

УДК 616-006.6

Метастатические поражения позвоночника. Современные аспекты диагностики и лечения

Д.С. Ивлиев¹, С.В. Люлин², П.И. Балаев³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Смоленск); Российская Федерация, 214031, Смоленская обл., г. Смоленск, пр-т Строителей, д. 29

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Российская Федерация, 620028, Свердловская обл., г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

³ Государственное бюджетное учреждение «Курганский областной онкологический диспансер»; Российская Федерация, 640014, Курганская обл., г. Курган, ул. Карбышева, д. 33

РЕЗЮМЕ. Метастазирование злокачественных опухолей в позвоночник является распространенной проблемой онкологических пациентов и происходит гематогенным путем. Проявляются метастазы позвоночника болью и неврологическими расстройствами. Современные методы визуализации позволяют верифицировать опухолевые поражения. С помощью прогностических шкал определяются показания к хирургическому лечению и прогнозируются его результаты. Оптимальным является сочетание хирургического лечения и лучевой терапии. Очередность проведения хирургического лечения и лучевой терапии по-прежнему остается дискуссионной. Системная терапия также является неотъемлемой частью долгосрочного контроля над спинальными метастазами и зависит от гистологической структуры опухоли и ее способности реагировать на медикаментозное воздействие. На сегодняшний день нет единства взглядов и однозначного стандартизированного, научно обоснованного подхода к решению существующей проблемы, однако дальнейшее ее изучение сможет обеспечить выбор оптимального алгоритма курации пациентов с метастатическим поражением позвоночника.

Ключевые слова: профилактика метастатических поражений позвоночника, хирургическое лечение метастазов, прогностические шкалы, лучевая терапия метастазов

Spinal metastases: current trends at solving problems

D.S. Ivliev¹, S.V. Lyulin², P.I. Balaev³

¹ Federal State Budget Institution «Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 29, Stroiteley ave., Smolensk, 214031, Russian Federation

² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

³ State Budget Institution «Kurgan Regional Oncological Center»; 33, Karbysheva str., Kurgan, 640014, Russian Federation

ABSTRACT. Metastasis of malignant tumors to the spine is a common problem in cancer patients and occurs through the hematogenous route. The main symptoms of spinal metastases are pain and neurological disorders. Modern imaging methods make it possible to verify tumor metastases. Indications for surgical treatments are determined with the help of prognostic scales, which also can help predict the treatment results. The optimal treatment is the combination of surgical treatment and radiation therapy. The sequence of surgical treatment

Для корреспонденции

Ивлиев Денис Сергеевич,
ФГБУ «Федеральный центр травматологии,
ортопедии и эндопротезирования»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (г. Смоленск)
E-mail: ivlievdenis95@gmail.com

For correspondence

Ivliev Denis S.,
FSBI «Federal Center of Traumatology, Orthopedics
and Endoprosthesis» of the Ministry of Health of
the Russian Federation
E-mail: ivlievdenis95@gmail.com

Статья поступила 13.02.2020 г.

Принята к печати 12.03.2020 г.

Рекомендована к публикации
А.К. Валиевым

and radiation therapy is still debatable. Systemic therapy is also an integral part of long-term control of spinal metastases and depends on the histological structure of the tumor and its ability to respond to drug exposure. Today there is no consensus and an unambiguous standardized, scientifically substantiated approach to solve the existing problem. However, further study of it will be able to provide the choice of the optimal algorithm for curation of patients with metastatic spinal lesions.

Keywords: prognostics scales, surgical treatment of spinal metastases, radiation therapy, management of metastatic spine disease, prognostics factors in patients with spinal metastases, scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis

Метастазирование злокачественных опухолей в кости является распространенной проблемой онкологических пациентов. Наиболее частыми источниками костных метастазов по данным Американского Общества Исследования Рака являются молочные железы, простата и легкие [1]. В большинстве случаев метастатическому поражению подвержен позвоночник [2]. При этом обнаружение метастазов в позвоночник достигает 30% случаев в начале заболевания, и до 90% выявляется при секционном исследовании [3]. Большинство спинальных метастазов выявляются после установления первичного очага, однако примерно в 10% случаев у пациентов первично манифестирует именно метастатическое поражение при нераспознанном первичном очаге [2]. В настоящее время доказано, что наилучшие клинические результаты в лечении метастатических поражений позвоночника подразумевают комплексный междисциплинарный подход, основанный на сотрудничестве нейрохирургов, онкологов, химиотерапевтов, радиологов и реабилитологов. Основными задачами лечения являются устранение боли, поддержание либо улучшение неврологических функций, сохранение самообслуживания, восстановление спинальной стабильности, увеличение периода до возобновления проявлений метастатического поражения позвоночника [3, 4].

Механизм метастазирования

Все метастазы имеют общие механизмы развития: отделение от первичной опухолевой массы, локальное проникновение во внеклеточный матрикс, внутрисосудистая миграция, прикрепление и проникновение через наружный клеточный матрикс с последующим неоангиогенезом в месте прикрепления. Миграция клеток первичной опухоли к месту возникновения метастаза происходит гематогенным, контактным, ликворогенным и лимфогенным путями [5, 6]. Гематогенный путь распространения опухолевых клеток встречается наиболее часто. Сегментарные артерии доставляют значительные объемы крови к телам позвонков и поэтому играют решающую роль при диссеминации злокачественных опухолевых клеток. Кроме того, венозное сплетение *Baston*, располагающееся

экстрадурально вдоль позвоночного столба, лишенное внутрисосудистых клапанов, являющееся связующим позвоночник с бассейнами полых и непарных вен, а также межреберной, легочной и почечной венозными системами, играет важную роль в распространении метастазов [7]. Контактное метастазирование от первичного очага обуславливает распространение опухоли в смежные участки позвоночника. После операций по поводу метастатических опухолей головного мозга злокачественные клетки могут переноситься циркулирующей спинномозговой жидкостью к позвоночнику [7, 8]. Наконец, есть данные о том, что лимфатическая система также может играть определенную роль в метастазировании [9].

Клинические проявления

Спинальные метастазы манифестируют болевым синдромом примерно в 10% случаев. В течение заболевания боль наблюдается у 90% пациентов [3]. Поскольку боль предшествует остальным симптомам, то требуется тщательное выявление ее причин. В частности, боль в грудном отделе позвоночника должна настораживать в плане онкологии, так как дегенеративные изменения в позвоночнике, являющиеся наиболее частой причиной боли у лиц среднего и пожилого возраста, обычно возникают в шейном и пояснично-крестцовых отделах [10]. Считается, что локальная боль является результатом воспалительных реакций, присущих опухолевым медиаторам, сконцентрированным в области метастаза. С другой стороны, рост опухоли дополнительно способствует физическому растяжению богато иннервируемой надкостницы, стимулируя болевые рецепторы [10]. Боль имеет «ноющий» характер и усиливается в ночное время, особенно в положении на спине, что обусловлено непосредственным давлением на позвоночник [11–13]. На ранних стадиях заболевания нестероидные противовоспалительные препараты и кортикостероиды являются эффективными паллиативными мерами по снижению боли [3, 14]. Позднее боль все чаще связана с развитием нестабильности позвоночника вследствие разрушения опорных элементов при литических поражениях и имеет характер «механической», осевой.

В результате мышцы, связки, сухожилия и суставные капсулы испытывают чрезмерное напряжение [15]. Характерной особенностью данного типа боли является ее усиление при движениях и уменьшение при переходе в горизонтальное положение. Такая боль плохо поддается лечению обезболивающими препаратами. Хирургическое стабилизирующее вмешательство является методом выбора в данной ситуации.

Корешковая боль возникает при компрессии нервных корешков опухолевым разрастанием либо костными фрагментами вследствие патологических переломов. Данный тип боли характеризуется стреляющими, колющими, жгучими ощущениями, которые купируются с помощью декомпрессии, лучевой терапии и антипсихотических препаратов [3, 10].

Неврологический дефицит возникает вследствие сдавления спинного мозга, спинномозговых нервов и «конского хвоста» растущей опухолью либо костными и мягкоткаными структурами в результате патологического перелома. В частности, моторные нарушения наблюдаются в 35–75% случаев. Пациенты предъявляют жалобы на тяжесть и слабость в конечностях, а при осмотре выявляются двигательные расстройства [16–18].

Вегетативные расстройства проявляются нарушением сексуальной функции, функции кишечника и мочевого пузыря [3, 19].

Сенсорные нарушения обычно сопровождают двигательный дефицит, проявляются в виде анестезии, гиперестезии либо парестезии в соответствующих дерматомах [7].

Поскольку результат лечения и дальнейший прогноз коррелируют со степенью неврологического дефицита на момент постановки диагноза, то крайне важно определить наличие спинальных метастазов до начала появления неврологических нарушений [3, 20].

Визуализация

Существуют многочисленные методы визуализационной оценки метастатических опухолей позвоночника, различающиеся по чувствительности, специфичности, информативности и стоимости. Рентгенография неинформативна на ранних стадиях заболевания, поскольку рентгенологические изменения в губчатой кости, обусловленные метастазами, выявляются лишь после вовлечения 50–75% костной ткани [21]. Тем не менее рентгенография имеет неоспоримую значимость при выявлении патологических переломов, деформаций позвоночника и значительных литических и склеротических изменений [3, 10].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) считается «золотым стандартом» в диагностике опухолевых новообразований благодаря высокой

чувствительности, информативности и безопасности по сравнению со стандартной рентгенографией, спиральной компьютерной томографией и фотонно-эмиссионными методами исследования [3, 22, 23].

МРТ обеспечивает необходимую предоперационную информацию, такую как степень опухолевой инфильтрации, выраженность компрессии нервных структур и состояние опорных элементов позвоночника. Использование контрастных препаратов на основе гадолиния позволяет усилить четкость сосудистой сети и определить степень опухолевой инфильтрации [10]. Изображения в T1-взвешенном и STIR режимах эффективны при определении переломов, в то время как изображения в T2-режиме помогают оценить компрессию спинного мозга [24].

Компьютерная томография (КТ) — метод выбора при визуализации состояния костной ткани, позволяет дифференцировать литические и бластные поражения. Выраженность компрессии нервных структур может быть достоверно оценена при КТ в сочетании с миелографией. Современная КТ позволяет детализировать малейшие структурные изменения костной ткани посредством двух- и трехмерных реконструкций. Трехмерная КТ в сочетании с миелографией незаменима в случае наличия в позвоночнике металлических имплантов, в то время как использование традиционной МРТ неинформативно из-за большого количества артефактов [9]. КТ-ангиография очень точно отображает сосудистое русло и кровоснабжение метастаза. Она особенно информативна при гиперваскуляризированных метастатических опухолях (например, почечных и щитовидных метастазах, ангиосаркоме, лейомиосаркоме, почечно-клеточные и нейроэндокринные опухоли) [3, 25]. В целом КТ является необходимым инструментом в процессе хирургического планирования для определения стабильности позвоночника, характеристики сосудистой сети и структуры опухоли позвоночника, тактики хирургического лечения, послеоперационного контроля [10].

Сканирование костного скелета, известное как ядерная остеосцинтиграфия, обеспечивает отображение всего костного скелета, выявляя области с повышенным уровнем метаболической активности [3]. Данный метод визуализации применяется в первую очередь у онкологических пациентов при подозрении на костные метастазы [26, 27]. Сцинтиграфия помогает обнаружить метастазы опухоли на 3–18 мес раньше по сравнению со стандартной рентгенографией [28]. К сожалению, сцинтиграфия не обеспечивает высокоточной визуализации. Из-за неспецифического характера изображений результаты исследования могут вводить в заблуждение, поскольку данный метод также идентифицирует области воспаления, очаги инфекции либо перелома. Диагностические находки должны быть подтверж-

дены дополнительными методами исследования, такими как МРТ или КТ [3, 9, 10].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, или ОФЭКТ, является более детальным и точным исследованием, в ходе которого происходит послойное ядерное сканирование кости, обеспечивающее трехмерное изображение исследуемых областей [28]. ОФЭКТ помогает в дифференциальной диагностике метастатических и доброкачественных поражений [10, 29, 30]. Сочетание ОФЭКТ и спиральной КТ обеспечивает еще большую точность диагностики в сравнении с изолированной ОФЭКТ [31, 32].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является высокоточным методом исследования, основанным на оценке клеточного метаболизма фтордезоксиглюкозы, аналога глюкозы, который быстро поглощается опухолями [33, 34]. Особенностью данного метода является его способность выявлять опухолевые клетки на ранних стадиях в мягких тканях раньше, нежели в костях [3]. В связи с этим существуют противоречивые данные относительно того, какой метод исследования — ПЭТ или ОФЭКТ — наиболее информативен при исследовании костной ткани [33, 35, 36]. Комбинация ПЭТ-КТ исследования показала более высокую и статистически значимую достоверность в обнаружении опухолевого поражения по сравнению с ПЭТ, КТ или ОФЭКТ раздельно. Однако стоимость и радиационное облучение являются основными недостатками ПЭТ и ПЭТ-КТ. По этим причинам рекомендуется использовать данное исследование при отсутствии достаточной информативности рентгенографии, МРТ и КТ [33, 34].

Хирургическое лечение

Исторически хирургическое лечение метастазов в позвоночник проводится с начала 1900-х годов. В то время основной целью хирургического лечения было снижение страданий от боли и улучшение неврологических нарушений. Хирургическое лечение подразумевало проведение декомпрессивной ламинэктомии без стабилизации позвоночника. Результаты такого лечения были крайне неудовлетворительными из-за декомпрессии, приводившей в дальнейшем к нестабильности позвоночника (до 80% случаев при вентрально расположенных метастазах) [5]. Начиная с 1950-х годов лучевая терапия прочно вошла в арсенал лечения опухолевых поражений благодаря способности контролировать рост опухоли, останавливая его, и значительно снижать интенсивность болевого синдрома с относительно невысоким количеством осложнений. Таким образом, произошло ослабление интереса к хирургическому лечению вплоть до 1980 г., когда рандомизированные контролируемые исследования результатов декомпрессивного хирургического ле-

чения в сочетании с последующей лучевой терапией в сравнении с только лучевой терапией продемонстрировали лучшие результаты по таким критериям, как снижение интенсивности боли, способность к двигательной активности и сфинктерные функции. Начиная с этого времени декомпрессивные вмешательства с последующей инструментализацией позвоночника всевозможными стабилизирующими системами начали становиться распространенной процедурой. Проведенное в 2005 году Patchel и соавт. рандомизированное мультицентровое слепое исследование статистически достоверно доказало, что хирургическое лечение в сочетании с лучевой терапией значительно превосходит по эффективности изолированное лучевое лечение [37]. С этого времени хирургия стала неотъемлемой частью лечения онкологических поражений позвоночника [38, 39].

Прогностические шкалы

Многочисленные прогностические шкалы были разработаны для определения показаний к хирургическому лечению и прогнозирования результатов лечения. С помощью шкал осуществляется прогноз течения заболевания путем оценки общего состояния пациента, степени метастазирования, вида первичной опухоли. Согласно результатам анкетирования, проведение агрессивного хирургического воздействия оправданно у пациентов с прогнозом для жизни более 3 мес, в течение которых пациент будет сохранять способность к самообслуживанию [40]. В настоящее время известны шкалы Tokuhashi, Tomita, Van der Linden, Bauer и Siutos основанные на системе подсчета баллов [17, 41–44]. Чаще всего используются шкалы Tokuhashi и Tomita. В оригинальной шкале Tokuhashi (1990) каждый пункт (общее состояние пациента по шкале Карновского, количество позвоночных метастазов, количество экстрапозвоночных костных метастазов, количество висцеральных метастазов, расположение первичного очага и неврологический статус) оценивается от 0 до 2 баллов. Чем выше балл, тем лучше прогнозируемая выживаемость [45]. В 2005 г. состоялся пересмотр шкалы Tokuhashi, в результате чего оценка расположения первичного опухолевого очага оценивается от 0 до 5 баллов [43]. Шкала Tomita (2001), разработанная в связи с совершенствованием хирургических методов лечения, оценивает скорость роста опухоли в первичном очаге, а также степень распространения висцеральных и костных метастазов. Состояние пациента оценивается от 2 до 10 баллов. При этом более низкие значения свидетельствуют о благоприятном прогнозе [44]. Несмотря на наиболее частое использование шкал Tokuhashi и Tomita, нет единого мнения о преимуществе этих систем оценки над другими [40]. В двух из трех обширных исследований при сравнении всех вышеупомянутых шкал

указывается, что наибольшую прогностическую ценность имеет шкала Bauer при оценке пациентов с различными формами рака [40, 46, 47]. Третье исследование, которое было посвящено обследованию пациентов только с печеночно-клеточной карциномой, установило, что шкалы Tokuhashi и Van der Linden имели самую высокую прогностическую ценность, если учитывали уровень альбумина сыворотки и лактодегидрогеназы [48]. Для достижения наилучших результатов наряду со шкалами предоперационной оценки должны приниматься во внимание такие данные пациента, как возраст, стадия первичной опухоли и общесоматический статус. В идеальном варианте для выбора тактики лечения и вида хирургического вмешательства, а также достижения максимального эффекта следует использовать две и более шкалы [49, 50]. Однако стоит отметить, что в последнее время в связи со стремительным развитием химиотерапевтических методов лечения, которые значительно влияют на увеличение выживаемости, происходит некоторое лимитирование использования прогностических шкал, поскольку возникает несоответствие между исходной тяжестью состояния и эффективностью химиотерапии [51]. Например, оригинальная шкала Tokuhashi от 1990 г. прогнозирует ожидаемую выживаемость при первичной почечно-клеточной карциноме всего 4,4 мес. Однако современные химиопрепараты увеличивают выживаемость пациентов с таким видом рака до 19,5 мес [51, 52]. Поэтому крайне важно периодически пересматривать и модифицировать оценочные шкалы для выбора оптимальной хирургической тактики.

В 2010 г. исследовательской группой по онкологии позвоночника была разработана и утверждена специальная шкала спинальной неопластической нестабильности (SINS), которая используется для количественной оценки нестабильности позвоночника с опухолевым поражением [53]. Эта 18-балльная шкала оценивает локализацию опухоли в позвоночнике, «механическую» или осевую боль, обусловленную опухолевым поражением позвонка, характер поражения кости — бластный, литический либо смешанный, рентгенографический профиль позвоночника (наличие нестабильности либо деформации), степень компрессии тела позвонка и вовлеченности в опухолевый процесс задне-боковых элементов позвонка. Значение 0–6 баллов указывает на полную стабильность, при 7–12 баллах стабильность оценивается как сомнительная. В то время как 13–18 баллов указывает на нестабильность, при которой срочно требуется хирургическое вмешательство. Чувствительность и специфичность шкалы спинальной неопластической нестабильности оказалась на уровне 96 и 80% соответственно для потенциально нестабильных и нестабильных поражений [54]. Teksier и соавт. установили, что

эффективность применения SINS также зависела от опыта исследователей [55]. С другой стороны, Campos и соавт. не обнаружили статистически значимой разницы между хирургами — вертебрологами и онкологами, проводившими исследование. Поэтому для оценки эффективности данной шкалы необходимо дальнейшее изучение [56].

Причины летальности и влияние на продолжительность жизни

Наиболее частой и непосредственной причиной является раковая интоксикация, обусловленная распространенным онкологическим процессом и распадом опухоли. Кроме этого, смерть наступает в результате отека головного мозга, острой сердечной недостаточности, кровотечения из распада опухоли, печеночно-клеточной недостаточности, отека легкого, острой почечной недостаточности и прочих причин (пневмония, ТЭЛА, ДВС-синдром, перитонит, пневмония, инфекционно-токсический шок) [57, 58]. Результаты многочисленных исследований подтверждают, что гистологический диагноз метастатического поражения позвоночника является независимым прогностическим фактором течения заболевания и соответственно продолжительности жизни пациента. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении спинальных метастазов, пациенты по-прежнему демонстрируют недолгую продолжительность жизни. На основании анализа гистологического типа опухоли и выживаемости было установлено, что наилучший коэффициент выживаемости — при лимфопролиферативных новообразованиях. Наименьшая продолжительность жизни отмечается у пациентов с метастазами аденокарциномы и рака легкого [59, 60]. Возраст пациента также является предиктором ожидаемой продолжительности жизни — некоторые исследователи указывают на отсутствие значимых различий в продолжительности жизни у пациентов старше 60 лет при лечении изолированной лучевой терапией либо дополненной хирургическим лечением. Тогда как гистологическая структура, стадия заболевания, общесоматическое состояние и возраст пациента имеют большее прогностическое значение, чем вид лечения [59, 61]. Как было установлено китайскими исследователями, наличие висцеральных метастазов, множественных метастазов в позвоночник и проведение химиотерапии в послеоперационном периоде являются дополнительными прогностическими признаками, влияющими на выживаемость. Позднее метастазирование в позвоночник при раннем выявлении первичного очага указывает на продление выживаемости [62]. Тем не менее прогностически более благоприятным фактором при прочих равных условиях является применение сочетания хирургического лечения с лучевой терапией

[2, 61, 63]. По мнению ряда зарубежных авторов, для достижения максимального положительного результата проведение лучевой терапии необходимо начать не ранее двух недель после операции. Поскольку при проведении хирургического лечения после лучевой терапии в контрольной группе было выявлено на 40% осложнений больше, это подчеркивает важность проведения хирургического лечения до начала лучевой терапии [64, 65]. Однако известно, что радиационное облучение увеличивает риск последующих осложнений в области послеоперационных ран даже в интервалах от нескольких месяцев до нескольких лет после хирургического вмешательства [66]. Несмотря на актуальность данной темы, вопрос о сроках между хирургическим вмешательством и лучевой терапией до сих пор не исследован до конца. Itshayek и соавт. на основе обзора литературы рекомендован минимальный интервал в 1 нед между операцией и лучевой терапией [67]. Когда после лучевой терапии показана срочная операция, Ghogawla и соавт. сообщили о раневых осложнениях в 46% случаев при проведении хирургического лечения в течение недели после лучевой терапии [68]. Проведение лучевой терапии в раннем послеоперационном периоде также влияет на заживление раны в зависимости от срока проведения. Проведение терапии через 2–3 дня после операции обеспечивает лучшее заживление, чем проведение ее через 5–8 дней после операции. По мнению большинства авторов, послеоперационную лучевую терапию оптимально отложить на 3–4 нед, чтобы обеспечить адекватное заживление раны [69], либо отложить плановую операцию на 6 нед, чтобы минимизировать раневые осложнения в случае проведения предшествующей лучевой терапии [70, 71].

Показания к хирургическому лечению

Хирургические вмешательства показаны пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни более 3 мес и компенсированным соматическим статусом, у которых присутствует механическая нестабильность позвоночника, не купируемая медикаментозно боль, при отсутствии реакции опухоли на максимальные дозы лучевой терапии, с прогрессирующим неврологическим дефицитом на фоне компрессии нервных структур [24, 49, 72]. Задачами хирургического лечения являются стабилизация позвоночника для устранения боли, коррекция деформации позвоночника и декомпрессия нервных структур [5]. В настоящее время существует большой спектр хирургических вмешательств от задней декомпрессии до тотальной en block резекции. Прогностические шкалы Tokuhashi, Tomita и система оценки стабильности позвоночника SINS помогают хирургу в выборе операции по степени инвазивности. В конечном счете хирургические вмешательства должны отвечать потребностям

пациента, и их потенциальная польза должна преобладать над риском.

Радиотерапия

Наружная лучевая терапия на протяжении длительного времени является одним из основных методов лечения метастатических поражений позвоночника [73], обеспечивая неврологическое улучшение и купируя «немеханическую» боль. Считается, что уменьшение размеров опухоли и воспаления, а также реоссификация (склерозирование) литических поражений является основным механизмом снижения боли [74]. При наличии литических метастазов лучевая терапия должна дополнять хирургическое лечение [74, 75]. В послеоперационном периоде проведение лучевой терапии начинается спустя 2–4 нед после операции. Область лучевого воздействия должна включать как зону расположения метастатического очага, так и зону инструментализации с дополнительным захватом от 1 до 5 см [74].

Рандомизированный анализ 3487 метастатических очагов, сопровождающихся болевым синдромом, выявил успешное купирование боли в 60% при использовании однофракционной радиотерапии и в 59% при проведении мультифракционной терапии [76]. Более поздний систематический обзор и мета-анализ 25 рандомизированных контролируемых исследований показал снижение боли в 60 и 61% случаев при применении одно- и мультифракционной радиотерапии соответственно, а также о полном исчезновении болевого синдрома в 23 и 24% в случаях моно- и мультифракционной радиотерапии соответственно [77]. По данным других, менее масштабных исследований, эффективность лечения боли посредством лучевой терапии находится в диапазоне 57–77% [9, 78, 79]. По данным Witham и соавт., при анализе 1396 пациентов с метастатической компрессией спинного мозга, подвергшихся проведению лучевой терапии без хирургического лечения, улучшение моторной функции наблюдалось в 36% случаев, а ухудшение — в 17% [38]. По данным более позднего исследования (2251 пациент с аналогичными нарушениями), при использовании только лучевой терапии моторное улучшение отмечалось в 40%, а ухудшение — в 13% [49]. Проведение изолированной лучевой терапии оправданно лишь в случаях диффузного распространения метастазов, прогнозируемой продолжительности жизни менее 3 мес, высокочувствительной к лучевой терапии опухоли, при остро возникшем грубом неврологическом дефиците более 48 ч назад и в случаях неоперабельного состояния пациента [9]. При наличии компрессии нервных структур на фоне метастатического поражения позвоночника оптимальным является хирургическое лечение в сочетании с лучевой терапией [37].

Стереотаксическая лучевая терапия

Стереотаксическая лучевая терапия и стереотаксическая радиохирургия являются методами лечения метастазов путем точной доставки высоких доз излучения благодаря использованию современных навигационных технологий. Как правило, стереотаксическая лучевая терапия используется в случаях небольшого объема метастазирования (1–3 метастаза), распространяющегося не более чем на 2 смежных уровня, при условии удовлетворительного состояния пациента и прогнозируемой продолжительности жизни более 3 мес [74, 80]. Данная терапия проводится в амбулаторных условиях в количестве 2–7 сеансов с доставкой стандартной суточной дозы непосредственно к опухоли. Точность воздействия радиации обеспечивается навигационными технологиями с минимальной погрешностью в пределах 2–3 мм, поскольку большее отклонение может привести к лучевому ожогу нервных структур [9, 74, 81]. Стереотаксические технологии, такие как Кибер-нож, обеспечивают точность воздействия в пределах субмиллиметрового диапазона и погрешность, не превышающую 0,11 мм [74, 82]. При лечении посредством стереотаксической лучевой терапии пациенты отмечают выраженное облегчение боли в 85% случаев, что значительно эффективнее обычной лучевой терапии [9, 83]. Данный вид лечения обеспечивает 80–90% так называемого «радиологического отклика» опухолевой ткани, что является критерием высокой эффективности [9, 84, 85]. В отличие от традиционной наружной лучевой терапии стереотаксическая терапия является эффективной против опухолей, которые классически определяются как радиорезистентные. Также проведение навигируемого облучения эффективно после безуспешно проведенного ранее курса неселективной наружной лучевой терапии [74]. Несмотря на отсутствие в настоящее время оптимального режима дозирования, многочисленные данные свидетельствуют о том, что однократная фракционная доза ≥ 24 Гр обеспечивает более высокие показатели опухолевого контроля [86, 87]. Проведение сеанса стереотаксической лучевой терапии обходится дешевле хирургической инвазии, но значительно дороже обычной лучевой терапии [88, 89].

Разделительная хирургия или separation surgery

Разделительная хирургия — недавно разработанная методика для лечения пациентов с вертебромедуллярным конфликтом на фоне опухолевого поражения позвоночника. Основной целью создания данной методики было обеспечение более эффективного лечения опухоли посредством лучевой терапии в сочетании со снижением агрессивности хирургического вмешательства [90]. Лечение начи-

нается с хирургического вмешательства в объеме, обеспечивающем создание промежутка в 2–3 см между позвонком, пораженным опухолью, и дуральным мешком. Формирование промежутка обеспечивает возможность последующего проведения высокодозной стереотаксической лучевой терапии без риска повреждения нервных структур [91, 92]. Данный подход является существенным изменением парадигмы в связи с тем, что во главу угла ставится не максимальная хирургическая резекция опухоли, а оптимизация дозы облучения для получения наилучшего результата лечения [90]. Moulding и соавт. проанализировали результаты лечения 21 пациента, прошедшего лечение разделительной хирургией (separation surgery) и стереотаксической лучевой терапией (18–24 Гр). В течение 1 года прогрессирование локального роста опухоли было зафиксировано в 9,5% случаев. При этом пациенты, получавшие высокодозную однократную фракцию стереотаксической лучевой терапии (24 Гр), показали низкий риск прогрессирования локального роста опухоли (6,3%), в то время как пациенты, получающие низкую дозу однократной фракции стереотаксической лучевой терапии (18–21 Гр), имели риск прогрессирования роста опухоли 20% [86]. Недавний ретроспективный анализ результатов лечения 186 пациентов по вышеупомянутому протоколу установил, что локальный рост опухоли зависел от послеоперационной лучевой нагрузки; уровень прогрессивного роста в течение 1 года при высокодозной гипофракционной терапии (медиана суммарной дозы 27 Гр), низкодозной гипофракционной терапии (медиана суммарной дозы 30 Гр) и однофракционной терапии (24 Гр) составил соответственно 4,1; 9 и 22,6% соответственно [91]. Таким образом, оба исследования показали, что разделительная хирургия обеспечивает длительный период с низким уровнем прогрессирования локального роста опухоли независимо от ее радиочувствительности.

Чрескожная вертебропластика и кифопластика

Вертебропластика и кифопластика являются малоинвазивными способами хирургического лечения патологических переломов позвонков. Аугментация позвонков показана при наличии болевого синдрома, обусловленного опухолевым поражением позвонков.

Транскутанная вертебропластика представляет собой флуороскопически контролируемое заполнение костным цементом тела позвонка и микродефектов, укрепляя таким образом поврежденные участки и восстанавливая опорную функцию позвоночника [10, 93–96].

Кифопластика является аналогичной процедурой с той лишь разницей, что в позвонке с помощью специального баллонного устройства формируется полость, которая в дальнейшем заполняется цемен-

том. Систематический обзор Hulme и соавт. показал, что анальгетические результаты этих процедур схожи, но кифопластика предотвращает вытекание цемента за пределы позвонка, развитие экстравазаций и эмболию сосудов бронхов [97]. Анальгетический эффект от вышеописанных аугментирующих процедур ранее считали результатом цитотоксического, противоопухолевого действия костного цемента, термической абляции ноцицептивных нервных окончаний и искусственно создающейся локальной ишемией, однако недавние исследования показали, что облегчение боли достигается в первую очередь за счет механической стабилизации [98, 99]. Согласно результатам мета-анализа результатов лечения 864 пациентов, перенесших вертебропластику, общий уровень снижения боли составил 91%. В 1% случаев произошло нарастание болевого синдрома. Общий уровень увеличения мобильности составил 62%. В рамках того же исследования был проведен анализ результатов лечения 277 пациентов, перенесших кифопластику. Общий уровень улучшения мобильности составил 69%, общий уровень снижения боли составил 93%. Ни один пациент не заявил об увеличении болевого синдрома [49].

Системная терапия

Химиотерапия является неотъемлемой частью долгосрочного контроля над спинальными метастазами и зависит от гистологической структуры опухоли и ее способности реагировать на химиотерапевтическое воздействие [16]. Химиотерапия может оказывать непосредственное воздействие на опухолевые клетки, ингибируя метаболизм, оказывая цитотоксический эффект либо минимизируя вторичные эффекты опухоли [100, 101].

Остеомодифицирующие агенты (ОМА) используются у пациентов с метастазами злокачественных опухолей в кости для профилактики и лечения костных осложнений.

К ОМА относятся бисфосфонаты (золендроновая кислота) и моноклональные антитела – ингибиторы RANK-лиганда (Деносумаб).

Бисфосфонаты относятся к группе препаратов, ингибирующих активность остеокластов, уменьшая тем самым индуцированный опухолью остеолит и остеорезорбцию. Применение бисфосфонатов снижает риск патологического перелома, а также частоту развития локальной литической боли и гиперкальциемии [102–105]. Кроме того, имеются данные о противоопухолевом эффекте бисфосфонатов [102, 103, 106, 107].

Кортикостероиды являются общепризнанной и неотъемлемой частью комплексной терапии онкологических поражений. Применение кортикостероидов основано на их противовоспалительном и анальгетическом эффектах. Как краткосрочная мера они также оказывают положительное влияние

на неврологические расстройства, обусловленные сдавлением спинного мозга [3]. В случае лимфомы, миеломы и рака молочной железы кортикостероиды оказывают еще и противоопухолевые эффекты [108, 109].

Перспективы лечения метастатических поражений позвоночника

В настоящее время лечение метастатических поражений позвоночника продолжает оставаться паллиативным и предполагает сочетание лучевой терапии, химиотерапии и хирургии. На сегодняшний день нет единства взглядов и однозначного стандартизированного, научно обоснованного подхода к решению существующей проблемы. Стереотаксически наводимое лучевое воздействие на опухолевый очаг позволяет прецизионно доставлять высокие конформные дозы непосредственно к эпицентру опухоли, в то же время щадя окружающие, не вовлеченные в онкологический процесс ткани. Благодаря постоянно совершенствующимся хирургическим техникам происходит снижение инвалидизации и смертности. Химиотерапевтические препараты последних поколений обладают большей тропностью к специфическим опухолевым рецепторам и более выраженным потенциалом противоопухолевого действия. Все это свидетельствует о продолжении развития данных направлений.

Относительно новых видов комбинированного подхода, таких как кифопластика в сочетании с последующей стереотаксической лучевой терапией или транспедикулярная корпорэктомия в сочетании с последующей кифопластикой и стереотаксической лучевой терапией, следует отметить, что эффективность данных методов еще предстоит сравнить с существующими методами лечения [110, 111].

Ряд абляционных технологий, включающих плазменно-опосредованные и радиочастотные методы, локальную криотерапию, обеспечивают эффективное устранение опухоли и значительное уменьшение боли [112–115].

Только определив строгие показания к каждому методу лечения, врачи смогут обеспечить выбор оптимального алгоритма курации для пациентов с метастатическим поражением позвоночника.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin.* 2000;50(1):7-33. DOI: 10.3322/canjclin.50.1.7.
2. Delank KS, Wendtner C, Eich HT, Eysel P. Therapy of spinal metastases. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(5):71-80. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0071.
3. Sciubba DM, Petteys RJ, Dekutoski MB, Fisher CG, Fehlings MG, Ondra SL et al. Diagnosis and management of metastatic spine disease. A review. *J Neurosurg Spine.* 2010;13:94-108.
4. Joaquim Andrei F., Ann Powers, Ilya Laufer, Mark H. Bilsky Arq Neuropsiquiatr. 2015;73(9):795-802. An update

- in the anagement of spinal metastases. DOI: 10.1590/0004-282X20150099.
5. White AP, Kwon BK, Lindskog DM, Friedlaender GE, Grauer JN. Metastatic disease of the spine. *J Am Acad Orthop Surg.* 2006;14:587-598.
6. Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell.* 2006;127:679-695.
7. Sciubba DM, Gokaslan ZL. Diagnosis and management of metastatic spine disease. *Surg Oncol.* 2006;15:141-151.
8. Perrin RG, Livingston KE, Aarabi B. Intradural extramedullary spinal metastasis. A report of 10 cases. *J Neurosurg.* 1982;56:835-837.
9. Bhatt AD, Schuler JC, Boakye M, Woo SY. Current and emerging concepts in non-invasive and minimally invasive management of spine metastasis. *Cancer Treat Rev.* 2013;39:142-152.
10. Laufer I, Sciubba DM, Madera M, Bydon A, Witham TJ, Gokaslan ZL et al. Surgical management of metastatic spinal tumors. *Cancer Control.* 2012;19:122-128.
11. LaFrance L, Cassidy J, Nykoliation J, Mierau D. Back pain and spinal metastases: A case study. *J Can Chiropr Assoc.* 1987;31:69-72.
12. Siemionow K, Steinmetz M, Bell G, Ilaslan H, McLain RF. Identifying serious causes of back pain: cancer, infection, fracture. *Cleve Clin J Med.* 2008;75:557-566.
13. Ross MD, Bayer E. Cancer as a cause of low back pain in a patient seen in a direct access physical therapy setting. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2005;35:651-658.
14. Gokaslan ZL. Spine surgery for cancer. *Curr Opin Oncol.* 1996;8:178-181.
15. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain.* 1997;69:1-18.
16. Harel R, Angelov L. Spine metastases: current treatments and future directions. *Eur J Cancer.* 2010;46:2696-2707.
17. Van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, Marijnen CA, Leer JW. Dutch Bone Metastasis Study Group. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer.* 2005;103:320-328.
18. Jacobs WB, Perrin RG. Evaluation and treatment of spinal metastases: an overview. *Neurosurg Focus.* 2001;11:e10.
19. Schiff D. Spinal cord compression. *Neurol Clin.* 2003;21:67-86.
20. Arguello F, Baggs RB, Duerst RE, Johnstone L, McQueen K, Frantz CN. Pathogenesis of vertebral metastasis and epidural spinal cord compression. *Cancer.* 1990;65:98-106.
21. Edelstyn GA, Gillespie PJ, Grebbell FS. The radiological demonstration of osseous metastases. Experimental observations. *Clin Radiol.* 1967;18:158-162.
22. Jung HS, Jee WH, McCauley TR, Ha KY, Choi KH. Discrimination of metastatic from acute osteoporotic compression spinal fractures with MR imaging. *Radiographics.* 2003;23:179-187.
23. Buhmann Kirchhoff S, Becker C, Duerr HR, Reiser M, Baur-Melnyk A. Detection of osseous metastases of the spine: comparison of high resolution multi-detector-CT with MRI. *Eur J Radiol.* 2009;69:567-573.
24. Eleraky M, Papanastassiou I, Vrionis FD. Management of metastatic spine disease. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010;4:182-188.
25. Bai J, Bakula A, Fellows DW, Ollenschleger MD, Kureshi IU, Spiegel GR. Novel application of 3-dimensional rotational C-arm conebeam CT angiography for metastatic hypervascular tumor mass in the spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013;39:e300-303.
26. Costelloe CM, Rohren EM, Madewell JE, Hamaoka T, Theriault RL, Yu TK et al. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. *Lancet Oncol.* 2009;10:606-614.
27. Scutellari PN, Antinolfi G, Galeotti R, Giganti M. Metastatic bone disease. Strategies for imaging]. *Minerva Med.* 2003;94:77-90.
28. Savelli G, Maffioli L, Maccauro M, De Deckere E, Bombardieri E. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med.* 2001;45:27-37.
29. Even-Sapir E, Martin RH, Barnes DC, Pringle CR, Iles SE, Mitchell MJ. Role of SPECT in differentiating malignant from benign lesions in the lower thoracic and lumbar vertebrae. *Radiology.* 1993;187:193-198.
30. Gates GF. SPECT imaging of the lumbosacral spine and pelvis. *Clin Nucl Med.* 1988;13:907-914.
31. Helyar V, Mohan HK, Barwick T, Livieratos L, Gnanasegaran G, Clarke SE et al. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:706-713.
32. Zhang Y, Shi H, Gu Y, Xiu Y, Li B, Zhu W et al. Differential diagnostic value of single-photon emission computed tomography/spiral computed tomography with tc-99m-methylene diphosphonate in patients with spinal lesions. *Nucl Med Commun.* 2011;32:1194-1200.
33. Costelloe CM, Rohren EM, Madewell JE, Hamaoka T, Theriault RL, Yu TK et al. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. *Lancet Oncol.* 2009;10:606-614.
34. Poulsen MH, Petersen H, H ilund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J et al. Spine Metastases in Prostate Cancer: Comparison of MDP Wholebody Bone Scintigraphy, Choline PET/CT, and NaF PET/CT. *BJU Int.* 2013;34-38.
35. Schirrmester H, Guhlmann A, Elsner K, Kotzerke J, Glatting G, Rentschler M et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET. *J Nucl Med.* 1999;40:1623-1629.
36. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol.* 1998;16:3375-3379.
37. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. *The Lancet.* 2005;366:643-648.
38. Witham TF, Khavkin YA, Gallia GL, Wolinsky JP, Gokaslan ZL. Surgery insight: current management of epidural spinal cord compression from metastatic spine disease. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2:87-94.
39. Bartels RH, van der Linden YM, van der Graaf WT. Spinal extradural metastasis: review of current treatment options. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:245-259.
40. Popovic M, Lemke M, Zeng L, Chen E, Nguyen J, Thavarajah N et al. Comparing prognostic factors in patients with spinal metastases: a literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012;12:345-356.
41. Bauer HC, Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta Orthop Scand.* 1995;66:143-146.
42. Sioutos PJ, Arbit E, Meshulam CF, Galicich JH. Spinal metastases from solid tumors. Analysis of factors affecting survival. *Cancer.* 1995;76:1453-1459.
43. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30:2186-2191.

44. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26:298-306.
45. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990;15:1110-1113.
46. Wibmer C, Leithner A, Hofmann G, Clar H, Kapitan M, Berghold A et al. Survival analysis of 254 patients after manifestation of spinal metastases: Evaluation of seven preoperative scoring systems. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36:1977-1986.
47. Leithner A, Radl R, Gruber G, Hochegger M, Leithner K, Welkerling H et al. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *Eur Spine J*. 2008;17:1488-1495.
48. Chen H, Xiao J, Yang X, Zhang F, Yuan W. Preoperative scoring systems and prognostic factors for patients with spinal metastases from hepatocellular carcinoma. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35:E1339-1346.
49. Kaloostian PE, Yurter A, Zadnik PL, Sciubba DM, Gokaslan ZL. Current paradigms for metastatic spinal disease: an evidence-based review. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:248-262.
50. Majeed H, Kumar S, Bommireddy R, Klezl Z, Calthorpe D. Accuracy of prognostic scores in decision making and predicting outcomes in metastatic spine disease. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012;94:28-33.
51. Gregory TM, Coriat R, Mir O. Prognostic scoring systems for spinal metastases in the era of anti-VEGF therapies. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38:965-966.
52. Beuselink B, Oudard S, Rixe O, Wolter P, Blesius A, Ayllon J et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Oncol*. 2011;22:794-800.
53. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: An evidence-based approach and expert consensus from the spine oncology study group. *Spine*. 2010;35:E1221-E1229.
54. Fourny DR, Frangou EM, Ryken TC, DiPaola CP, Shaffrey CI, Berven SH, et al. Spinal instability neoplastic score: an analysis of reliability and validity from the spine oncology study group. *J Clin Oncol*. 2011;29:3072-3077.
55. Teixeira WG, Coutinho PR, Marchese LD, Narazaki DK, Cristante AF, Teixeira MJ et al. Interobserver agreement for the spine instability neoplastic score varies according to the experience of the evaluator. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68:213-218.
56. Campos M, Urrutia J, Zamora T, Román J et al. The Spine Instability Neoplastic Score: an independent reliability and reproducibility analysis. *Spine J*. 2013.
57. Пиголкин ЮИ, Должанский ОВ, Глоба ИВ. Осложнения онкологических заболеваний и наступление внезапной смерти. Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. Хабаровск. 2016;15:155-156.
58. Пиголкин ЮИ, Кильдюшов ЕМ, Шилова МА, Боева СЕ, Захаров СН, Глоба ИВ. Судебно-медицинская характеристика внезапной смерти при онкологической патологии. Вестник судебной медицины. Новосибирск. 2016;(2):8-11.
59. C. Rory Goodwin, Mohamed H. Khattab, Eric W. Sankey, Benjamin D. Elder et al. Factors Associated with Life Expectancy in Patients with Metastatic Spine Disease from Adenocarcinoma of the Lung. *Global Spine J*. 2015;5:417-424. DOI: 10.1055/s-0035-1554778.
60. Santini D, Daniele S, Barni S et al. Natural history of non-small-cell lung cancer with bone metastases. *Sci Rep*. 2015;5:18670. DOI: 10.1038/SREP18670.
61. Matheus Fernandes de Oliveira, Jose Marcus Rotta, Ricardo Vieira Botelho Survival analysis in patients with metastatic spinal disease: the influence of surgery, histology, clinical and neurologic status. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(4):330-335. DOI: 10.1590/0004-282X20150003.
62. Chenglong Zhao, Zhichao Zhang, Nanzhe Zhong, Tianqi Fan et al. Outcomes and prognostic factors for surgically treated patients with breast cancer spine metastases. *Journal of Bone Oncology*. 2018;(12):38-43. DOI: 10.1016/j.jbo.2018.03.003.
63. Wibmer C, Leithner A, Hofmann G, Clar H, Kapitan M, Berghold A et al. Survival analysis of 254 patients after manifestation of spinal metastases: evaluation of seven preoperative scoring systems. *Spine*. 2011;36(23):1977-1986. DOI: 10.1097/Brs.0b013e3182011f84.
64. Le R, Tran J D, Lizaso M et al. Surgical Intervention vs. Radiation Therapy: The Shifting Paradigm in Treating Metastatic Spinal Disease. *Cureus*. 2018;10(10):e3406. DOI: 10.7759/cureus.3406.
65. George R, Jeba J, Ramkumar G et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD006716. DOI: 10.1002/14651858.CD006716.pub3.
66. Payne WG, Walusimbi MS, Blue ML, Mosiello G, Wright TE, Robson MC. Radiated groin wounds: pitfalls in reconstruction. *Am Surg*. 2003;69:994-997.
67. Itshayek E, Yamada J, Bilsky M, Schmidt M, Shaffrey C, Gerszten P et al. Timing of surgery and radiotherapy in the management of metastatic spine disease: a systematic review. *Int J Oncol*. 2010;36:533-544. DOI: 10.3892/ijo_00000527.
68. Ghogawala Z, Mansfield FL, Borges LF. Spinal radiation before surgical decompression adversely affects outcomes of surgery for symptomatic metastatic spinal cord compression. *Spine*. 2001;26:818-8-24. DOI: 10.1097/00007632-200104010-00025.
69. Wang J, Boerma M, Fu Q, Hauer-Jensen M. Radiation responses in skin and connective tissues: effect on wound healing and surgical outcome. *Hernia*. 2006;10:502-506. DOI: 10.1007/s10029-006-0150-y.
70. Payne WG, Naidu DK, Wheeler CK, Barkoe D et al. Wound healing in patients with cancer. *Eplasty*. 2008;68-90.
71. Conti Alfredo, G liz Acker, Anne Kluge, Franziska Loebel et al. Decision Making in Patients With Metastatic Spine. The Role of Minimally Invasive Treatment Modalities. *Front. Oncol*. 19 September 2019. DOI: 10.3389/fonc.2019.00915.
72. Sciubba DM, Gokaslan ZL, Suk I, Suki D et al. Positive and negative prognostic variables for patients undergoing spine surgery for metastatic breast disease. *Eur Spine J*. 2007;16:1659-1667.
73. Simmons ED, Zheng Y. Vertebral tumors: surgical versus nonsurgical treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;443:233-247.
74. Yu HH, Hoffe SE. Beyond the conventional role of external-beam radiation therapy for skeletal metastases: new technologies and stereotactic directions. *Cancer Control*. 2012;19:129-136.
75. Townsend PW, Rosenthal HG, Smalley SR, Cozad SC. Impact of postoperative radiation therapy and other perioperative factors on outcome after orthopedic stabilization of impending or pathologic fractures due to metastatic disease. *J Clin Oncol*. 1994;12:2345-2350.
76. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: Single fraction versus multifraction radiotherapy – a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD004721.

77. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24:112-124.
78. Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34:S78-92.
79. Maranzano E, Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:959-967.
80. Sheehan JP, Shaffrey CI, Schlesinger D, Williams BJ et al. Radiosurgery in the treatment of spinal metastases: tumor control, survival, and quality of life after helical tomotherapy. *Neurosurgery*. 2009;65:1052-1061.
81. Wang Z, Nelson JW, Yoo S, Wu QJ et al. Refinement of treatment setup and target localization accuracy using three-dimensional cone-beam computed tomography for stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:571-577.
82. Ho AK, Fu D, Cotrutz C, Hancock SL, Chang SD, Gibbs IC et al. A study of the accuracy of cyberknife spinal radiosurgery using skeletal structure tracking. *Neurosurgery*. 2007;60:ONS147-156.
83. Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34:S78-92.
84. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32:193-199.
85. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Radiobiological analysis of tissue responses following radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat*. 2003;2:87-92.
86. Moulding HD, Elder JB, Lis E, Lovelock DM et al. Local disease control after decompressive surgery and adjuvant high-dose single-fraction radiosurgery for spine metastases. *J Neurosurg Spine*. 2010;13:87-93.
87. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, Venkatraman ES, Toner S, Johnson J et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:484-490.
88. Gerszten PC, Lunsford LD, Rutigliano MJ, Kondziolka D et al. Single-stage stereotactic diagnosis and radiosurgery: feasibility and cost implications. *J Image Guid Surg*. 1995;1:141-150.
89. Haley ML, Gerszten PC, Heron DE, Chang YF, Atteberry DS, Burton SA. Efficacy and cost-effectiveness analysis of external beam and stereotactic body radiation therapy in the treatment of spine metastases: a matched-pair analysis. *J Neurosurg Spine*. 2011;14:537-542.
90. Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist*. 2013;18:744-751.
91. Laufer I, Iorgulescu JB, Chapman T, Lis E et al. Local disease control for spinal metastases following "separation surgery" and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients. *J Neurosurg Spine*. 2013;18:207-214.
92. Wang JC, Boland P, Mitra N, Yamada Y et al. Single-stage posterolateral transpedicular approach for resection of epidural metastatic spine tumors involving the vertebral body with circumferential reconstruction: Results in 140 patients: Invited submission from the joint section meeting on disorders of the spine and peripheral nerves, march 2004. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2004;1:287-298.
93. Chen KY, Ma HI, Chiang YH. Percutaneous transpedicular vertebroplasty with polymethyl methacrylate for pathological fracture of the spine. *J Clin Neurosci*. 2009;16:1300-1304.
94. Pilitsis JG, Rengachary SS. The role of vertebroplasty in metastatic spinal disease. *Neurosurg Focus*. 2001;11:e9.
95. Denaro V, Longo UG, Maffulli N, Denaro L. Vertebroplasty and kyphoplasty. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2009;6:125-130.
96. Kassamali RH, Ganeshan A, Hoey ET, Crowe PM, Douis H, Henderson J. Pain management in spinal metastases: the role of percutaneous vertebral augmentation. *Ann Oncol*. 2011;22:782-786.
97. Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, Berlemann U. Vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of 69 clinical studies. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31:1983-2001.
98. Anselmetti GC, Manca A, Kanika K, Murphy K, Eminefendic H, Masala S et al. Temperature measurement during polymerization of bone cement in percutaneous vertebroplasty: an in vivo study in humans. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32:491-498.
99. Yimin Y, Zhiwei R, Wei M, Jha R. Current status of percutaneous vertebroplasty and percutaneous kyphoplasty — a review. *Med Sci Monit*. 2013;19:826-836.
100. Yu MK, Buys SS. Medical management of skeletal metastasis. *Neurosurg Clin N Am*. 2004;15:529-536.
101. Morandi P, Rouzier R, Altundag K, Buzdar AU. The role of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast carcinoma: The M. D. anderson cancer center evidence-based approach. *Cancer*. 2004;101:1482-1489.
102. Клинические рекомендации по применению остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами в кости злокачественных опухолей. Ассоциация онкологов России. М., 2014.
103. Снеговой АВ, Багрова СГ, Болотина ЛВ, Владимирова ЛЮ, Горбунова ВА, Когония ЛМ и соавт. Профилактика и лечение патологии костной ткани остеомодифицирующими агентами (ОМА) при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли. 2016;(4/2):390-393.
104. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R et al. 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. *J Clin Oncol*. 2003;21:3150-3157.
105. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1458-1468.
106. Morgan G, Lipton A. Antitumor effects and anticancer applications of bisphosphonates. *Semin Oncol*. 2010;37 Suppl 2:S30-40.
107. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:813-822.
108. Bartels RH, van der Linden YM, van der Graaf WT. Spinal extradural metastasis: review of current treatment options. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:245-259.
109. Posner J. Neurological complications of cancer. Philadelphia: FA Davis. 1995.
110. Gerszten PC, Germanwala A, Burton SA, Welch WC, Ozhasoglu C, Vogel WJ. Combination kyphoplasty and spinal radiosurgery: A new treatment paradigm for pathological fractures. *J Neurosurg Spine*. 2005;3:296-301.

111. Gerszten PC, Monaco EA 3rd. Complete percutaneous treatment of vertebral body tumors causing spinal canal compromise using a transpedicular cavitation, cement augmentation, and radiosurgical technique. *Neurosurg Focus*. 2009;27:E9.
112. Georgy BA, Wong W. Plasma-mediated radiofrequency ablation assisted percutaneous cement injection for treating advanced malignant vertebral compression fractures. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:700-705.
113. Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, Hanna L, Blume JD, Ahrar K et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer*. 2010;116:989-997.
114. Kurup AN, Callstrom MR. Ablation of skeletal metastases: current status. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21:S242-250.
115. Kollender Y, Meller I, Bickels J, Flusser G et al. Role of adjuvant cryosurgery in intralesional treatment of sacral tumors. *Cancer*. 2003;97:2830-2838.

Информация об авторах / Information about the authors

Ивлиев Денис Сергеевич, врач-нейрохирург травматолого-ортопедического отделения № 3 ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» МЗ РФ (г. Смоленск).

Люлин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Балаев Павел Иванович, кандидат медицинских наук, врач-онколог хирургического отделения № 1 ГБУ «Курганский областной онкологический диспансер».

Ivliev Denis S., neurosurgeon of orthopedic department № 3 of FSBI «Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprotheses» Ministry of Health of the Russian Federation (Smolensk).

Lyulin Sergey V., MD, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery FGBOUVO «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Balaev Pavel I., PhD, Oncologist at the Surgical Department No. 1 GBU «Kurgan Regional Oncology Center».

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — С.В. Люлин.
- Сбор и обработка материала — Д.С. Ивлиев, С.В. Люлин.
- Написание текста — Д.С. Ивлиев, С.В. Люлин.
- Редактирование — С.В. Люлин, П.И. Балаев.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.