

Комбинированное лечение метастазов почечно-клеточного рака в позвоночник

В.И. Широкопад¹, С.В. Кострицкий¹, Н.С. Заборовский², Д.А. Пташников²

¹ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, пос. Истра, 27;

²ФГБУ «Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; Россия, 195427 Санкт-Петербург, ул. акад. Байкова, 8

Контакты: Станислав Викторович Кострицкий *Stas.medic@bk.ru*

Данная работа представляет собой ретроспективный анализ результатов комбинированного лечения пациентов с метастазами почечно-клеточного рака, перенесших операции на позвоночнике.

Цель исследования – оценка влияния вида оперативного вмешательства на позвоночнике, а также таргетной терапии на исходы, качество жизни и отдаленные результаты лечения пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в позвоночник.

По нашим данным, выживаемость больных, получавших таргетную терапию, достоверно выше, чем у пациентов без нее. Применение таргетной терапии совместно с хирургическим лечением, а иногда и дистанционной лучевой терапией увеличивает выживаемость, улучшает качество жизни пациентов с метастазами рака почки в позвоночник.

Ключевые слова: рак почки, метастаз почечно-клеточного рака в позвоночник, таргетная терапия, хирургическое лечение, выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-43-48

Combined treatment of metastatic renal cell carcinoma in spine

V.I. Shirokorad¹, S.V. Kostritskii¹, N.S. Zaborovskiy², D.A. Ptashnikov²

¹Moscow City Cancer Hospital No 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra Settlement, Moscow Region 143423, Russia;

²R.R. Vreden Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics; 8 Acad. Baykova St., Saint Petersburg 195427, Russia

This study is a retrospective analysis of the combined treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma who had undergone spinal surgery.

Objective: to evaluate the effect of the type of surgery on the spine, as well as targeted therapy on outcomes, quality of life and long-term outcomes of patients with mRCC in the spine.

According to our data the survival of patients treated with targeted therapy was significantly higher than in patients without it. The use of targeted therapy in conjunction with surgery and sometimes teletherapy (DLT), increases survival and improves quality of life of patients with mRCC in the spine.

Key words: kidney cancer, metastas of renal cell carcinoma in the spine, targeted therapy, surgical treatment, survival

Введение

В России в 2015 г. на учете в онкологических учреждениях находились 150016 больных раком почки, выявлены 20365 пациентов со злокачественными новообразованиями почки [1]. По данным W.B. Jacobs, R.G. Peppin, метастазы в позвоночник определяются более чем у 70 % онкологических больных, у 10 % из них развивается компрессия нервных структур [2]. Несмотря на сообщения об эффективности современных таргетных средств (R.J. Motzer и соавт.), прогноз для пациентов с метастазами почечно-клеточного рака (ПКР) остается неудовлетворительным [3].

Лечение больных ПКР с метастазами в позвоночник представляет трудности, поскольку последние

вызывают агрессивный литический процесс в кости, являются гиперваскуляризованными образованиями, кроме того метастазы ПКР обладают радиорезистентностью.

Особое место в хирургическом лечении метастазов рака почки в кости занимают операции при поражении позвоночника. Это обусловлено наличием интенсивного болевого синдрома, резистентного к консервативным способам лечения; прогрессирующими неврологическими нарушениями; отсутствием ответа опухоли к лучевой и лекарственной терапии; грубой нестабильностью позвоночника или значительными разрушениями его костной структуры, что и является показаниями к оперативному лечению пациентов

с метастатическими опухолями позвоночника при костных метастазах рака почки.

Считается, что метастазы ПКР в позвоночник отрицательно влияют на прогноз выживаемости пациентов [4]. В работе S. T. Jung и соавт. 5-летняя выживаемость у пациентов с метастазами в позвоночник составляла 9 % по сравнению с 30 % выживаемости у больных, которые имеют метастазы в иные части скелета [5].

Подходы к лечению различаются при множественном и солитарном поражении позвоночника на фоне ПКР. Если при множественных метастазах операция направлена на стабилизацию позвоночного столба и декомпрессию нервных структур от опухолевых масс [6], то при солитарных метастатических очагах в позвоночнике хирургическое лечение, прежде всего, направлено на полное удаление метастаза в соответствии с онкологическими принципами абластичности [7]. Сохранение стабильности позвоночника и интактность нервных структур являются одними из наиболее важных факторов поддержания приемлемого качества жизни в пределах ограниченного периода жизни пациентов с метастазами в позвоночник [8]. Отдаленные результаты после таких оперативных вмешательств представляют клинический интерес. С учетом различий в показаниях для оперативного лечения 2 типа операций не сравнивались по показателям выживаемости пациентов. При этом выявление различий в качестве жизни поможет уточнить выбор тактики лечения для пациентов с метастазами ПКР.

Цель исследования — оценка влияния вида оперативного вмешательства на позвоночнике, а также влияния таргетной терапии на исходы и отдаленные результаты лечения пациентов с метастазами ПКР в позвоночник.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ данных 100 больных, лечившихся в период с 2003 по 2014 г. в РНИИТО им. Р.Р. Вредена г. Санкт-Петербурга и Московской городской онкологической больнице № 62.

Критерием включения являлось наличие данных об исходе заболевания, критерием исключения — невозможность проведения оперативного лечения (>4 баллов по шкале ECOG).

Информация об оцениваемых демографических параметрах была взята из записей в историях болезни пациентов. Оценку болевого синдрома проводили по 10-бальной визуально-аналоговой шкале до вмешательства и в послеоперационном периоде. Неврологический статус определяли на основе шкалы качественной оценки неврологических осложнений позвоночника Frankel. Осложнениями считали случаи, которые требовали специфического лечения.

Выживаемость оценивали от момента оперативного вмешательства на позвоночнике до летального исхода или последнего контрольного наблюдения.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакетов программного обеспечения Statistica 10.0. (StatSoft, США).

Согласно представленным критериям в исследование были включены 100 пациентов, которые нуждались в реконструктивно-восстановительных операциях: проведении декомпрессии в сочетании со стабилизацией пораженного отдела позвоночника транспедикулярной системой. Среди них женщин было 24 (24,0 %), мужчин — 76 (76,0 %). Средний возраст больных составил 58,4 года (95 % доверительный интервал (ДИ) 56,1–60,6 года).

Пациенты были распределены по группам, в зависимости от вида проводимого оперативного лечения.

Больным 1-й группы были выполнены условно-радикальные реконструктивно-восстановительные операции, включающие тотальное удаление опухоли, по возможности единым блоком, замещение дефекта тела позвонка межтеловым имплантатом и инструментальную стабилизацию позвоночника (рис. 1а). Данный вид операций (корпорэктомии и спондилэктомии) проведен 39 (39,0 %) пациентам, у которых были выявлены солитарные метастазы ПКР в позвоночник без мягкотканного компонента. На грудном уровне оперативное вмешательство выполнялось только из заднего доступа (К. Tomita, 1994 г.), на шейном и поясничном отделах операция проходила в 2 этапа: из заднего и переднего доступов (J. K. Liu, 2003 г., S. Boriani, 1994 г.) [9–11].

Пациентам 2-й группы проводили паллиативные декомпрессивно-стабилизирующие операции, которые заключались во внутриочаговой резекции опухоли и удалении задних структур позвонка, мягкотканого компонента опухоли, компримирующих нервные структуры, а также инструментальной стабилизации позвоночного столба (рис. 1б). Данный вид операций (декомпрессивные ламинэктомии) выполнен 61 (61,0 %) пациенту, которые имели преимущественно множественные метастазы рака почки в кости или висцеральные метастазы, выход опухоли за пределы позвонка, либо при быстром прогрессировании заболевания.

Результаты

По отделам позвоночника метастазы располагались следующим образом: в грудной отдел позвоночника — у 48 (48,0 %) больных, в поясничный — у 32 (32,0 %), в грудной и поясничные отделы — у 14 (14,0 %), в поясничный и крестцовый — у 4 (4,0 %), в шейный и грудной — у 1 (1,0 %), в шейный и поясничный — у 1 (1,0 %).

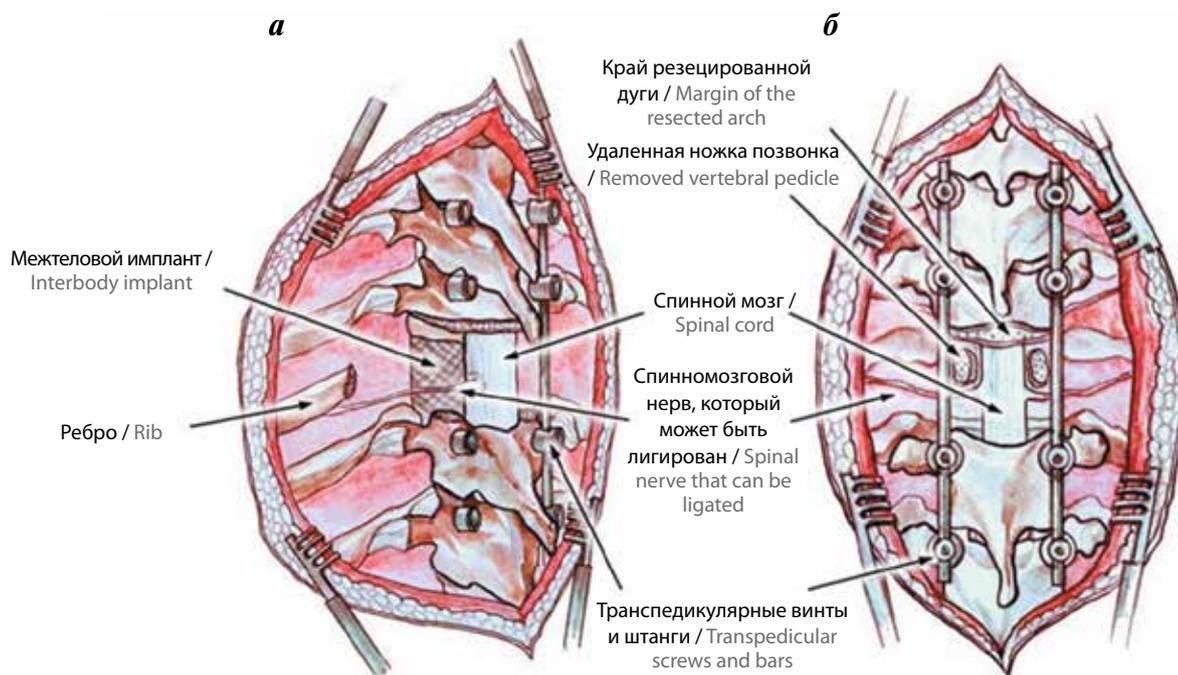


Рис. 1. Реконструктивно-восстановительные операции на позвоночнике: а – условно-радикальная операция; б – паллиативная декомпрессионная операция

Fig. 1. Reconstructive and reparative surgeries of the spinal column: а – conditionally radical surgery; б – palliative decompression

При изучении анамнестических данных в обеих группах пациентов было установлено, что нефрэктомия была произведена 87,0 % больных, синхронные метастазы (обнаруженные одновременно, ранее или менее чем через 6 мес после выявления ПКР) зарегистрированы у 66,0 % пациентов, метастазы (обнаруженные более чем через 6 мес после выявления ПКР) – у 34,0 %. Распределение больных по данным параметрам представлено в табл. 1.

Таргетную терапию проводили 26,0 % пациентов: в 1-й группе 7 (17,9 %) больных, во 2-й группе – 19 (31,5 %). Лучевую терапию получали 25 (25,0 %) пациентов: в 1-й группе – 9 (23,0 %) больных, во 2-й группе – 16 (26,3 %).

Солитарные метастазы ПКР в позвоночник регистрировались у 8 (8,0 %) пациентов, множественные

метастазы в кости – у 42 (42,0 %), сочетанные с поражением внутренних органов – у 50 (50,0 %), из них у 33 (33,0 %) больных встречалось метастатическое поражение легких, у 2 (2,0 %) пациентов – метастатическое поражение головного мозга и поражение печени. Распределение больных по этому параметру среди групп представлено в табл. 2.

С помощью метода Каплана–Майера была изучена медиана общей выживаемости в 1-й и 2-й группах пациентов, которая составила 30 и 25 мес соответственно. Примечательно, что средняя продолжительность жизни у больных 1-й группы составила 50,3 мес, у пациентов 2-й группы – 35,7 мес (рис. 2).

Медиана выживаемости без прогрессирования у больных 1-й группы составила 22 мес, у пациентов 2-й группы – 18 мес. При этом средняя продолжительность

Таблица 1. Анамнез пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в позвоночник

Table 1. Medical history of patients with renal cell carcinoma metastases in the spinal column

Анамнез Medical history	1-я группа (n = 39) 1 st group (n = 39)	2-я группа (n = 61) 2 nd group (n = 61)	Всего Total	p
Нефрэктомия, n (%) Nephrectomy, n (%)	36 (92,3)	51 (83,4)	87 (87,0)	0,71
Синхронные метастазы, n (%) Synchronous metastases, n (%)	28 (71,8)	38 (62,3)	66 (66,0)	0,66
Метастазы, n (%) Metachronous metastases, n (%)	11 (28,2)	23 (37,7)	34 (34,0)	0,48

Таблица 2. Характеристика пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в позвоночник

Table 2. Characteristic of patients with renal cell carcinoma metastases in the spinal column

Метастазы Metastases	1-я группа (n = 39) 1 st group (n = 39)	2-я группа (n = 61) 2 nd group (n = 61)	Всего Total	p
Солитарные Solitary	4 (10,3)	4 (6,6)	8 (8,0)	0,54
Множественные в кости Multiple in the bones	22 (56,4)	21 (32,4)	42 (4,2)	0,17
Сочетанные с метастазами во внутренних органах Combined with metastases in the internal organs	13 (33,3)	36 (59,0)	50 (50,0)	0,13

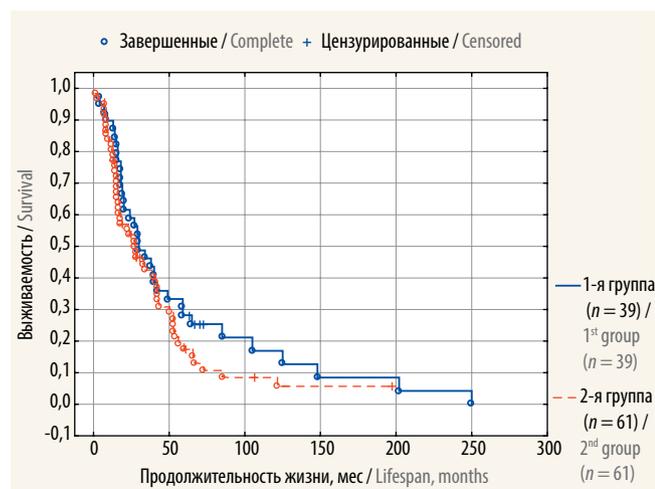


Рис. 2. Кривая общей выживаемости пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в позвоночник по Каплану–Майеру

Fig. 2. Kaplan–Meier overall survival curve for patients with renal cell carcinoma metastases in the spinal column

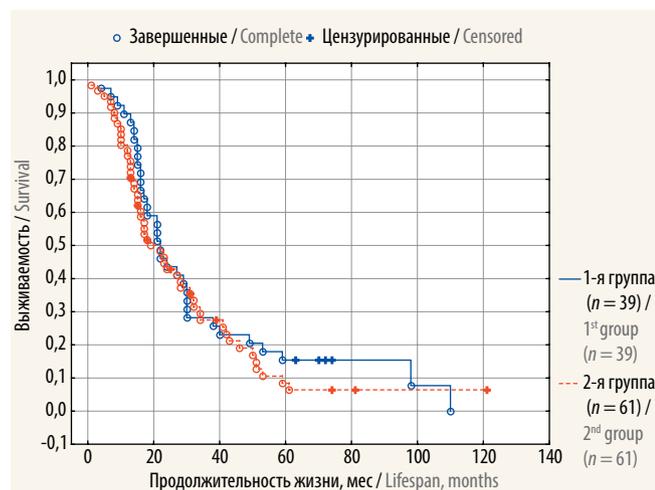


Рис. 3. Кривая выживаемости без прогрессирования пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в позвоночник по Каплану–Майеру

Fig. 3. Kaplan–Meier progression-free survival curve for patients with renal cell carcinoma metastases in the spinal column

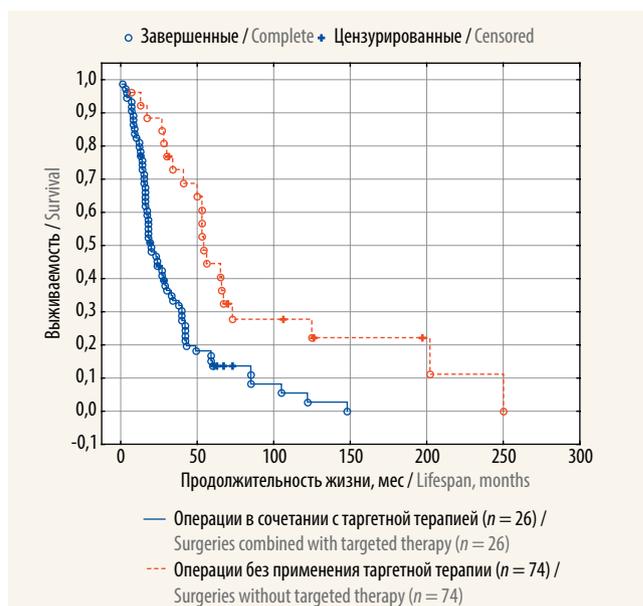


Рис. 4. Кривая выживаемости пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в позвоночник, получавших и не получавших таргетную терапию, по Каплану–Майеру

Fig. 4. Kaplan–Meier survival curve for patients with renal cell carcinoma metastases in the spinal column who received targeted therapy and patients who did not

жизни без прогрессирования у больных 1-й группы была 32,0 мес, у пациентов 2-й группы – 26,4 мес (рис. 3).

Медиана общей выживаемости и средняя продолжительность жизни больных, получавших таргетные препараты, составили 53,5 и 72,8 мес, пациентов, не получавших таргетное лечение, – 19,0 и 30,4 мес соответственно (рис. 4).

Таргетную терапию в 1-й линии получали 26 пациентов, во 2-й линии – 17 (65,4 % из получавших таргетные препараты), в 3-й линии – 10 (34,6 %), в 4-й линии – 2 (7,7 %), в 5-й и 6-й линиях – по 1 (3,8 %) больному. Распределение пациентов по принимаемым таргетным препаратам представлено в табл. 3.

Болевой синдром по визуально-аналоговой шкале регрессировал после операции с 7,1 (95 % ДИ

Таблица 3. Распределение пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в позвоночник в зависимости от линий таргетной терапии
Table 3. Distribution of patients with renal cell carcinoma metastases in the spinal column by the line of targeted therapy

Таргетный препарат Targeted drug	Число пациентов, n Number of patients, n					
	1-я линия 1 st line	2-я линия 2 nd line	3-я линия 3 rd line	4-я линия 4 th line	5-я линия 5 th line	6-я линия 6 th line
Бевацизумаб + интерферон альфа-2а Bevacizumab + interferon alfa-2a	3					
Сорафениб Sorafenib	8	6	1			
Сунитиниб Sunitinib	9	4	2		1	
Пазопаниб Pazopanib	4	3	3			1
Тивозаниб Tivozanib	1					
Темсиролимус Temsirolimus	1					
Эверолимус Everolimus		4	4	2		
Всего <i>Total</i>	26	17	10	2	1	1

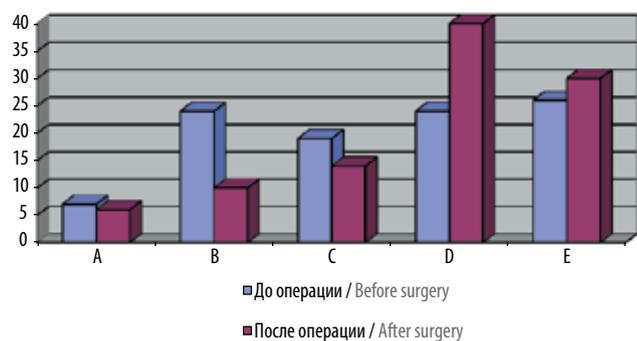


Рис. 5. Распределение пациентов по шкале Frankel до и после операции
Fig. 5. Patient distribution by the Frankel grade before and after surgery

6,7–7,4) до 2,6 (95 % ДИ 2,3–2,8) балла; различия были статистически значимыми (*t*-критерий Стьюдента, $p < 0,001$). Положительная динамика после оперативного лечения была отмечена по неврологической функции. Доля пациентов, которые не могли самостоятельно передвигаться (А, В, С по шкале Frankel), статистически значимо уменьшилась (χ^2 -критерий Пирсона 8,3; $p < 0,01$) по сравнению с больными, которые сохраняли способность передвигаться самостоятельно (D, E по шкале Frankel) (рис. 5, табл. 4).

Из представленных данных видно, что после проведения оперативного лечения в обеих группах

Таблица 4. Распределение пациентов по шкале Frankel до и после операции

Table 4. Patient distribution by the Frankel grade before and after surgery

Срок Date	Число пациентов, n Number of patients, n				
	A	B	C	D	E
До операции Before surgery	7	24	19	24	26
После операции After surgery	6	10	14	40	30

отмечалось уменьшение неврологического дефицита и болевого синдрома.

Обсуждение

Число метастазов и сроки их выявления достоверно не отличались в группах больных, которым были произведены условно-радикальные и паллиативные операции. Нефрэктомия в анамнезе выполнялась в этих группах с одинаковой частотой.

При наличии метастатического поражения позвоночника на фоне ПКР пациенты нуждаются в реконструктивно-восстановительных операциях, а иногда и в агрессивной тактике – комбинированном лечении:

хирургическом с применением паллиативной дистанционной лучевой и таргетной терапии. Операции на позвоночнике достоверно снижают интенсивность болевого синдрома и улучшают неврологическую функцию у данной категории пациентов.

В целом выполнение реконструктивно-восстановительных операций при опухолях позвоночника благоприятно сказывается на продолжительности жизни пациентов, что подтверждают данные рандомизированных контролируемых исследований, в частности работы R. Patchell и соавт. [12]. О влиянии хирургического лечения на метастазы ПКР было опубликовано несколько сообщений. В своей работе R.J. Jackson и соавт. сообщили о средней выживаемости 14,1 мес после различных декомпрессивных вмешательств [13]. V.C. Prabhu и соавт. показали, что у 37 % пациентов продолжительность жизни после операции составила в среднем 11,5 (8,7–21,4) мес. [14]. В работе N.A. Quraishi и соавт. средняя выживаемость была 12,3 мес [15]. В исследовании S. Kato и соавт. был проведен анализ результатов полной резекции метастазов

ПКР, при этом средняя выживаемость составила 72,0 мес [16]. По нашим данным, выживаемость больных, которым были произведены условно-радикальные операции, незначительно отличается от выживаемости пациентов, которым выполнены паллиативные операции. Соответственно, выбор оптимальной для выживаемости оперативной методики остается индивидуальным для каждого больного.

Заключение

По результатам нашего исследования видно, что выживаемость больных, получавших таргетную терапию, достоверно выше, чем у пациентов без нее. Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение таргетной терапии совместно с хирургическим лечением, а иногда и с дистанционной лучевой терапией, увеличивает выживаемость пациентов с метастазами рака почки в позвоночник. Однако этот вопрос остается достаточно спорным и до конца не изученным и противоречит данным немногочисленных исследований, представленных в мировой литературе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. State of oncological care in Russia in 2015. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.).]
- Perrin R.G., McBroom R.J. Spinal fixation after anterior decompression for symptomatic spinal metastasis. *Neurosurgery* 1998;22(2):324–7. PMID: 3352882.
- Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(1):16–24. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.2574. PMID: 16330672.
- Kume H., Kakutani S., Yamada Y. et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with bone metastasis: who are the long-term survivors? *J Urol* 2011;185(5):1611–4. DOI: 10.1016/j.juro.2010.12.037. PMID: 21419440.
- Jung S.T., Ghert M.A., Harrelson J.M., Scully S.P. Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(409):223–31. DOI: 10.1097/01.blo.0000059580.08469.3e. PMID: 12671506.
- Fürstberg C.H., Wiedenhöfer B., Gerner H.J., Putz C. The effect of early surgical treatment on recovery in patients with metastatic compression of the spinal cord. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91(2):240–4. DOI: 10.1302/0301-620X.91B2.20894. PMID: 19190061.
- Kim H.J., Buchowski J.M., Moussalem C.D., Rose P.S. Modern techniques in the treatment of patients with metastatic spine disease. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(10):943–51. DOI: 10.2106/JBJS.L00192. PMID: 22617926.
- Sciubba D.M., Gokaslan Z.L. Are patients satisfied after surgery for metastatic spine disease? *Spine J* 2010;10(1):63–5. DOI: 10.1016/j.spinee.2009.10.004. PMID: 19926344.
- Tomita K., Kawahara N., Baba H. et al. Total en bloc spondylectomy for solitary spinal metastases. *Int Orthop* 1994;18(5):291–8. PMID: 7852009.
- Liu J.K., Apfelbaum R.I., Chiles B.W. 3rd, Schmidt M.H. Cervical spinal metastasis: anterior reconstruction and stabilization techniques after tumor resection. *Neurosurg Focus* 2003;15(5):1–7. PMID: 15323459.
- Boriani S., Biagini R., de Lure F. et al. Lumbar vertebrectomy for the treatment of bone tumors: surgical technique. *Chir Organi Mov* 1994;79:163–74.
- Patchell R. A randomized trial of direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastases. *Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*, 2003. Pp. 112.
- Jackson R.J., Loh S.C., Gokaslan Z.L. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg* 2001;94(1):18–24. PMID: 11147860.
- Prabhu V.C., Bilsky M.H., Jambhekar K. et al. Results of preoperative embolization for metastatic spinal neoplasms. *J Neurosurg* 2003;98(2):156–64. PMID: 12650400.
- Quraishi N.A., Purushothamdas S., Manoharan S.R. et al. Outcome of embolised vascular metastatic renal cell tumours causing spinal cord compression. *Eur Spine J* 2013;22(1):27–32. DOI: 10.1007/s00586-012-2648-6. PMID: 23328874.
- Kato S., Murakami H., Demura S. et al. Spinal metastasectomy of renal cell carcinoma: a 16-year single center experience with a mini-mum 3-year follow-up. *J Surg Oncol* 2016;113(5):587–92. DOI: 10.1002/jso.24186. PMID: 26846902.