surg. Oncol.* – 1997. – Vol. 64, N 4. – P. 295-298.
82. Guzman, R. Preoperative transarterial embolization of vertebral metastases / R. Guzman, S. Dubach-Schwizer, P. Heini et al. // *Eur. Spine. J.* – 2005. – Vol. 14, N 3. – P. 263-268.
83. Han, K.R. Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node-negative metastatic renal cell carcinoma / K.R. Han, A.J. Pantuck, M.H. Bui et al. // *Urology.* – 2003. – Vol. 61, N 2. – P. 314-319.
84. Harrington, K.D. Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions / K.D. Harrington // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1995. – Vol. 312. – P. 136-147.
85. Heindel, W. The Diagnostic Imaging of Bone Metastases / W. Heindel, R. Gübitz, V. Vieth et al. // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2014. – Vol. 111, N 44. – P. 741-747. doi: 10.3238/arztebl.2014.0741.
86. Heng, D.Y. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study / D.Y. Heng, W. Xie, M.M. Regan et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, N 34. – P. 5794-5799. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
87. Heng, D.Y. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a populationbased study / D.Y.Heng, W. Xie, M.M. Regan et al. // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14, N 2. – P. 141-148. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4.
88. Hernandez-Fernandez, A. External validity of the Tokuhashi score in patients with vertebral metastasis / A. Hernandez-Fernandez, R. V'elez, A. Lersundi-

Artamendi, F. Pellis'e // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 138, N 9. – P. 1493-1500. doi: 10.1007/s00432-012-1222-2.

89. Hessler, C. Actual and predicted survival time of patients with spinal metastases of lung cancer: evaluation of the robustness of the Tokuhashi score / C. Hessler, E. Vettorazzi, J. Madert et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2011. – Vol. 36, N 12. – P. 983-989. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181e8f7f8.

90. Hetzel, M. F-18 NaF PET for detection of bone metastases in lung cancer: accuracy, cost-effectiveness, and impact on patient management / M. Hetzel, C. Arslanemir, H.H. König et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2003. – Vol. 18, N 12. – P. 2206-2214.

91. Hu, Y. One-stage combined posterior and anterior approaches for excising thoracolumbar and lumbar tumors: surgical and oncological outcomes / Y. Hu, Q. Xia, J. Ji, J. Miao // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2010. – Vol. 35, N 5. – P. 590-595. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181b967ca.

92. Jacobs, W.B. Evaluation and treatment of spinal metastases: an overview / W.B. Jacobs, R.G. Perrin // *Neurosurg. Focus.* – 2001. – Vol. 11, N 6. – e 10

93. Jemal, A. Cancer statistics, 2010 / A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, E. Ward // *CA Cancer. J. Clin.* – 2010. – Vol. 60, N 5. – P. 277-300. doi:10.3322/caac.20073.

94. Joeckel, E. High calcium concentration in bones promotes bone metastasis in renal cell carcinomas expressing calcium-sensing receptor / E. Joeckel, T. Haber, D. Prawitt et al. // *Mol. Cancer.* – 2014. – Vol. 13. – P. 42. doi: 10.1186/1476-4598-13-42

95. Jung, S.T. Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma / S.T. Jung, M.A. Ghert, J.M. Harrelson, S.P. Scully // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2003. – N 409. – P. 223-231.

96. Kaelin, W.G. Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer / W.G. Kaelin Jr. // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10, N 18 (Pt. 2). – P. 6290-6381.

97. Katagiri, H. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis / H. Katagiri, M. Takahashi, K. Wakai et al. // *J. Bone Joint. Surg. Br.* – 2005. – Vol. 87, N 5. – P. 698-703.

98. Kato, S. Fifteen-year Survivor of Renal Cell Carcinoma After Metastasectomies for Multiple Bone Metastases / S. Kato, H. Murakami, A. Takeuchi et al. // *Orthopedics*. – 2013. – Vol. 36, Issue 11. – e1454-1457. doi: 10.3928/01477447-20131021-32.
99. Kato, S. Survival and prognostic factors of patients who underwent total en bloc resection of spinal metastasis from renal cell carcinoma / S. Kato, H. Murakami, S. Demura et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 32, N 15 (Suppl.). – e15548. doi: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.e15548.
100. Kawahara, N. Total en bloc spondylectomy for spinal tumors: surgical techniques and related basic background / N. Kawahara, K. Tomita, H. Murakami, S. Demura // *Orthop. Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 40, N 1. – P. 47-63. doi: 10.1016/j.ocl.2008.09.004.
101. Kelly, M.L. Effect of a Randomized Controlled Trial on the Surgical Treatment of Spinal Metastasis, 2000 Through 2010: A Population-Based Cohort Study / M.L. Kelly, V.R. [Kshetry](#), B.P. Rosenbaum et al. // *Cancer*. – 2014. – Vol. 120, N 6. – P. 901-908. doi: 10.1002/cncr.28497.
102. Keyak, J.H. Predicting the strength of femoral shafts with and without metastatic lesions / J.H. Keyak, T.S. Kaneko, S.A. Rossi et al. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2005. – Vol. 439. – P. 161-170.
103. Kim, C.H. Less invasive palliative surgery for spinal metastases / C.H. Kim, C.K. Chung, S. Sohn et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 108, N 7. – P. 499-503. doi: 10.1002/jso.23418.
104. Klekamp, J. *Surgery of Spinal Tumors* / J. Klekamp, S. Madjid. – Springer Science & Business Media, 2007. – 526 p.
105. Klimo, P. J.R. Treatment of metastatic spinal epidural disease: a review of the literature / P. Klimo JR, J. Kestle, M. Shmidt // *Neurosurg. Focus*. – 2003. – Vol. 15, N 5. – e. 1.
106. Klimo, P. Surgical management of spinal metastases / P. Klimo Jr, M.H. Schmidt // *Oncologist*. – 2004. – Vol. 9, N 2. – P. 188-196.

107. Kovacs, G. The Heidelberg classification of renal cell tumours / G. Kovacs, M. Dakhtar, B.J. Beckwith et al. // *J. Pathol.* – 1997. – Vol. 183, N 2. – P. 131-133.
108. Kume, H. Prognostic factors for renal cell carcinoma with bone metastasis: who are the long-term survivors? / H. Kume, S. Kakutani, Y. Yamada et al. // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 185, N 5. – P. 1611-1614.
109. Lada, R. Metastatic spinal cord compression / R. Lada, H.J. Kaminski, R.L. Ruff; eds.: P.J. Vinken, G.W. Bruyn, C.J. Vecht // *Handbook of Clinical Neurology. Neuro-oncology, Part III. Neurological Disorders in Systemic Cancer.* – Amsterdam: Elsevier, 1997. – P. 167-189.
110. Laitinenab, M. Survival and complications of skeletal reconstructions after surgical treatment of bony metastatic renal cell carcinoma / M. Laitinenab, M. Parrya, M. Ratasvuoric et al. // *Eur. J. Surg. Oncol. (EJSO).* – 2015. – Vol. 41, N 7. – P. 119
111. [Langdon, J.](#) The Management of Spinal Metastases from Renal Cell Carcinoma / J. [Langdon](#), A. [Way](#), S. [Heaton](#) et al. // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2009. – Vol. 91, N 8. – P. 649-652.
112. Laufer, I. Surgical management of metastatic spinal tumors / I. Laufer, D.M. Sciubba, M. Madera et al. // *Cancer Control.* – 2012. – Vol. 19, N 2. – P. 122-128.
113. Leithner, A. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases / A. Leithner, R. Radl, G. Gruber et al. // *Eur. Spine. J.* – 2008. – Vol. 17, N 11. – P. 1488-1495. doi: 10.1007/s00586-008-0763-1.
114. Les, K.A. Local progression after operative treatment of metastatic kidney cancer / K.A. Les, R.W. Nicholas, B. Rougraff et al. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2001. – N 390. – P. 206-211.
115. Lin, P.P. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma / P.P. Lin, A.N. Mirza, V.O. Lewis et al. // *J. Bone Joint. Surg. Am.* – 2007. – Vol. 89, N 8. – P. 1794-1801.
116. Linechan, S.H. Cancer of the kidney and ureter / S.H. Linechan, W.U. Shipley, D.R. Parkinson; V.T. De Vita Jr., ed. // *Cancer: principles and practice of oncology*, 4th ed. – Philadelphia: J.B. Lippincot, 1993.

117. Lokich J. Review Spontaneous regression of metastatic renal cancer. Case report and literature review / J. Lokich // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 20, N 4. – P. 416-418.

118. Ludwig, H. Radiography and bone scintigraphy in multiple myeloma: a comparative analysis / H. Ludwig, W. Kumpan, H. Sinzinger // *Br. J. Radiol.* – 1982. – Vol. 55, N 651. – P. 173-181.

119. Majeed, H. Accuracy of prognostic scores in decision making and predicting outcomes in metastatic spine disease / H. Majeed, S. Kumar, R. Bommireddy et al. // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2012. – Vol. 94, N 1. – P. 28-33. doi: 10.1308/003588412X13171221498424.

120. Maldazys, J.D. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma / J.D. Maldazys, J.B. De Kernion // *J. Urol.* – 1986. – Vol. 136. – P. 376-379.

121. Mani, S. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers / S. Mani, M.B. Todd, K. Katz, W.J. [Poo](#) // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 154, N 1. – P. 35-40.

122. Manola, J. International Kidney Cancer Working Group. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group / J. Manola, P. Royston, P. Elson et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, N 16. – P. 5443-5450. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0553.

123. Mekhail, T.M. Validation and extension of the Memorial Sloan–Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma / T.M. Mekhail, R.M. Abou-Jawde, G. Boumerhi et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 4. – P. 832-841.

124. Morgen, S.S. Prognosis in patients with symptomatic metastatic spinal cord compression: survival in different cancer diagnosis in a cohort of 2321 patients / S.S. Morgen, C. Lund-Andersen, C.F. Larsen et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2013. – Vol. 38, N 16. – P. 1362-1367. doi: 10.1097/BRS.0b013e318294835b.

125. Motzer, R.J. Renal cell carcinoma / R.J. Motzer, N.H. Bander, D.M. Namus // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335, N 12. – P. 865-875.

126. Motzer, R.J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma / R.J. Motzer, M. Masumdar, J. Bacik et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17, N 8. – P. 2530-2540.

127. Motzer, R.J. Effect of cytokine therapy of survival of patients with advanced renal cell carcinoma / R.J. Motzer, M. Mazumder, J. Bacik et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18, N 9. – P. 1928-1935.

128. Motzer, R.J. Systemic therapy for renal cell carcinoma / R.J. Motzer, P. Russo // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 163, N 2. – P. 408-417. doi:10.1016/S0022-5347(05)67889-5.

129. Motzer, R.J. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma / R.J. Motzer, J. Bacik, B.A. Murphy et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, N 1. – P. 289-296.

130. Motzer, R.J. Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patient With Metastatic Renal Cell Carcinoma / R.J. Motzer, J. Bacik, L.H. Schwartz et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, N 3. – P. 454-463.

131. Motzer, R.J. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma / R.J. Motzer, M.D. Michaelson, B.G. Redman et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, N 1. – P. 16-24.

132. Motzer, R.J. Efficacy of verolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial / R.J. Motzer, B. Escudier, S. Oudard et al. // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372, N 9637. – P. 449-456. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.

133. Motzer, R.J. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma / R.J. Motzer, T.E. Hutson, P. Tomczak et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, N 22. – P. 3584-3590. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1293.

134. Mundy, G.R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities / G.R. Mundy // *Nat. Rev. Cancer.* – 2002. – Vol. 2, N 8. – P. 584-593.

135. Naito, S. Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients / S. Naito, N. Yamamoto, T. Takayama et al. // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57, N 2. – P. 317-325.

136. National Collaborating Centre for Cancer. Metastatic spinal cord compression. Diagnosis and management of adults at risk of and with metastatic spinal cord compression. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2008. – 48 p.

137. Negrier, S. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie / S. Negrier, B. Escudier, F. Gomez et al. // *Ann Oncol.* – 2002. – Vol. 13, N 9. – P. 1460-1468.

138. North, R.B. Surgical management of spinal metastases: analysis of prognostic factors during a 10-year experience / R.B. North, V.R. LaRocca, J. Schwartz et al. // *J. Neurosurg. Spine.* – 2005. – Vol. 2, N 5. – P. 564-573.

139. Omeis, I. The use of expandable cages in patients undergoing multilevel corpectomies for metastatic tumors in the cervical spine / I. Omeis, K Bekelis, A. Gregory et al. // *Orthopedics.* – 2010. – Vol. 33, N 2. – P. 87-92. doi: 10.3928/01477447-20100104-12.

140. Padalkar, P. Predictors of survival in surgically treated patients of spinal metastasis / P. Padalkar, B. Tow // *Indian. J. Orthop.* – 2011. – Vol. 45, N 4. – P. 307-313. doi: 10.4103/0019-5413.82333.

141. Patard, J.J. Prognostic Value of Histologic Subtypes in Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Experience / J.J. Patard, E. Leray, N. Rioux-Leclercq et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 12. – P. 2763-2771.

142. Patchell, R.A. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial / R.A. Patchell, P.A. Tibbs, W.F. Regine et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, N 9486. – P. 643-648.

143. Patil, S. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with



metastatic renal cell carcinoma / S. Patil, R.A. Figlin, T.E. Hutson et al. // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22, N 2. – P. 295-300. doi: 10.1093/annonc/mdq342.

144. Paton, G.R. Contemporary treatment strategy for spinal metastasis: the “LMNOP” system / G.R. Paton, E. Frangou, D.R. Fourney // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 38, N 3. – P. 396-403.

145. Pointillart, V. Vertebral Metastases / V. Pointillart, A. Ravaud, J. Palussiere. – Paris: Springer-Verlag, 2002. – 320 p.

146. Posner, J.B. Contemporary neurology series (Vol. 45). Neurologic Complications of Cancer, ed. J. Posner. – Philadelphia: FA Davis Company, 1995. – 482 p.

147. [Qu, Q.](#) The importance of biopsy in clinically diagnosed metastatic lesions in patients with breast cancer / Q. [Qu](#), Y. [Zong](#), X.C. [Fei](#) // *World. J. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 93. doi: 10.1186/1477-7819-12-93.

148. Quraishi, N.A. Thirty days mortality rate in the surgical treatment of patients with metastatic spinal cord compression / N.A. Quraishi, S.R. Manoharan, G. Arealis, B.M. Boszczyk // *Spine J.* – 2013. – Vol. 7. – P. 193.

149. Riegel, T. Analysis of factors affecting the prognosis of vertebral metastases / T. Riegel, T. Schilling, H. Sitter et al. // *Zentralbl. Neurochir.* – 2002. – Vol. 63, N 1. – P. 2-6.

150. Ripamonti, C. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines / C. Ripamonti, E. Bandieri, F. Roila et al.; [ESMO Guidelines Working Group](#) // *Ann Oncol.* – 2011. – Suppl. 6. – P. 69-77. doi: 10.1093/annonc/mdr390.

151. Rose, P.S. Minimally invasive treatment of spinal metastases: techniques / P.S. Rose, M.B. Dekutoski, M.J. Clarke // *Int. J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-6.

152. Rosen, L.S. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: A phase iii, double-blind, randomized trial-The zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group / L.S. Rosen, D. Gordon, S. Tchekmedyian et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21, N 16. – P. 3150-3157.

153. Rosen, L.S. Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial / L.S. Rosen, D. Gordon, M. Kaminski et al. // *Cancer*. – 2003. – Vol. 98, N 8. – P. 1735-1744.

154. Rosenthal, D.I. Radiologic diagnosis of bone metastases / D.I. Rosenthal // *Cancer*. – 1997. – Vol. 80, Suppl. 8. – P. 1595-1607.

155. Rossi, G. Embolisation of bone metastases from renal cancer / G. Rossi, A.F. Mavrogenis, R. Casadei et al. // *Radiol. Med.* – 2013. – Vol. 118, N 2. – P. 291-302.

156. Ruatta, F. Prognosis of renal cell carcinoma with bone metastases: Experience in 300 consecutive patients / F. Ruatta, L. Derosa, L. Albiges, [C. Massard](#) // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35, Suppl. 6. – P. 463-463. doi: [10.1200/JCO.2017.35.6\\_suppl.463](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.463).

157. Rubens, R.D. Management of skeletal metastases: An orthopaedic surgeon's guide / eds. R.D. Rubens, G.R. Mundy. – *Cancer and the Skeleton*. – London (UK): Martin Dunitz, 2000. – P. 263-270.

158. Rubens, R.D. Bone metastases-incidence and complications / eds. R.D. Rubens, G.R. Mundy. – *Cancer and the Skeleton*. – London (UK): Martin Dunitz, 2000. – P. 33-42.

159. Russo, P. Renal cell carcinoma: presentation, staging, and surgical treatment / P. Russo // *Semin Oncol.* – 2000. – Vol. 27, N 2. – P. 160-176.

160. Ryu, S. Pain control by image-guided radiosurgery for solitary spinal metastasis / S. Ryu, R. Jin, J.Y. Jin et al. // *J. Pain. Symptom. Manage.* – 2008. – Vol. 35, N 3. – P. 292-298. doi: [10.1016/j.jpainsymman.2007.04.020](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.04.020).

161. Saitoh, H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma / H. Saitoh // *Cancer*. – 1981. – Vol. 48, N 6. – P. 1487-1491.

162. Santini, D. Natural history of malignant bone disease in renal cancer: final results of an Italian bone metastasis survey / D. Santini, G. Procopio, C. Porta et al. //

PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 12. – e83026. doi: 10.1371/journal.pone.0083026. eCollection 2013.

163. Santoni, M. Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients With Poor-Risk Features: Current Status and Future Perspectives / M. Santoni, M. De Tursi, A. Felici et al. // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2013. – Vol. 13, N6. – P. 697-709. doi: 10.1586/era.13.52.

164. Santoni, M. Heterogeneous drug target expression as possible basis for different clinical and radiological response to the treatment of primary and metastatic renal cell carcinoma: suggestions from bench to bedside / M. Santoni, D. Santini, F. Massari et al. // *Cancer Metastasis Rev.* – 2014. – Vol. 33, N 1. – P. 321-331. doi: 10.1007/s10555-013-9453-5.

165. Santoni, M. Sunitinib, Pazopanib or Sorafenib for the Treatment of Patients with Late Relapsing Metastatic Renal Cell Carcinoma / M. Santoni, A. Conti, C. Porta et al. // *J. Urol.* – 2015. – Vol. 193, N 1. – P. 41-47. doi: 10.1016/j.juro.2014.07.011.

166. Santoni, M. Bone metastases in patients with metastatic renal cell carcinoma: are they always associated with poor prognosis? / M. Santoni, A. Conti, J. Procopio et al. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2015. – Vol. 34, N 1. – P. 10. doi: 10.1186/s13046-015-0122-0.

167. Satcher, R.L. Cadherin-11 in renal cell carcinoma bone metastasis / R.L. Satcher, T. Pan, C.J. Cheng et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, N 2. – e89880. doi: 10.1371/journal.pone.0089880. eCollection 2014.

168. Savelli, G. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions / G. Savelli, L. Maffioli, M. Maccauro et al. // *Q. J. Nucl. Med.* – 2001. – Vol. 45, N 1. – P. 27-37.

169. Schirmer, C.M. Preoperative embolization of hypervascular spinal metastases using percutaneous direct injection with n-butyl cyanoacrylate: technical case report / C.M. Schirmer, A.M. Malek, E.S. Kwan et al. // *Neurosurgery.* – 2006. – Vol. 59, N 2. – P. 431-432.

170. Schwab, J.H. Minimally invasive posterior stabilization improved ambulation and pain scores in patients with plasmacytomas and/or metastases of the

spine / J.H. Schwab, A. Gasbarrini, M. Cappuccio et al. // *Int. J. Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 2011, N 7. – P. 1-5. doi: 10.1155/2011/239230.

171. Sharma, P. 18F-Fluoride PET/CT for detection of bone metastasis in patients with renal cell carcinoma: a pilot study / P. Sharma, S. Karunanithi, P.S. Chakraborty et al. // *Nucl. Med. Commun.* – 2014. – Vol. 35, N 12. – P. 1247-1253.

172. Shehadi, J.A. Surgical treatment strategies and outcome in patients with breast cancer metastatic to the spine: a review of 87 patients / J.A. Shehadi, M. Daniel, I. [Suk](#) et al. // *Eur. Spine J.* – 2007. – Vol. 16, N 8. – P. 1179-1192.

173. Singh, K. Current concepts in the management of metastatic spinal disease. The role of minimally invasive approaches / K. Singh, D. Samartzis, A.R. Vaccaro et al. // *J. Bone Joint. Surg. Br.* – 2006. – Vol. 88-B, N 4. – P. 434-442.

174. Smith, E.M. Treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma / E.M. Smith, E.D. Kursh, J. Makley, M.I. Resnick // *J. Urol.* – 1992. – Vol. 148, N 3. – P. 784-787.

175. Steffens, S. The Fuhrman grading system has no prognostic value in patients with nonsarcomatoid chromophobe renal cell carcinoma / S. Steffens, M. Janssen, FC. Roos et al. // *Hum. Pathol.* – 2014. – Vol. 45, N 12. – P. 2411-2416. doi: 10.1016/j.humpath.2014.08.002.

176. Stewart, A.F. Hypercalcemia associated with cancer / A.F. Stewart // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 352, N 4. – P. 373-379.

177. Sun, Y.Q. Comparison of evaluating system for patients with spinal metastases / Y.Q. Sun, Y.B. Cai, G.W. Rong // *Zhonghua Wai Ke Za zhi.* – 2003. – Vol. 41, N 8. – P. 570-574.

178. Sundaresan, N. Indications and results of combined anterior-posterior approaches for spine tumor surgery / N. Sundaresan, A.A. Steinberger, F. Moore et al. // *J. Neurosurg.* – 1996. – Vol. 85, N 3. – P. 438-446.

179. Sundaresan, N. Surgery for solitary metastases of the spine: rationale and results of treatment / N. Sundaresan, A. Rothman, K. Manhart, K. Kelliher. – *Spine (Phila Pa 1976).* – 2002. – Vol. 27, N 16. – P. 1802-1806.

180. Swanson, D.A. Osseous metastases secondary to renal cell carcinoma / D.A. Swanson, W.L. Orovan, D.E. Johnson, G. Giacco // *Urology*. – 1981. – Vol. 18, N 6. – P. 556-561.

181. Szendroi, A. Prognostic factors and survival of renal clear cell carcinoma patients with bone metastases / A. Szendroi, E. Dinya, M. Kardos et al. // *Pathol. Oncol. Res.* – 2010. – Vol. 16, N 1. – P. 29-38. doi: 10.1007/s12253-009-9184-7.

182. Tabouret, E. Reassessment of scoring systems and prognostic factors for metastatic spinal cord compression / E. Tabouret, C. Cauvin, S. Fuentes et al. // *Spine J.* – 2015. – Vol. 15, N 5. – P. 944-950. doi: 10.1016/j.spinee.2013.06.036.

183. Theriault, R.L. Biology of bone metastases / R.L. Theriault, R.L. Theriault // *Cancer Control*. – 2012. – Vol. 19, N 2. – P. 92-101.

184. Thrasher, J.B. Prognostic factors in renal cancer / J.B. Thrasher, D.F. Paulson // *Urol. Clin. North. Am.* – 1993. – Vol. 20, N 2. – P. 247-262.

185. Tobisu, K. Prognosis in renal cell carcinoma: analysis of clinical course following nephrectomy / K. Tobisu, T. Kakizoe, K. Takai, Y. Tanaka // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 1989. – Vol. 19, N 2. – P. 142-148.

186. Tokuhashi, Y. A scoring system for preoperative evaluation of the prognosis of metastatic spine tumor (a preliminary report) / Y. Tokuhashi, H. Kawano, S. Ohsaka et al. // *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. – 1989. – Vol. 63, N 5. – P. 482-489.

187. Tokuhashi, Y. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis / Y. Tokuhashi, H. Matsuzaki, S. Toriyama et al. // *Spine (Phila Pa, 1976)*. – 1990. – Vol. 15, N 11. – P. 1110-1113.

188. Tokuhashi, Y. The indication of operative procedure for a metastatic spine tumor: a scoring system for the preoperative evaluation of the prognosis / Y. Tokuhashi, H. Matsuzaki, H. Kawano, S. Sano // *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. – 1994. – Vol. 68, N 5. – P. 379-389.

189. Tomita, K. Total en bloc spondylectomy for solitary spinal metastasis / K. Tomita, N. Kawahara, H. Baba et al. // *Int. Orthop.* – 1994. – Vol. 18, N 5. – P. 291-298.

190. Tomita, K. Total en bloc spondylectomy and circumspinal decompression for solitary spinal metastasis / K. Tomita, Y. Toribatake, N. Kawahara et al. // *Paraplegia*. – 1994. – Vol. 32. – P. 36-46.
191. Tomita, K. Total en bloc spondylectomy. A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors / K. Tomita, N. Kawahara, H. Baba et al. // *Spine*. – 1997. – Vol. 22. – P. 324-333.
192. Tomita, K. Surgical strategy for spinal metastases / K. Tomita, N. Kawahara, T. Kobayashi et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2001. – Vol. 26, N 3. – P. 298-306.
193. Tsui, K.H. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: A multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria / K.H. Tsui, O. Shvarts, R.B. Smith et al. // *J. Urol*. – 2000 – Vol. 163, N 4. – P. 1090-1095.
194. Toyoda, Y. Survival and prognostic classification of patients with metastatic renal cell carcinoma of bone / Y. Toyoda, N. Chinohara, T. Harabayashi et al. // *Eur. Urol*. – 2007. – Vol. 52, N 1. – P. 163-168.
195. Ulmar, B. The Tokuhashi score: significant predictive value for the life expectancy of patients with breast cancer with spinal metastases / B. Ulmar, M. Richter, B. Cakir et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2005. – Vol. 30, N 19. – P. 2222-2226.
196. Utschneider, S. Surgical treatment of bone metastases in patients with lung cancer / S. Utschneider, E. Wicherek, P. Weber et al. // *Int. Orthop*. – 2011. – Vol. 35, N 5. – P. 731-736. doi: 10.1007/s00264-010-1074-9.
197. Uygur, M.C. Prognostic factors and the role of nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma / M.C. Uygur, A. Usubutun, H. Ozen et al. // *J. Exp. Clin. Cancer. Res*. – 1999. – Vol. 18, N 3. – P. 397-401.
198. van der Linden, Y.M. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy / Y.M. van der Linden, S.P. Dijkstra, E.J. Vonk et al. // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103, N 2. – P. 320-328.
199. Vogelzang, N.J. Kidney cancer / N.J. Vogelzang, W.M. Stadler // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 1691-1698.

200. Volpe, A. Prognostic factors in renal cell carcinoma / A. Volpe, J.J. Patard // *World J. Urol.* – 2010. – Vol. 28, N 3. – P. 319-327. doi: 10.1007/s00345-010-0540-8.
201. Walter, J. Palliative considerations in the surgical treatment of spinal metastases: evaluation of posterolateral decompression combined with posterior instrumentation / J. Walter, R. Reichart, A. Waschke et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 138, N 2. – P. 301-310. doi: 10.1007/s00432-011-1100-3.
202. Weigel, B. Surgical management of symptomatic spinal metastases. Postoperative outcome and quality of life / B. Weigel, M. Maghsudi, C. Neumann et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 1999. – Vol. 24, N 21. – P. 2240-2246.
203. Wibmer, C. Survival analysis of 254 patients after manifestation of spinal metastases: evaluation of seven preoperative scoring systems / C. Wibmer, A. Leithner, G. Hofmann et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2011. – Vol. 36, N 23. – P. 1977-1986. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182011f84.
204. Wirbel, R.J. Preoperative embolization in spinal and pelvic metastases / R.J. Wirbel, R. Roth, M. Schulte et al. // *J. Orthop. Sci.* – 2005. – Vol. 10, N 3. – P. 253-257.
205. Yamashita, T. A prospective analysis of prognostic factors in patients with spinal metastases: Use of the revised Tokuhashi score / T. Yamashita, K.B. Siemionow, T. Mroz et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2011. – Vol. 36, N 11. – P. 910-917. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181e56ec1.
206. Yoshiyama, A. Preoperative evaluation of renal cell carcinoma patients with bone metastases on risks for blood loss, performance status and lethal event / A. Yoshiyama, T. Morii, M. Susa et al. // *J. Orthop. Sci.* – 2017. – Vol. 22, N 5. – P. 924-930. doi: 10.1016/j.jos.2017.07.006.
207. Zairi, F. Minimally invasive decompression and stabilization for the management of thoracolumbar spine metastasis / F. Zairi, A. Arikat, M. Allaoui et al. // *J. Neurosurg. Spine.* – 2012. – Vol. 17, N 1. – P. 19-23. doi: 10.3171/2012.4.SPINE111108.
208. Zekri, J. The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma / J. Zekri, N. Ahmed, R.E. Coleman, B.W. Hancock // *Int. J. Oncol.* – 2001. – Vol. 19, N 2. – P. 379-382.

209. Zhang, D. Surgery and prognostic factors of patients with epidural spinal cord compression caused by hepatocellular carcinoma metastases: retrospective study of 36 patients in a single center / D. Zhang, W. Xu, T. Liu et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2013. – Vol. 38, N 17. – P. 1090-1095. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182983bf8.

210. Zisman, A. Improved prognostication of renal cell carcinoma using integrated staging system / A. Zisman, A.J. Pantuck, F. Dorey et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19, N 6. – P. 1649-1657.