

*Миронова Ю.А., Шершевер А.С., Дубских А.О., Горных К.А., Берзин С.А.*

## **Комбинированное лечение пациентов с метастазами злокачественных опухолей в позвоночник и болевым синдромом**

Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург

*Mirinova Y.A., Shershever A.S., Dubskih A.O., Gornih K.A., Berzin S.A.*

### **Combined treatment for patients with cancer vertebral metastases and spine pain**

#### **Резюме**

Пациенты с метастазами злокачественных опухолей и с болевым синдромом в позвоночнике нуждаются в локальных методах лечения - хирургическое вмешательство и/или радиотерапия. Они направлены на ликвидацию болевого синдрома, восстановление двигательных функций, улучшение качества жизни. 55 пациентов, получили комбинированное лечение в 2008-2010 гг., 27 мужчин (49,1%), 28 женщин (50,9%), в возрасте 38-75 лет, с метастазами в позвоночник злокачественных опухолей с разной локализацией первичного очага. Медиана наблюдения -18 месяцев (1-36 мес.). Оценивалась переносимость, токсичность, динамика болевого синдрома, двигательных и тазовых расстройств до и после лечения. Проведено комбинированное лечение: I этап - хирургическое, II - дистанционная лучевая терапия. У 40(72,7%) - перед хирургическим лечением выявлен патологический перелом позвонка. У 8(14,5%) - нижний парапарез. У 3(5,5%) - парапарез сочетался с тазовыми расстройствами, которые не регрессировали в послеоперационном периоде. Важным фактором прогноза ответа на лечение явилась ранняя диагностика. ДЛТ проведена в следующих режимах: 8 Гр x1-2 у 11(20%), 30- Грх10 у 36(65,5%) и 20 Грх5 у 8(14,5%). Комбинация хирургического лечения с ДЛТ удовлетворительно переносилась всеми пациентами. Токсичность ДЛТ не превышала 2 степени. Поздних лучевых реакций не выявлено. Эффективность коротких курсов ДЛТ была сопоставима по переносимости и результату лечения. До лечения сильную боль испытывали 55%, через 3 мес. - 5%. В сроки 3,6,12 мес. после окончания лечения слабую боль испытывали от 60% до 80%. 50 (92%) - продолжили специальное лечение (химиотерапию, прием бисфосфонатов).  
**Ключевые слова:** костные метастазы, позвоночник, лучевая терапия, боль

#### **Summary**

Patients with cancer vertebral metastases and spine pain needs the local methods of the treatment - surgery and/or radiation therapy. The median of the survival for patients varies from 6 to 48 months and depending on the type of primary tumor. In these cases medical aid appears its palliative, basic purpose it is liquidation or weakening painful syndrome, the restoration of the disrupted functions and lightening care of patient. 55 patients were included in this study, 27 men (49,1%) and 28 woman (50,9%), at the age of 38-75 years, with the cancer vertebral metastases of different localizations primary tumors. Median follow up was 18 months (range, 1-36). Response was assessed according to back pain, and pelvic disorders before and after treatment. To all patients were conducted the combined treatment: I - surgical treatment, II - palliative external radiation therapy. 40 (72,7%) patients before the surgical treatment had the pathologic fracture of vertebrae. 8 (14,5%) patients before the surgical treatment had paraparesis. 3 (5,5%) patients had paraparesis and pelvic disorders, in the postoperative period neurologic scarcity did not regress. Overall survival was 1-3 month. Early diagnosis are very important in predicting response to treatment. Spinal radiotherapy was given delivering a single dose 8 Gy x1-2 in 11(20%), 30 Gy in 10 fractions in 36(65,5%) and 20 Gy in 5 fractions in 8(14,5%). The combination of surgical treatment with external radiation therapy is satisfactorily transferred by patients. The toxicity of the radiation therapy does not exceed II gr. Late toxicity was never recorded. The short-course RT adopted gave a clinical outcome comparable with that resulting from more protracted regimens with only slight side effects. The use of a few large treatment fractions could be explored considering the associated advantages for patients and radiotherapy centers often overloaded by long patient waiting lists. Before the treatment the severe pain was experienced 55% patients, through 3 month 5% patients. Within the periods of 3,6,12 month from the carried out treatment weak pain was experienced 60- 80% of patients. 50 (92%) patients are continued specific treatment (chemotherapy, bisphosphonates).

**Keywords:** Bone metastasis; Pain; Spinal surgery; Radiotherapy

## Введение

Метастазы в кости являются наиболее распространенной формой прогрессирования онкологического заболевания и третьей по частоте локализацией метастазов после легких и печени. Современные методы системного лечения: химиотерапия и гормонотерапия, прием препаратов группы бисфосфонатов позволяют длительно стабилизировать онкологический процесс даже при распространенной стадии заболевания. [2,4,7,9,16,19].

Значительная часть пациентов нуждается дополнительно в локальных методах: хирургическое вмешательство и/или проведение лучевой терапии. Потребность в лучевой терапии и хирургии относится к группе SRE (skeletal related events) - осложнений, ассоциированных с поражением костной системы. [8,16,17,21]. Системные методы лечения направлены на предотвращение SRE, локальные методы используются уже при развившихся осложнениях. По данным Harvey M.A. частота SRE при раке молочной железы достигает 64 %, при раке предстательной железы – 49%, при миеломной болезни- 51%, при раке легкого- 46%. Из них оперативные вмешательства составляет 5-11%, потребность в лучевой терапии 33-34 %. [11,13,15].

Достижение полного выздоровления пациентов с костными метастазами практически невозможно. Медиана их выживаемости колеблется от 6 до 48 месяцев в зависимости от типа первичной опухоли [1,7,9,11,16]. В этих случаях медицинская помощь является паллиативной, основной ее целью является ликвидация или ослабление болевого синдрома, восстановление нарушенных функций и облегчение ухода за больным [1,2,8,19].

Оптимальный вариант ведения пациентов с метастатическим поражением костной системы принимается решением консилиума с участием специалистов – хирургов-онкологов, химиотерапевтов, радиологов, нейрохирургов.

Метастатическое поражение позвоночника встречается с частотой до 70%, костей таза -до 40%, области тазобедренного сустава- до 25% [1,7,9]. По распределению метастатического поражения в позвоночнике: грудной и груднопоясничный отдел составляют- 70,3%, поясничный и крестцовый- 21,6%, шейный- 8,1% [1,4,5,7,8].

Хирургическое лечение при метастазах в позвоночник улучшает состояние пациента, позволяет лучше адаптироваться, облегчает проведение лечебных мероприятий, но не влияет на выживаемость [1,4,5,7,8].

При определении показаний к оперативному вмешательству учитываются следующие составляющие:

1. Онкологический компонент - оценивается тип первичной опухоли, распространенность процесса в организме, ожидаемый ответ на лечение и предполагаемая продолжительность жизни пациента. При короткой ожидаемой продолжительности жизни проведение обширных оперативных вмешательств нецелесообразно.

2. Неврологический компонент – включает сроки развития неврологического дефицита, степень его выраженности и длительность.

3. Биомеханика позвоночника - оценивается ста-

бильность позвоночного столба, риск развития патологического перелома тела позвонка. [11,16].

При развитии компрессии спинного мозга хирургия является методом выбора, пациенты с параплегией при относительно удовлетворительном общем состоянии должны быть прооперированы в сроки до 24 часов.

Для определения объема оперативного вмешательства используются различные шкалы: прогностическая шкала Tokuhashi, Tomita, ASIA, WBB. Учитывая анатомические особенности позвоночника, радикальность операций у больных с метастатическим поражением считается условной и требует проведения дополнительного местного и системного лечения [11,13,16,17].

Лучевая терапия является одним из наиболее эффективных симптоматических лечебных средств. Основные задачи лучевой терапии: обезболивание, улучшение локального контроля за прооперированным отделом позвоночника, профилактика патологических переломов, уменьшение симптомов компрессии спинного мозга при наличии мягкотканого компонента опухоли.

Регресс болевого синдрома после ДЛТ наблюдается у 70% больных. Сохраняется на протяжении 5-7 мес., полное исчезновение болей -30% больных [17,18,21]. В результате облучения костных метастазов наблюдается задержка опухолевого роста, укрепление костной структуры на месте очага деструкции [6,5,17]. ДЛТ является обязательным дополнением хирургического лечения. Воздействуя на зону оперативного вмешательства, она обеспечивает локальный контроль за пораженной частью позвоночника [11].

## Материалы и методы

В исследование включено 55 пациентов с метастатическим поражением костной системы при опухолях различных локализаций первичного очага, получивших комбинированное лечение.

Работа проведена на базе ГБУЗ СО СООД в период 2008-2010гг. Анализировались истории болезни пациентов, проходивших стационарное лечение, данные единой онкосистемы СООД, данные карт статистического учета пациентов.

Группу наблюдения составили: мужчины- 27 чел (49,1%), женщины -28 чел (50,9%) в возрасте 38-75 лет на период проведения лечения, в среднем 56 лет.

Пациенты были обследованы согласно стандарту, принятому в онкоцентре. Оценивалось общее состояние, распространенность процесса, степень неврологического дефицита. Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологически после операций по поводу первичной опухоли или при пункционной биопсии пораженного позвонка, в сомнительных случаях проводилось иммуногистохимическое исследование. Сроки наблюдения составили от 1мес. до 36 мес., в среднем 12,1 мес.

Распространенность метастатического поражения костной системы перед оперативным лечением диагностировалось комплексно, используя данные остеосцинтиграфии, рентгенографии пораженного отдела в прямой и боковой проекции, компьютерной томографии, МРТ.

Распределение больных по локализации первичного очага представлено в табл.1. По локализации первичного очага - рак молочной железы - 16(29,1%), рак предстательной железы и рак легкого по - 5(9,1%), миеломная болезнь - 9(16,4%), рак почки - 7(12,7%), невыявленный первичный очаг - 3(5,5%), другие - 10 (18,2%). По локализации метастазов в позвоночнике пациенты распределились (табл.2): шейный отдел -10(18,2%), грудной отдел-25(45,4%), поясничный отдел-20(36,4%). У 21(38,2%) - имелось множественное поражение позвоночника. У 4(7,3%) - выявлены висцеральные метастазы.

Для 25 (45,5 %) пациентов боли стали первым симптомом заболевания.

Всем пациентам проводилось комбинированное лечение: на I этапе- оперативное лечение (декомпрессивно-стабилизирующие операции, вертебропластика), на II -паллиативная дистанционная лучевая терапия. 23(41,8%) пациентам выполнена вертебропластика, 30(54,5%) - выполнены декомпрессивно -стабилизирующие операции, 2(3,6%) – смешанные операции (табл.3).

Адьювантно проводилась дистанционная лучевая терапия на линейном медицинском ускорителе SL 75-5 с использованием энергии облучения 6 – 10 МВ, по стандартной методике. Применялись режимы фракционирования: среднее 3 Грх8-10 у 36 (65,5%) пациентов, крупное 4 Грх5 у 8 (14,5%) пациентов, 8Грх2 у 11 (20%) пациентов (табл.4). ДЛТ проводилась одновременно с применением кортикостероидов (дексаметазон 8-16мг/сут), иммобилизации с помощью корсета, шейного воротника, на фоне адекватного обезболивания лекарственными препаратами, корректировавшегося в зависимости от течения заболевания.

В процессе мониторинга проводился контроль общего состояния в соответствии со шкалами ECOG, NPS, оценивалась переносимость выбранного метода лечения, степень кровопотери при оперативном вмешательстве, при облучении - гематологическая и гастроинтестинальная токсичность по общепринятой шкале токсичности противоопухолевой терапии CTC AE (версия 3.0).

Эффективность лечения оценивалась на основе определения показателей: динамики болевого синдрома, общей выживаемости. Оценка эффективности лечения по критерию болевого синдрома проводилась с использованием четырехсоставной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) (Quadruple Visual Analogue Scale). Шкала использовалась для количественной оценки боли до лечения, через 3,6,12 месяцев после завершения лечения.

Критерии оценки болевого синдрома после комбинированного лечения:

Полный эффект - стойкое уменьшение до уровня слабовыраженной боли, ВАШ 1-3, требующее нерегулярного приема ненаркотических анальгетиков короткого действия.

Неполный эффект - уменьшение болевого синдрома на 1-2 степень от исходного, требующее регулярного приема ненаркотических анальгетиков

Отсутствие эффекта - сохраняющийся в прежней степени болевой синдром после проведенного облучения через 1 мес. и более.

Полученные результаты исследования подвергались статистической обработке с помощью комплекта компьютерных программ Microsoft Excel 2003, пакетом программ SPSS 13.0 for Windows.

Таблица 1. Распределение больных по локализации первичного очага

Локализация	Количество, абс. Число	%
Рак молочной железы	n=55	29,1%
Рак предстательной железы	16	9,1%
Рак легкого	5	9,1%
Миеломная болезнь	5	16,4%
Рак почки	9	12,7%
Невыявл.перв.очаг	7	5,5%
Другие	3	18,2%

Таблица 2. Распределение больных по локализации метастазов в позвоночнике

	Локализация очагов в позвоночнике (n=55)			
	Шейный отдел	Грудной отдел	Поясничный отдел	Всего
Количество, абс.число	10	25	20	55
%	18,2	45,4	36,4	100%

Таблица 3. Распределение больных по видам оперативного вмешательства

	Количество, абс.число (n=55)	%
Вертебропластика	23	41,8
Декомпрессивно-стабилизирующие операции	30	54,5
Смешанные	2	3,6

## Результаты и обсуждение

Методом выбора для больных с метастатическим поражением позвоночника является операция. Хирургическое лечение показано при выраженном болевом синдроме, патологическом переломе позвонка, компрессии спинного мозга сломанным позвонком и/или мягкотканым компонентом. Из 55 у 40 (72,7%) до оперативного лечения диагностирован патологический перелом позвонка. 32 - проведены декомпрессивно-стабилизирующие операции. У 8 (14,5%) - до оперативного лечения определялся парализ. Из них у 4 - двигательные функции после комбинированного лечения восстановились в полном объеме. У 3(5,5%) -парализ сочетался с тазовыми расстройствами. В послеоперационном периоде неврологический дефицит не регрессировал, продолжительность их жизни составила 1-3мес.

23(41,8%) - оперативное лечение проведено в объеме вертебропластики. В этой группе не было пациентов с грубым неврологическим дефицитом, основным поводом для обращения к нейрохирургу стал выраженный болевой синдром.

На втором этапе пациентам проводилась ДЛТ по общепринятой методике.

Условия планирования для мишени - охват объема облучения 95 % изодозой. 36(65,5%) - проводилось облучение в режиме среднего фракционирования 3 Грх10, 8(14%) – в режиме крупного фракционирования 4 Грх5, 11(20%) - в режиме 8 Грх1-2. Оценивалась токсичность лучевой терапии в процессе проведения сеансов облучения по шкале СТС АЕ (версия 3.0).

Тошнота I ст. отмечена у 24(43 %) при облучении грудного и поясничного отдела позвоночника, у 7(12 %) - при облучении шейного отдела позвоночника. Тошнота II ст. - у 4(7,3%) при облучении грудного и поясничного отдела позвоночника.

Рвота I ст. встречалась у 15(27,3%) - при облучении нижегрудного и поясничного отдела позвоночника.

Токсичности III -IV степени выявлено не было.

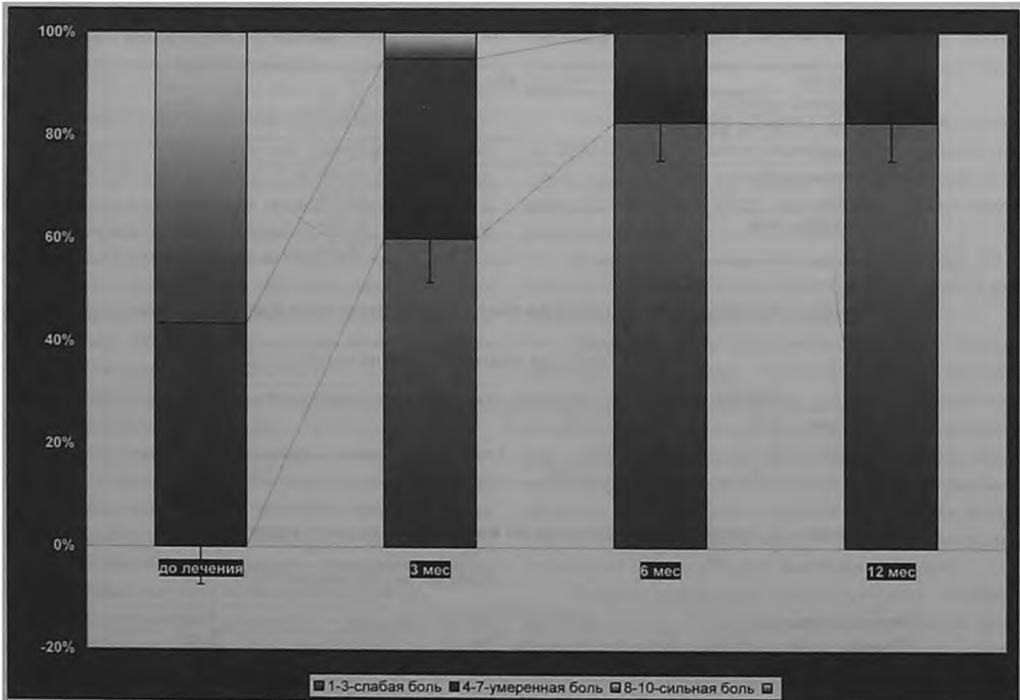
В целом переносимость ДЛТ была удовлетворительной, практически не наблюдалось выраженных токсических проявлений (3-4 степени), за исключением тошноты. Не было пациентов, которым запланированная терапия была прервана по причине плохой переносимости.

Болевой синдром оценивался у 23 больных в течение 12 мес. после начала лечения. Динамика болевого синдрома представлена в табл. 5.

Таблица 4. Распределение больных по вариантам лучевой терапии

Режим облучения	Количество, абс.число (n=55)	%
3 Грх10	36	65,5
4 Грх5	8	14,5
8Грх2	11	20,0
Итого	55	100

Таблица 5. Динамика болевого синдрома



До лечения сильную боль (ВАШ 7-10) испытывали 13(56%) пациентов, через 3 мес.- 1 пациент. В сроки 3 мес. от проведенного лечения слабую боль (ВАШ 1-3) испытывали 14 (60 %). В сроки 6 и 12 мес. от проведенного лечения слабую боль испытывали 19 (82,6 %). Таким образом, полный ответ на лечение составил 83 %, неполный ответ- 12,7%. У 1 пациента – отсутствие эффекта от лечения через 3 мес.

50(92%) - продолжено специфическое лечение (химиотерапия, бисфосфонаты).

Эффективность лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника оценивалась также на основе анализа выживаемости. Из 55 пациентов, включенных в исследование, на конец 2011 года живы 27(49,1 %), умерли 28(50,9 %), об 1 - данных нет.

Проанализирована группа умерших – 27.

Пациенты разделены на две подгруппы: I - с нечувствительными и малочувствительными первичными процессами (рак желудка, почки, невыявленный первичный очаг и др. 14 (25,5%), медиана выживаемости составила 5,7 мес.

II – с чувствительными к химиотерапии, лучевой терапии процессами (меломная болезнь, рак молочной железы, предстательной железы, легкого) - 13(23,6%), медиана выживаемости составила 13,2 мес. Полученные данные не отличаются от литературных.

Таким образом, при составлении плана лечения необходимо учитывать прогноз, определяемый видом первичной опухоли, распространенностью процесса, состоянием пациента. При ожидаемой короткой продолжительности жизни проведение обширных оперативных вмешательств нецелесообразно.

## Выводы

Увеличение продолжительности жизни онкологических больных, рост количества пациентов с метастазами

злокачественных опухолей в позвоночник, появлению новых возможностей химиотерапии, лучевой терапии и хирургии, а также повышение требований врачей и пациентов к результатам лечения, сохранению удовлетворительного качества жизни при минимальных затратах времени на лечение влечет за собой изменение подходов к лечению. С одной стороны отмечается тенденция к минимизации объемов лучевого и оперативного лечения. С другой стороны, сохранение возможности самостоятельного передвижения дает не только хорошие результаты в плане качества жизни, но и позволяет проводить дальнейшее системное лечение.

При наличии показаний к оперативному лечению вопрос всегда должен решаться положительно для группы пациентов с относительно благоприятным онкологическим прогнозом. Однако, радикальность операций у таких больных условна и требует проведения дистанционной лучевой терапии. Комбинация с лучевой терапией удовлетворительно переносится пациентами. Токсичность лучевой терапии в этих случаях не превышает II степени по шкале СТС АЕ. Также не было выявлено различий по противоболевому эффекту при применении описанных режимов фракционирования дозы.

Для выбора последовательности и объема комплексного лечения - онкологами, нейрохирургам, химиотерапевтам, радиологам необходимо работать как мультидисциплинарная команда и руководствоваться единым алгоритмом ведения пациентов с метастатическим поражением позвоночника.■

*Миронова Ю.А., Шершевер А.С., Дубских А.О., Горных К.А., Берзин С.А., Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург: Автор, ответственный за переписку - Миронова Ю.А. ymironova@el.ru*

## Литература:

1. Алиев М.Д., Тепляков В.В. и соавт. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости// Практическая онкология 11(5)-(март)-2001г.
2. Алиев М.Д., Болотина Л.В. и др. Применение зометы в лечении метастатического поражения скелета (клинический опыт)// Современная онкология, т.6, 1/3, 2004 год.
3. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации //Под ред. А.Н.Беловой, О.И.Щепетовой. – М.: Антидор, 2002. – 440 с.
4. Валиев А.К., Тепляков В.В., Долгушин Б.И., Алиев М.Д. Интервенционные методы диагностики и лечения метастатических поражений позвоночника // Материалы 9 Российского онкологического конгресса, Москва, 2005 год, с.55-57.
5. Жуков Н.В. Роль бондроната в лечении опухолевого поражения скелета// «Вместе против рака», спец. выпуск, 2004г,с.39-42
6. Каллистов В.Е., Николаев А.П.и др. Основные подходы и результаты консервативного лечения больных с метастазами в кости// Материалы 9 Российского онкологического конгресса, Москва, 2005 год, с.58-61.
7. Крылов В.В., Цыб А.Ф. Радионуклидная терапия в России: успехи, проблемы и перспективы// Радиационная онкология и ядерная медицина, 1/1, 2011, с.68-76
8. Переводчикова Н.И. Бисфосфонаты и их роль в лечении больных с костными метастазами//Русский медицинский журнал,т.15,2007, с.17-20.
9. Энциклопедия клинической онкологии под ред.проф. М.И.Давыдова// ООО «РЛС-2004»,Москва, 2004г.
10. Charles W. Scarantino. Metastatic spinal cord compression: Criteria for effective treatment—Regarding Maranzano et al.//Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:1259-1260.
11. Dickman C.A. et al. Spinal Cord and Spinal Column Tumors//Thieme, New York, 2005, p369-400.
12. Dirk Rades, Lukas J.A. Stalpers, et al Effectiveness and toxicity of single-fraction radiotherapy with 1x8 Gy for metastatic spinal cord compression// Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;75: 70-73.
13. Dirk Rades, et al., Comparison of 1 x 8 Gy and 10 x

- 3 Gy for functional outcome in patients with metastatic spinal cord compression// *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62: 514-518.
14. Dirk Rades, et al., Preliminary Results of Spinal Cord Compression Recurrence Evaluation (Score-1) Study Comparing Short-Course Versus Long-Course Radiotherapy for Local Control of Malignant Epidural Spinal Cord Compression// *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73: 228-234.
  15. Harvey M.A., et al. Biology of bone Metastases: Causes and Consequences// *J. Clin. Breast Cancer*, Vol.7, Suppl. S7-S13, 2007.
  16. E. Maranzano, P. Latini, 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.
  17. E. Maranzano et al. Short-course radiotherapy (8 Gy Ч 2) in metastatic spinal cord compression: An effective and feasible treatment// *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1037-1044.
  18. Patchell R.A. et al. Direct decompression surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet*, Aug.20, 2005;366: 643-48.
  19. Tanako M. et al, Surgical treatment of metastatic vertebral tumors// *Acta Med. Okayama* 2009;63:3:145-150.
  20. Yoshiya Yamada 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.