

УДК 616-006.6

ЛОКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

Кулага А.В.¹, Мусаев Э.Р.¹, Жукова Л.Г.², Валиев А.К.¹, Борзов К.А.¹, Кабардаев Р.М.¹, Софронов Д.И.¹, Степанова А.М.³, Абдулжалиев А.Т.⁴

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24

² ГБУ ЗГМ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

³ Центр диагностики и реабилитации «Восстановление»; 117186, г. Москва, ул. Нагорная, д. 12, корп. 2

⁴ РНИМУ имени Н.И. Пирогова; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Ключевые слова: рак легкого, метастазы в позвоночник, выживаемость, вертебропластика, лучевая терапия, факторы прогноза, вертебральная хирургия, локальное лечение, метастазы в кости, перелом позвонков

Цель исследования. Улучшение результатов локального лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке легкого.

Материалы и методы. Проанализированы данные 106 пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке легкого, средний возраст 55,9 года. Изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения, проведен поиск и ранжирование факторов прогноза заболевания.

Результаты. Годичная выживаемость пациентов с опухолями легких составила 68%, 2-летняя — 25%, 5-летняя — лишь 3%. При этом уровни общей выживаемости значимо не различались в группах аденокарциномы без мутаций, мелкоклеточного и плоскоклеточного рака, а также в зависимости от использованного метода лечения.

Попытка применения шкал Tokuhashi, Tomita и Bauer у больных с метастазами в позвоночник с неблагоприятным онкологическим прогнозом свидетельствовала о низкой возможности использования этих инструментов прогноза. Показано, что наиболее значимыми для прогноза у больных раком легкого с метастазами в позвоночник являются такие факторы, как гистологический вариант опухоли, молекулярно-генетические особенности опухоли, количество зон поражения, степень распространенности опухолевого процесса, наличие метастазов в висцеральные зоны, функциональное состояние пациента и количество курсов химиотерапии. Очевидно, что эти факторы следует учитывать при выработке тактики лечения и дальнейшего наблюдения за данной категорией больных.

Заключение. Показания к хирургическому лечению больных раком легкого с метастазами в позвоночник следует определять с учетом неврологического и ортопедического статуса, а также общего состояния пациента. Хирургическое локальное лечение целесообразно проводить пациентам с продолжительностью жизни не менее 3–4 мес, его объем зависит от ожидаемой продолжительности жизни, которая может быть определена на основании индивидуальных факторов прогноза. Для пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом (3 мес и менее) показано проведение паллиативной лучевой терапии в монорежиме. У пациентов условно благоприятного онкологического прогноза после проведения хирургического локального лечения показано проведение послеоперационной лучевой терапии с целью консолидации эффекта.

Введение

Метастазы в кости являются достаточно частым проявлением различных онкологических заболеваний, существенно отягощают их течение, снижают качество жизни пациентов, приводят к их инвалидизации и увеличивают расходы системы здравоохране-

ния на лечение данной категории пациентов [1–3]. На 1000 патологоанатомических исследований пациентов, умерших от злокачественных новообразований (ЗНО), костные метастазы обнаруживаются в 250–300 случаях, при этом из костей скелета наиболее часто поражается позвоночник [4–6]. Средняя продолжительность жизни больных после диагностированного метастатического поражения костей составляет 12 мес, при этом медианы выживаемости варьируют в зависимости от гистологического типа опухоли и ряда других факторов [7–9].

Адрес для корреспонденции

Кулага Андрей Владимирович
E-mail: roncspine@gmail.com

Известно, что прогноз рака легкого с метастазами в кости крайне неблагоприятный, таким пациентам при обнаружении проводится паллиативное лечение. Armstrong и соавт. (2019) выполнили мета-анализ, в который были включены данные 39 медицинских учреждений с участием в общей сложности 1925 пациентов с диагнозом «рак легкого», которым проводилось лечение по поводу метастазов в позвоночник. Авторами проводился поиск значимых различий исходных характеристик пациентов, вариантов первичной опухоли, характеристик метастатического поражения, метода лечения, а также клинических и рентгенологических признаков. Было установлено, что у пациентов, которым не проводилось хирургическое лечение, продолжительность жизни была значимо выше (8,5 мес), чем у больных после операции (7,5 мес; $p=0,013$). Статистически значимых различий в выживаемости при различных типах первичной опухоли легкого зарегистрировано не было [4].

Действительно, хирургические вмешательства при метастатическом поражении позвоночника носят паллиативный характер, в связи с чем у большинства пациентов с раком легкого в качестве метода выбора локального лечения рассматривается лучевая терапия (ЛТ) [4, 10, 11].

Следует отметить, что в связи с быстрыми темпами развития возможностей лекарственного лечения рака легкого (преимущественно аденокарциномы), в частности открытием новых таргетных препаратов, показатели выживаемости у данной группы пациентов существенно изменяются даже при наличии отдаленных метастазов. Данные тенденции требуют пересмотра устоявшихся подходов к локальному лечению пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке легкого.

К настоящему времени разработан ряд алгоритмов для определения тактики локального лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке легкого, однако эффективность их применения в клинической практике остается дискуссионной. Учитывая вышеизложенное, для обоснования подхода к рациональному определению тактики локального лечения представляется целесообразным анализ характеристик этих пациентов. Результаты такого исследования позволят оценить эффективность локального лечения больных с метастазами рака легкого в позвоночник и выявить значимые факторы прогноза для определения оптимального объема локального лечения.

Цель работы: улучшение результатов локального лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке легкого.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 106 пациентов (62 мужчины и 44 женщины) с мета-

статическим поражением позвоночника при раке легкого, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2008–2017 гг. Средний возраст больных на момент обращения к вертебрологу составил 55,9 года (от 19 до 84 лет).

Гистологические варианты опухоли у пациентов, включенных в исследование, включали: 19 (17,9%) случаев плоскоклеточного рака, у 23 пациентов (21,7%) был мелкоклеточный рак, у 64 (60,4%) — аденокарцинома. Среди больных с аденокарциномой легкого было выявлено наличие EGFR-мутации — у 22 пациентов из 64 (34,4%), у 22 (34,4%) наблюдалось наличие ALK-транслокации, в 20 (31,2%) случаях выявлена аденокарцинома без мутаций («дикий» тип).

Проводили полное клиническое обследование пациентов с поиском первичного очага, оценкой распространенности опухолевого процесса и состояния зон костного метастазирования. Для этого были использованы методы инструментальной и лабораторной диагностики (радиоизотопное исследование костной системы, ОФЭКТ, КТ и МРТ позвоночника). Всем пациентам выполнялась биопсия выявленных метастатических очагов или первичной опухоли с гистологическим исследованием с целью верификации диагноза. По результатам обследования оценивали состояние позвоночника, определяли наличие показаний к хирургическому лечению больных, включенных в исследование.

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

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

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

У всех 106 пациентов было метастатическое поражение позвоночника с клиническими проявлениями в течение периода наблюдения. Локальное

лечение в анамнезе на позвоночнике на момент обращения к вертебрологу НМИЦ онкологии проводилось 10 (9,4%) пациентам, остальным 96 (90,6%) больным лечение на позвоночнике до обращения не проводилось.

Висцеральные метастазы были диагностированы у 72 (67,9%) из 106 пациентов. У 32 (32,1%) пациентов отдаленных висцеральных метастазов не было, у 52 (49,1%) наблюдались метастазы в лимфатические узлы. 18 (17%) пациентов из 106 имели изолированное метастатическое поражение позвоночника без висцеральных и лимфогенных поражений.

Один уровень поражения позвоночника с клиническими проявлениями определялся у 82 (77,4%) пациентов, многоуровневая симптоматика поражения позвоночника отмечена в 24 (22,6%) случаях.

При анализе стабильности позвоночника по шкале SINS было выявлено, что у 34 (32,1%) из 106 больных результат оценки находился в интервале стабильности позвоночного столба (от 0 до 6 баллов), промежуточная стабильность (от 7 до 12 баллов по шкале) отмечалась у 54 (50,9%) пациентов, в 18 (17%) наблюдениях была отмечена нестабильность позвоночника (от 15 до 18 баллов по шкале).

Оценка неврологического дефицита показала, что во всей выборке исследования только рентгенологические признаки компрессии спинного мозга были у 27 (25,5%) из 106 больных, в то время как клинические проявления различного объема при этом были отмечены у 14 (13,2%) пациентов. Источником рентгенологической компрессии у этих 27 больных являлись: изолированный костный отломок в 1 (3,7%) случае, компонент опухоли у 16 (59,3%) из 27 пациентов и комбинированный вариант компрессии костным отломком и компонентом опухоли у 10 (37%) пациентов.

На момент обращения к вертебрологу 98 (92,5%) пациентов из всей выборки находились в состоянии прогрессирования заболевания, 8 (7,6%) — в стадии ремиссии. 52 (49,1%) пациента получали различное количество курсов химиотерапии в анамнезе до вертебрального события, следовательно, 54 (50,9%) пациента ранее не получали химиотерапию (ХТ).

Методы локального лечения позвоночника

Из общей выборки больных с диагнозом «рак легкого» у 83 (78,3%) пациентов были использованы различные варианты локального лечения на позвоночнике, 23 (21,7%) пациента не получали локального лечения по поводу метастатического поражения позвоночника. Операция на позвоночнике была выполнена 64 (60,4%) пациентам, лучевая терапия (ЛТ) на позвоночнике проведена 34 (34,9%) пациентам. Распределение больных по использованным вариантам локального лечения на позвоночнике в группе исследования представлено в таблице.

Таблица. Распределение пациентов по видам хирургического лечения на позвоночнике (n=64)

Вид хирургического лечения на позвоночнике	Количество пациентов, n (%)
Вертебропластика	43 (67,1%)
Декомпрессивная ламинэктомия с транспедикулярной стабилизацией	13 (20,3%)
Корпорэктомия + комбинированная стабилизация	3 (4,7%)
Вертебропластика + транспедикулярная стабилизация	1 (1,6%)
Декомпрессивная ламинэктомия без стабилизации	1 (1,6%)
Различные виды резекции позвонков с комбинированной стабилизацией	2 (4,7%)

В группе хирургического лечения (n=64; 100%) малоинвазивные вмешательства были выполнены у 48 (75%) пациентов, «открытые» операции были выполнены у 16 (25%) пациентов. Паллиативные операции были выполнены 59 (92,2%) пациентам, в то время как операции радикального объема на позвоночнике получили только 5 (4,7%) пациентов. Среднее время операции составило 73,7 мин.

Наиболее частыми вариантами хирургического лечения были чрескожная вертебропластика (ВП) (n=43; 67,2%) и декомпрессивная ламинэктомия с транспедикулярной стабилизацией (n=13; 20,3%).

Вертебропластика выполнялась под контролем КТ на томографе Siemens Somatom Emotion 6 задним транспедикулярным доступом.

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

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

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

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

Декомпрессивная ламинэктомия была выполнена 13 (20,3%) пациентам из 64 с клинической или рентгенологической компрессией спинного мозга с целью освобождения спинного мозга от компрессии опухолевым компонентом или костным отломком.

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

Корпорэктомия была выполнена комбинированным доступом с замещением дефекта эндопротезом тела позвонка в сочетании с задней транспедикулярной стабилизацией у 3 пациентов с солитарными метастазами в позвоночнике с ожидаемой продолжительностью жизни более 12 мес, согласно использованным шкалам оценки.

Паллиативная лучевая терапия проводилась 37 пациентам. При этом в 19 (51,4%) из 37 случаев ЛТ осуществлялась как самостоятельное локальное лечение, а у 18 (48,6%) больных — в сочетании с хирургическим лечением на позвоночнике в качестве пред/послеоперационного лечения. Значение суммарной очаговой дозы (СОД) характеризовалось разбросом от 8 до 30 Гр, средняя СОД составила 24 Гр.

Осложнения после лучевой терапии зафиксированы в 4 (10,8%) случаях, преимущественно на нижнегрудном отделе позвоночника, эти осложнения были представлены лучевым эзофагитом.

В группе хирургического лечения ($n=64$) осложнения были отмечены у 6 (9,4%) пациентов. Все осложнения возникли у пациентов, которым проводился «открытый» тип хирургического лечения на позвоночнике, в группе пациентов, которым выполнялась вертебропластика, осложнений отмечено не было.

Всем пациентам после завершения локального лечения было рекомендовано проведение системного лечения в зависимости от результатов планового гистологического заключения. В послеоперационном периоде пациенты проходили плановые контрольные обследования согласно общим онкологическим рекомендациям, их состояние оценивалось в динамике через 2 нед после локального лечения, через 1 мес от локального лечения и каждые 3 мес до выхода пациента из-под наблюдения.

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

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

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

Для оценки различий значений количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок (после проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова—Смирнова) или непараметрический U-критерий Манна—Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

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

Результаты исследования

Непосредственные результаты лечения больных раком легкого с метастазами в позвоночник

Анализ динамики показателя шкалы визуально-аналоговой оценки боли (VAS) пациентами с диссеминированным раком легкого с метастазами в позвоночник показал, что после проведенного лечения его значение достоверно снизилось ($p < 0,05$ по критерию Вилкоксона) относительно исходного уровня (в 2 раза).

Изучение динамики показателя шкалы ECOG свидетельствовало о его менее выраженном (по сравнению с VAS) уменьшении — на 20%, хотя при этом значимых отличий от исходного уровня отмечено не было. Изучение динамики показателя шкалы Карновского показало его увеличение у пациентов с диссеминированным раком легкого после локального лечения с $42,1 \pm 6,3$ до $57,8 \pm 7,2\%$, что свидетельствует об улучшении общего состояния пациентов.

Оценка выраженности болевого синдрома у больных, включенных в исследование, в зависимости от использованного метода лечения показала, что у больных, в лечении которых была применена только ЛТ, снижение среднего уровня оценки по VAS было наименее выраженным, максимальное снижение показателя было отмечено при использовании комбинированного лечения. Затем, через 3 и 6 мес, в группе пациентов, получавших ЛТ, значение данного показателя возросло и было значимо выше ($p < 0,05$), чем при оценке боли и общего состояния в группах больных, которым проводилось хирургическое и комбинированное лечение.

Выживаемость больных раком легкого с метастазами в позвоночник

Общая годовичная выживаемость пациентов с опухолями легких составила 68%, через 2 года значение данного показателя снизилось до 25%, 5-летняя выживаемость оставила лишь 3% (рис. 1).

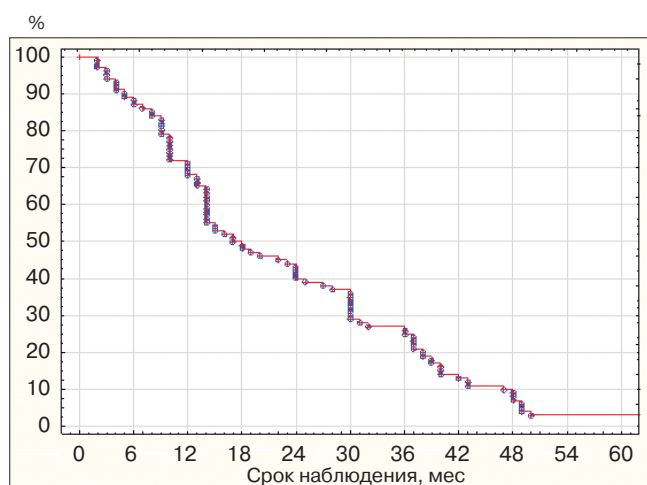


Рис. 1. Динамика общей выживаемости пациентов с опухолями легких с метастазами в позвоночник (n=106)

Годичная выживаемость от момента диагностики костного осложнения составила 36,8%, значение 3-летнего показателя составило 3,9% (3 пациента) (рис. 2). 5-летняя выживаемость пациентов с опухолями легких с метастазами в позвоночник от момента диагностики костного осложнения была на нулевом уровне.

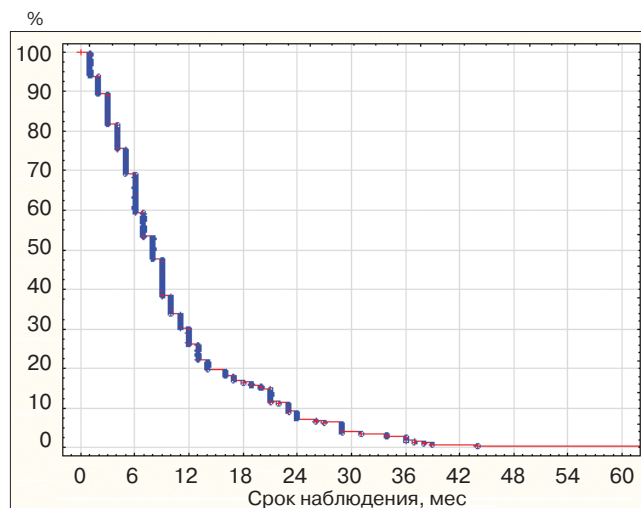


Рис. 2. Динамика выживаемости пациентов с опухолями легких с метастазами в позвоночник от момента диагностики костного осложнения (n=106)

Анализ общей выживаемости больных раком легких в зависимости от характеристик опухоли показал наличие значимых отличий этого показателя в группах пациентов ($p < 0,0001$ для множественных сравнений) (рис. 3). При этом попарные межгрупповые сравнения с применением F-критерия Кокса выявили наличие ряда статистически значимых различий в группах пациентов с аденокарциномой без мутаций и с наличием мутаций для аденокарциномы EGFR+ и ALK+, соответственно $F=2,084$ ($p=0,021$) и $F=1,809$ ($p=0,047$).

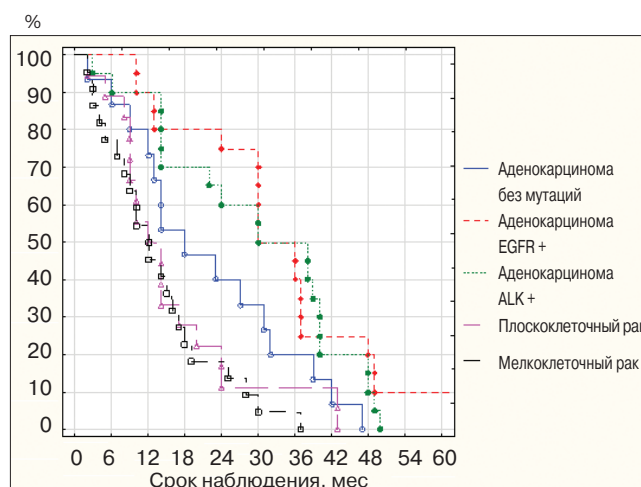


Рис. 3. Динамика общей выживаемости пациентов с опухолями легких с метастазами в позвоночник в зависимости от морфологии и генетических вариантов опухоли (n=106)

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

Анализ показателей общей выживаемости больных раком легкого в зависимости от использованного метода лечения, представленный на рис. 4, не выявил значимых различий в группах пациентов при проведении парных межгрупповых сравнений с применением F-критерия Кокса.

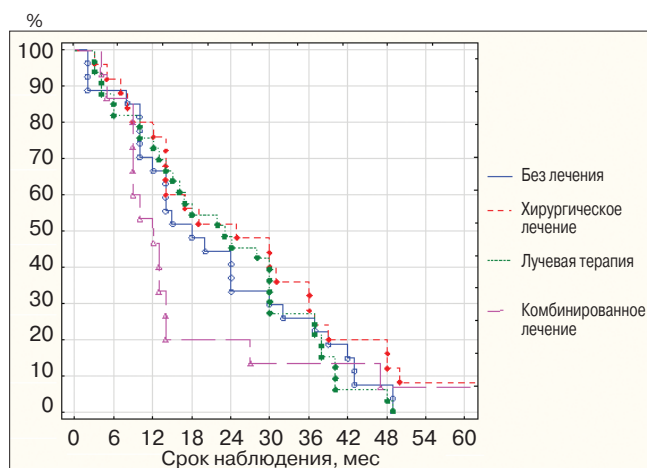


Рис. 4. Динамика общей выживаемости больных раком легкого с метастазами в позвоночник в зависимости от использованного варианта лечения ($n=106$)

Медианы выживаемости больных раком легкого после локального лечения в группах малоинвазивного и открытого хирургического лечения составили: немелкоклеточный рак — ALK— 13,8 и 14,6 мес, IGFR+ — 14,1 и 15,2 мес, «дикий» тип — 11,4 и 9,5 мес, плоскоклеточный рак — 9,3 и 7,5 мес, мелкоклеточный рак — 3,1 и 4,6 мес. Во всех случаях статистически значимых различий по выживаемости в зависимости от использованного варианта хирургического лечения выявлено не было ($p>0,05$), следовательно, объем выполненной операции на позвоночнике не влияет на выживаемость пациентов. Таким образом, объем локального лечения у данной категории пациентов должен быть минимально необходимым.

Оценка эффективности применения существующих шкал определения ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке легкого

При изучении эффективности шкал прогноза исхода у больных раком легкого с метастазами в позвоночник (Tokuhashi, Bauer, Tomita) было уста-

новлено, что по результатам такой оценки абсолютное большинство (90%) пациентов следует относить к группе неблагоприятного прогноза. Однако при сопоставлении с фактическими сроками выживаемости пациентов наблюдаются существенные расхождения. Полученные данные свидетельствуют о том, что для всех изученных шкал характерна неудовлетворительная прогностическая ценность применительно к оценке течения заболевания у больных раком легкого с метастазами в позвоночник.

Результаты поиска факторов прогноза исхода у больных раком легкого с метастазами в позвоночник

Для определения наличия количественной характеристики выраженности связи между исходом (выживаемостью после хирургического лечения), с одной стороны, и клиническими характеристиками и анамнезом пациента — с другой, был выполнен многомерный регрессионный анализ, результаты которого позволили квалифицировать некоторые выявленные факторы в качестве «факторов, влияющих на прогноз заболевания», другие — в качестве «факторов, влияющих на эффективность лечения». При этом в качестве такого рода факторов рассматривали как количественные (количество зон поражения), так и качественные признаки (например, гистологический вариант опухоли), оценку которых производили по системе 1 — «есть», 0 — «нет». В качестве критериев прогноза заболевания и эффективности лечения использовали показатели выживаемости больных, включенных в исследование. Наиболее значимыми для прогноза являются такие факторы, как гистологический вариант опухоли (ОШ=5,87; ДИ 2,73–7,16; $p=0,014$) и молекулярно-генетические особенности опухоли, то есть наличие различных мутаций, при которых эффективным является ряд таргетных препаратов (ОШ=4,63; ДИ 1,92–6,32; $p=0,022$).

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

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

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что необходимо учитывать эти факторы при выработке тактики лечения и при дальнейшем на-

блюдении больных раком легкого с метастазами в позвоночник.

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

— 1-я группа: факторы, ассоциированные с увеличением медианы выживаемости;

— 2-я группа: факторы, ассоциированные с уменьшением медианы выживаемости.

К группе 1 были отнесены:

— характеристики первичного очага опухоли, вариант его гистологического строения и наличие мутаций: аденокарцинома, наличие мутации EGFR, транслокация в гене ALK;

— количество зон метастазирования — 1 или 2 зоны метастазирования;

— степень диссеминации опухоли — единичные метастазы (менее 4);

— общее состояние пациента — уровень оценки по шкале Карновского 70% и выше;

— лекарственный анамнез — отсутствие или одна линия ХТ по поводу прогрессирования заболевания до развития костного осложнения.

Ко второй группе факторов относятся:

— варианты первичного очага (гистологический тип), как: плоскоклеточный и мелкоклеточный рак легкого;

— количество зон метастазирования — наличие 3 и более зон метастазирования;

— степень диссеминации опухоли — множественные метастазы (более 4);

— общее состояние пациента — уровень оценки по шкале Карновского 60% и ниже;

— особенности лекарственного анамнеза — 2 и более линии ХТ по поводу прогрессирования заболевания до развития костного осложнения.

Обсуждение результатов

Несмотря на достижения современной онкологии, в лечении пациентов с диссеминированным раком легкого и метастатическим поражением позвоночника остается множество нерешенных вопросов, в частности по формулированию показаний к хирургическому лечению метастатического поражения позвоночника и определению адекватного объема операции для конкретного пациента. Сегодня при выборе объема хирургического лечения на позвоночнике определяющим фактором является ожидаемая продолжительность жизни пациента, которая может быть оценена на основании ряда факторов прогноза. Предложено большое количество прогностических факторов, как общих для каждого пациента, так и индивидуальных для конкретной нозологической формы. В то же время при попытке использования этих существующих прогностических шкал у пациентов с метастати-

ческим поражением позвоночника для выбора тактики и оценки адекватного объема локального лечения специалисты сталкиваются с принципиальными отличиями в сроках ожидаемой и фактической продолжительности жизни. Это приводит к выполнению неадекватного объема локального лечения, повторным операциям на позвоночнике и ухудшению показателей качества жизни пациентов. Подобное несоответствие ожидаемой и фактической продолжительности жизни происходит, поскольку существующие прогностические шкалы относят пациентов с диссеминированным раком легкого автоматически в группу с низкими показателями выживаемости. Однако они не учитывают такие важные факторы прогноза, как, например, влияние системного лечения (химиотерапии, таргетной терапии), а также морфологические и молекулярно-генетические особенности опухолей легкого, которые являются принципиальными в оценке прогноза.

Исходя из отсутствия данных о рациональном выборе тактики локального лечения, мы решили подробно описать группу больных диссеминированным раком легкого с метастатическим поражением позвоночника, в лечении которых были использованы различные методы и объемы локального лечения, для оценки эффективности различных подходов путем сравнения продолжительности жизни и поиска значимых прогностических факторов, использование которых позволит индивидуально определять оптимальный объем локального лечения у данной категории больных в реальной клинической практике.

По результатам субъективной (шкала VAS) и объективной (шкала Watkins) оценки показателя болевого синдрома было установлено, что у больных раком легкого с метастазами в позвоночник локальное лечение приводило к значимому снижению выраженности болевого синдрома. При этом наблюдалось повышение значения шкалы Карновского после проведенного локального лечения, что свидетельствовало об улучшении общего состояния пациентов на фоне проведенного локального лечения. Также при оценке отдаленных функциональных результатов (показателей болевого синдрома и общего состояния больного) в динамике было показано, что применение хирургического и комбинированного (хирургическое + ЛТ) локального лечения позвоночника дает более выраженный и продолжительный эффект.

Оценка отдаленных (онкологических) результатов лечения больных, включенных в наше исследование, основывалась на результатах сравнения выживаемости пациентов в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли, использованных методов локального лечения.

Динамика показателей выживаемости от локального лечения на позвоночнике в зависимости

от объема хирургического вмешательства (сравнение открытых и малоинвазивных методов) не выявила значимых различий в группах пациентов при проведении парных межгрупповых сравнений открытых и малоинвазивных операций. Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о том, что объем локального лечения не влияет на продолжительность жизни.

Попытка применения шкал Tokuhashi, Tomita и Bauer у больных с метастазами в позвоночник с неблагоприятным онкологическим прогнозом свидетельствовала о крайне низкой значимости использования этих инструментов прогноза. Полученные нами результаты в этом отношении согласуются с данными других авторов [12].

Целью исследования Wei и соавт. (2018) была разработка нового прогностического индекса выживаемости с учетом новейших подходов к оперативному и консервативному лечению рака с метастазами в позвоночник. Был проведен ретроспективный анализ данных 77 пациентов, которым была выполнена операция по поводу опухолей легкого с метастазами в позвоночник. Оценивались гистологический подтип опухоли, возраст, неврологические показатели, тип хирургического вмешательства, Hauser Ambulation Index (HAI), ряд других факторов [13].

Было показано, что локализация ПО или гистологический тип первичной опухоли являлись значимыми предикторами выживаемости при раке легкого, так же как и предоперационного уровня показателя HAI. Авторами был проведен многофакторный анализ с учетом 20 индивидуальных характеристик, на основании которых был составлен индекс выживаемости Jenkins, положительная прогностическая ценность JSI которого составила 92% по сравнению с 54,1 и 56,9% для шкал Tokuhashi и Tomita соответственно. По итогам работы было сделано заключение, что JSI является значимым прогностическим методом оценки предполагаемой выживаемости пациентов с метастазами в позвоночник [13].

В рамках нашего исследования для определения наличия связи между выживаемостью после хирургического лечения, с одной стороны, а также клиническими характеристиками и анамнезом пациента — с другой, был выполнен многомерный регрессионный анализ. Полученные результаты позволили квалифицировать некоторые выявленные факторы в качестве «факторов, влияющих на прогноз заболевания», другие — в качестве «факторов, влияющих на эффективность лечения». Было установлено, что наиболее значимыми для прогноза у больных раком легкого с метастазами в позвоночник являются такие факторы, как гистологический вариант опухоли, молекулярно-генетические особенности опухоли, количество зон поражения, степень распространенности опухолевого процесса,

наличие метастазов в висцеральные зоны, функциональное состояние пациента и количество курсов ПХТ, проведенных по поводу прогрессирования. Выявленные факторы имеют высокий коэффициент прогностической достоверности. Очевидно, что их следует учитывать при выработке тактики лечения и дальнейшего наблюдения за данной категорией больных.

На это обращают внимание и другие авторы. Так, Yang и соавт. (2018) были проанализированы данные 63 исследований с участием в общей сложности 10 411 пациентов с метастазами в позвоночник при различных опухолях. Авторы отметили, что минимальная выживаемость была характерна для пациентов с раком легкого, при раке щитовидной железы был отмечен наибольший уровень этого показателя. В качестве факторов прогноза исследователи оценивали уровень работоспособности пациентов, показатель шкалы Карновского, количество зон метастазирования в кости, число пораженных позвонков, наличие висцеральных метастазов, тип первичной опухоли и неврологический статус. Все эти факторы оказались значимыми и, по мнению авторов, должны учитываться при выборе метода лечения при наличии метастазов в позвоночник [12].

Целью исследования Kong и соавт. (2017) было изучение факторов, влияющих на выживаемость пациентов с костными метастазами немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) с участием 211 пациентов с помощью многофакторного анализа с использованием критерия Кокса. Установлено, что годовая общая выживаемость этих пациентов составила 55,9%, медиана — 30 мес. Установлено, что стадия опухоли, определенная на этапе впервые выявленного заболевания, статистически значимо связана с общей выживаемостью ($p < 0,001$). Также показана значимость следующих факторов: костной боли ($p = 0,008$), первичной лучевой терапии ($p < 0,001$) и химиотерапии ($p = 0,031$) [14].

Мы полагаем, что с учетом данных литературы и полученных нами результатов могут быть выделены две группы пациентов при диссеминированном раке легкого с метастазами в позвоночнике:

- 1) с условно благоприятным прогнозом, медиана выживаемости которых составляет 12 мес;
- 2) с неблагоприятным прогнозом, медиана выживаемости — 6 мес.

Первой группе пациентов показано выполнение открытых хирургических вмешательств, при этом оправданным, на наш взгляд, является использование при лечении этих больных более агрессивной хирургической тактики. В лечении пациентов второй группы следует использовать малоинвазивные методы локального лечения, при этом применение расширенных хирургических вмешательств у них является неоправданным.

Выводы

1. Показания к хирургическому лечению больных раком легкого с метастазами в позвоночник следует определять с учетом неврологического и ортопедического статуса, а также общего состояния пациента.

2. Хирургическое локальное лечение целесообразно проводить пациентам с продолжительностью жизни не менее 3–4 мес. Для пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом (3 мес и менее) показано проведение паллиативной лучевой терапии в монорежиме.

3. Прогностические шкалы (Бауер, Тамито, Такухаши) неприменимы для прогноза ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с метастазами в позвоночнике при диссеминированном раке легкого и не рекомендуются к применению в клинической практике.

4. Объем хирургического локального лечения данной категории пациентов зависит от ожидаемой продолжительности жизни, которая может быть определена на основании индивидуальных факторов прогноза, выявленных в исследовании. Рекомендуется применение представленного в исследовании алгоритма.

5. Пациентам с метастатическим поражением позвоночника при раке легкого с условно благоприятным прогнозом (медиана выживаемости — 12 мес) оправданно выполнение открытых хирургических вмешательств, в то время как пациентам с неблагоприятным прогнозом показано применение малоинвазивных хирургических методик.

6. При невозможности выполнения малоинвазивного локального лечения на позвоночнике у пациентов с плоскоклеточным и мелкоклеточным раком легкого в группе неблагоприятного прогноза следует использовать лучевую терапию, для которой характерны хорошие непосредственные и отдаленные функциональные результаты локального лечения сроком до 6 мес.

7. У пациентов условно благоприятного онкологического прогноза после проведения хирургического локального лечения показано проведение послеоперационной лучевой терапии с целью консолидации эффекта. Предоперационная лучевая терапия ассоциирована с высоким риском послеоперационных осложнений.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — А.В. Кулага, Э.Р. Мусаев, Л.Г. Жукова.
- Сбор и обработка материала — А.В. Кулага, А.К. Валиев, К.А. Борзов, А.Т. Абдулжалиев.

- Написание текста — А.В. Кулага, Р.М. Кабардаев, А.М. Степанова.
- Редактирование — Д.И. Софронов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kong P, Yan J, Liu D, Ji Y, Wang Y, Zhuang J, Wang J, Hu X, Yue X. Skeletal-related events and overall survival of patients with bone metastasis from nonsmall cell lung cancer — A retrospective analysis. *Medicine* (Baltimore). 2017;96(51):e9327. DOI: 10.1097/MD.00000000000009327.
2. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, Rhines LD, Gemmett JJ, Chaudhary N et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):e720-e30. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30612-5.
3. De Ruiters GC, Nogaredo CO, Wolfs JF, Arts MP. Quality of life after different surgical procedures for the treatment of spinal metastases: results of a single-center prospective case series. *Neurosurg. Focus*. 2017;42(1):E17. DOI: 10.3171/2016.6.FOCUS16150.
4. Armstrong V, Schoen N, Madhavan K, Vanni S. A systematic review of interventions and outcomes in lung cancer metastases to the spine. *J Clin Neurosci*. 2019 Jan 14. pii: S0967-5868(18)30664-7. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.01.006.
5. Horn SR, Dhillon ES, Poorman GW, Tishelman JC, Segreto FA, Bortz CA et al. Epidemiology and national trends in prevalence and surgical management of metastatic spinal disease. *J Clin Neurosci*. 2018;53:183-187. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.04.022. Epub 2018 Apr 19.
6. Quraishi NA, Gokaslan ZL, Boriani S. The surgical management of metastatic epidural compression of the spinal cord. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92:1054-1060. DOI: 10.1302/0301-620X.92B8.22296.
7. Мусаев ЭР, Степанова АМ, Гуторов СЛ, Бурляев ЕВ, Алиев МД. Шкала оценки прогноза при метастазах рака молочной железы в позвоночник. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016;2:27-31.
8. Liu YH, Hu YC, Yang XG, Lun DX, Wang F, Yang L et al. Prognostic Factors of Ambulatory Status for Patients with Metastatic Spinal Cord Compression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Spine J*. 2018;116:e278-e290. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.04.188.
9. Сергеев НИ, Котляров ПМ, Солодкий ВА. Стандарты анализа метастатического поражения костных структур по данным современных методов лучевой диагностики. Сибирский онкологический журнал. 2018;1(17):5-10. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-5-10.
10. Aycan A, Celik S, Kuyumcu F, Akyol ME, Arslan M, Dogan E, Arslan H. Spinal Metastasis of Unknown Primary Accompanied by Neurologic Deficit or Vertebral Instability. *World Neurosurg*. 2018;109:e33-e42. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.099.
11. Oka S, Matsumiya H, Shinohara S, Kuwata T, Takenaka M, Chikaishi Y et al. Total or partial vertebrectomy for lung cancer invading the spine. *Ann Med Surg*. (Lond). 2016;15:12:1-4.
12. Yang XG, Lun DX, Hu YC, Liu YH, Wang F, Feng JT et al. Prognostic effect of factors involved in revised Tokuhashi score system for patients with spinal metastases: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1248. DOI: 10.1186/s12885-018-5139-2.
13. Wei D, Nystal DA, Sobotka S, Martini M, Hawks C, Jenkins AL. New Predictive Index for Survival in Symptomatic Spinal Metastases. *World Neurosurg*. 2018 Nov 22. pii: S1878-8750(18)32638-X. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.11.088.
14. Kong P, Yan J, Liu D, Ji Y, Wang Y, Zhuang J et al. Skeletal-related events and overall survival of patients with bone

metastasis from nonsmall cell lung cancer – A retrospective analysis. *Medicine* (Baltimore). 2017;96(51):e9327. DOI: 10.1097/MD.0000000000009327.

Статья поступила 18.02.2019 г., принята к печати 12.03.2019 г.
Рекомендована к публикации В.В. Тепляковым

Информационная страница

Кулага Андрей Владимирович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, врач-онколог отделения вертебральной хирургии.

Мусаев Эльмар Расимович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением вертебральной хирургии.

Жукова Людмила Григорьевна, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по онкологии.

Валиев Аслан Камрадинович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, кандидат медицинских наук, руководитель отдела общей онкологии.

Борзов Кирилл Аександрович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, врач-онколог отделения вертебральной хирургии.

Кабардаев Руслан Магометович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, врач-онколог отделения вертебральной хирургии.

Софронов Денис Игоревич, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения вертебральной хирургии.

Степанова Александра Михайловна, Центр диагностики и реабилитации «Восстановление», г. Москва, кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке.

Абдулжалиев Адиль Тахирович, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, кафедра онкологии, врач-ординатор.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

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

LOCAL TREATMENT APPROACH OF METASTATIC SPINE IN LUNG CANCER PATIENTS

Kulaga A.V.¹, Musaev E.R.¹, Zhukova L.G.², Valiev A.K.¹, Borzov K.A.¹, Kabardaev R.M.¹, Sofronov D.I.¹, Stepanova A.M.³, Abdulzhaliev A.T.⁴

¹ FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Health Ministry of Russia; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

² MKNC named by Loginov A.S.; 86 (11,30 km), Entuziastov sh., Moscow, 111123, Russia

³ Rehabilitation and diagnostic center «Vosstanovlenye»; 12/2, Nagornaya str., Moscow, 117186, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Key words: lung cancer, spine metastases, survival, vertebroplasty, radiation therapy, prognostic factors, spinal surgery, local treatment, bone metastasis, vertebral fracture

Purpose. Improving the results of local treatment of patients with lung cancer metastasis to the spine.

Materials and methods. We analyzed the data of 106 patients with metastatic spinal lesions of lung cancer, mean age 55.9 years. The immediate and long-term results of treatment were studied, the prediction factors for the disease were searched for and ranked.

Results. One-year survival of patients with lung cancer was 68%, 2-year-old – 25%, 5-year-old – only 3%. The levels of overall survival were not significantly different in adenocarcinoma groups without mutations, small cell and squamous cell carcinomas, and also depending on the method of treatment used.

An attempt to use the Tokuhashi, Tomita and Bauer scales in patients with metastases to the spine with an unfavorable cancer prognosis indicated that the use of these prognostic tools was low. It is shown that the most significant for the prognosis in patients with lung cancer with metastases in the spine are such factors as the tumor histological type, molecular genetic features of the tumor, number of lesions, tumor process extent, presence of metastases in the visceral zones, functional state of the patient and number of chemotherapy courses. Obviously, these factors should be taken into account when developing treatment tactics and further monitoring of these patients.

Conclusion. Indications for surgical treatment of patients with spine metastases of lung cancer should be determined taking into account the neurological and orthopedic status, as well as the general condition of the patient. Surgical local treatment is advisable to conduct patients with a life expectancy of at least 3–4 months; its volume depends on the expected life expectancy, which can be determined on the basis of individual prognostic factors. For patients with extremely poor prognosis (3 months or less), palliative radiotherapy is indicated in mono regimen. In patients with conditionally favorable oncologic prognosis after surgical local treatment, postoperative radiotherapy has been shown to consolidate the effect.