

*На правах рукописи*

**БУХАРОВ АРТЕМ ВИКТОРОВИЧ**

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ВЫБОР ТАКТИКИ  
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, профессор Каприн А.Д.).

**Научный консультант:**

академик РАН, профессор Алиев Мамед Багир Джавад оглы

**Официальные оппоненты:**

**Мусаев Эльмар Расимович** - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра, врач-онколог Московского городского научно-практического центра опухолей костей, мягких тканей и кожи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы";

**Пташников Дмитрий Александрович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением нейроортопедии с костной онкологией Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Махсон Анатолий Нахимович** - доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог Клинической больницы МЕДСИ в Боткинском проезде.

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.036.01 (Д 208.047.02), созданный на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3) и на сайте <http://nmicr.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор биологических наук

Елена Романовна Немцова

### **Актуальность**

В настоящее время, в современной онкологической клинике четко прослеживается тенденция, когда результаты лечения больных со злокачественными опухолями зависят не только от успешного лечения первичного очага злокачественной опухоли, но и от эффективной борьбы с отдаленными метастазами. Одной из наиболее частых зон метастазирования при многих злокачественных опухолях (рак молочной, щитовидной, предстательной желез, рак легкого и т.д.), являются кости. Метастазы в скелет по данным статистики выявляются более чем у 1500000 больных и занимают третье место по частоте встречаемости после метастатического поражения легких и печени [Каприн А.Д., 2019г.; Алиев М.Д. 2017г.].

Характер нарушения костной ткани, вследствие опухолевого поражения, обуславливает возникновение осложнений. Примерно у трети больных с метастазами в кости литического или смешанного типа появляются такие осложнения, как гиперкальциемия, патологические переломы костей (компрессионные переломы позвонков, протрузионные переломы костей таза, патологические переломы длинных костей) [Ashford RU, 2012г.; Clezardin P., 2020г.]. Так, метастатическое поражение позвоночника, зачастую сопровождается патологическим переломом с компрессией спинного мозга, нарушением функции внутренних органов и конечностей, что в итоге приводит к появлению нарушений в соматическом статусе, трудностям в проведении дополнительного и специального лечения, реабилитации и ухода за больным, резкому ухудшению качества жизни пациентов, а присоединение вторичных инфекций и развитие полиорганной недостаточности ведет к фатальным последствиям [Challapalli A., 2020г.].

Хирургические вмешательства, выполняемые больным с метастатическим поражением костей, могут носить радикальный характер - при солитарном поражении скелета и паллиативный - при множественных метастазах. Большинство авторов показали эффективность радикального хирургического лечения у пациентов с солитарным метастатическим поражением рака почки,

которое достоверно улучшает общую выживаемость, а паллиативные операции, в свою очередь позволяют, улучшить качество жизни у 60-95% больных. Однако выбор тактики лечения больных с метастазами в кости должен быть основан не только на степени распространённости онкологического заболевания и остается актуальным вопросом, который требует дополнительного поиска и создания единого алгоритма определения тактики хирургического лечения [Otsuka K. 2020г.].

В настоящее время, хирургический арсенал при лечении больных с метастазами в кости достаточно велик и включает такие оперативные вмешательства как: различные виды остеосинтеза (интрамедуллярный, накостный, чрескостный и внеочаговый), эндопротезирование, кюретаж опухоли с пластикой, остеосинтез с использованием костного цемента, аппараты наружной фиксации и другие методы онкоортопедической хирургии [Guzik G., 2018г.; Fornetti J. 2018г.]. Основными и наиболее часто применяемыми методиками в лечении метастазов в длинные кости являются - эндопротезирование и интрамедуллярный остеосинтез. При метастазах в позвоночник выполняют декомпрессивно-стабилизирующие операции, вертебропластику и корпор- или вертебрэктомии с эндопротезированием. При поражении различных отделов скелета адекватное онкоортопедическое пособие позволяет улучшить качество жизни больного и проводить впоследствии специализированную терапию (химиотерапия, таргетная терапия, лучевая терапия и т.д.) в комфортных для пациента условиях [Kirkinis MN., 2017г.].

Основную роль в формировании терапевтической концепции онкологического пациента с метастатическим поражением костей и определения объема хирургического лечения костных метастазов, в том числе, осложненных патологическим переломом - играет прогноз продолжительности жизни больного. Необходимо избегать обширных оперативных вмешательств при низкой ожидаемой продолжительности жизни пациента. В настоящее время определено достаточно много факторов, связанных с неблагоприятным онкологическим прогнозом. К ним относятся: агрессивный рост первичной опухоли,

множественность поражения костей и висцеральных органов, короткий временной интервал между проведением специального лечения и появлением метастазов, отсутствие ответа на проводимое лекарственное (химиотерапия, таргетная терапия, гормонотерапия) лечение, большие размеры метастатической опухоли и неудовлетворительное состояние пациента [Katagiri H., 2015г.; Кулага А.В. 2019г.; Борзов К.А., 2019г.].

Изучение прогноза онкологического заболевания позволяет улучшить результаты лечения и избежать тактических ошибок у больных с метастазами в позвоночник, кости таза, грудную стенку и длинные кости за счет индивидуализированного выбора тактики и объема хирургического лечения. Дальнейшие научные исследования, позволяющие выявлять новые факторы, влияющие на онкологический прогноз пациентов с метастатическим поражением костей, приведут к оптимизации методик хирургического лечения пациентов онкоортопедического профиля и разработке алгоритма выбора объема хирургических вмешательств.

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время в литературе имеется достаточно много шкал, математических моделей и номограмм, направленных на облегчение выбора методы хирургического вмешательства при опухолевом поражении костей. Они делятся на: прогностические и алгоритмические.

Онкоортопедические прогностические шкалы (шкалы EESG, Tomita K, Tokuhashi, Bauer, Katagiri и т.д.) основаны на предполагаемом прогнозе жизни пациента и дают понимание возможности и характера (паллиативный или радикальный) хирургического вмешательства. Однако не предполагают возможности выбора конкретного метода хирургического лечения (эндопротезирование или остеосинтез, вертебропластика или корпорэктомия и т.д.), поскольку не анализируют клинико-рентгенологическую картину метастатического поражения. Также существующие современные прогностические шкалы не учитывают неоднородность клинических групп

пациентов с метастатическим поражением костей и современные возросшие возможности лекарственного лечения и требуют обновления с целью повышения их точности.

Алгоритмические шкалы основаны на рентгенологических, клинических, механических данных (шкалы Mirels, Saranna, SINS и т.д.) и дают возможность выбора конкретного метода хирургического вмешательства, но не позволяют определиться с характером (паллиативный или радикальный объем) хирургического вмешательства.

Большинство алгоритмов, использующихся в настоящее время, не отражают современные возможности имплантологии и уровень хирургических навыков. Если в начале XXI века онкологического эндопротезирование являлось высокотехнологичным хирургическим вмешательством с высокими рисками хирургических осложнений, то в настоящее время хирургическая техника позволила добиться существенного снижения длительности операций, уровня кровопотери и, соответственно, риска осложнённого течения послеоперационного периода. В связи с этим алгоритмы хирургического лечения требуют существенного обновления.

Работа отдельно с прогностическими и алгоритмическими шкалами не может в настоящее удовлетворить потребности оперирующих хирургов-ортопедов. Как прогностические, так и алгоритмические шкалы требуют модернизации, исходя из возможностей современного лекарственного, хирургического и лучевого лечения онкологических пациентов. Применение доработанных шкал совместно в едином программном обеспечении, позволит получить рекомендации по выполнению конкретного метода хирургического пособия и существенно облегчить систему выбора тактики лечения и определить дальнейшую маршрутизацию больного с метастазами в кости, в случае его нахождения в непрофильном учреждении.

**Цель диссертационной работы:** улучшить результаты лечения больных с метастазами в кости за счет индивидуализированного выбора тактики и объема хирургического лечения с учетом новейших факторов влияющих на

онкологический прогноз пациентов и современных достижений медицинской науки

### **Задачи исследования:**

1. Изучить достижения и современный мировой опыт хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей и факторы, влияющие на онкологический прогноз
2. На собственном материале оценить влияние на онкологический прогноз пациентов с метастатическим поражением костей существующих и новых факторов в зависимости от различных нозологических форм опухолей
3. На основе существующих систем прогноза и анализа собственного материала разработать новую математическую шкалу прогнозирования выживаемости у пациентов с метастатическим поражением скелета в зависимости от нозологической формы опухоли
4. Модернизировать алгоритмы хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей с учетом современных возможностей онкоортопедического пособия.
5. Индивидуализировать выбор метода хирургического лечения путем создания программного обеспечения на основе онкологического прогноза и современных алгоритмов ортопедического пособия
6. Проанализировать тактические ошибки и хирургические осложнения в лечении больных с метастатическим поражением костей
7. Создание госпитального регистра пациентов с метастатическим поражением костей для оценки качества лечения

### **Новизна исследования**

- Разработана новая четырнадцатибальная математическая шкала прогнозирования выживаемости, основанная на существующих системах и анализе собственного материала у пациентов с метастатическим поражением скелета, которая позволила увеличить точность прогноза

- С учетом анализа результатов хирургического лечения большой когорты пациентов с различными локализациями метастатического поражения костей (позвоночника, кости таза, длинные кости, грудная стенка) модернизированы алгоритмы хирургического лечения в зависимости от клинико-anamнестических данных, локализации опухоли и предположительной выживаемости.
- Разработана программа на мобильных устройствах «Программное обеспечение для выработки тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей», которая облегчает использование системы выбора метода хирургического лечения и позволяет избежать ошибок при выборе тактики хирургического лечения
- Разработана база данных пациентов с метастатическим поражением костей, включающая все современные факторы прогноза ожидаемой продолжительности жизни и клинико-anamнестические показатели, позволяющая вести анализ данной группы больных и использовать ее в качестве госпитального регистра пациентов с метастатическим поражением костей для оценки качества лечения.

### **Практическая значимость**

- Модернизация современных шкал прогноза у пациентов с метастатическим поражением костей за счет введения новых факторов, влияющих на продолжительность жизни, позволяет увеличить их прогностическую значимость и, соответственно, упрощает выбор метода хирургического лечения.
- Применение разработанной базы данных «Клинические результаты пациентов с метастатическим поражением костей хирургического профиля», которая обладает уникальным набором значимых с точки зрения научного анализа медицинских данных, позволит вести поиск новых прогностических и клинических факторов влияющих на объем хирургического лечения больных с метастазами в скелет.



- Совместное использование алгоритмической системы и математической шкалы прогноза у пациентов с метастатическим поражением костей позволяет получить рекомендации по выполнению конкретного метода хирургического лечения.
- Внедрение в клиническую практику программы на мобильных устройствах «Программное обеспечение для выработки тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей» облегчает использование системы выбора метода хирургического лечения и оптимизирует маршрутизацию пациентов.

### **Личный вклад**

Автор самостоятельно провел тщательный анализ научной литературы, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Автор самостоятельно разработал дизайн и программу исследования, принимал участие в обследовании и хирургическом лечении 715 пациентов с метастатическим поражением костей, включенных в исследование, осуществлял динамическое наблюдение за больными, сбор и статистический анализ архивных данных. Диссертантом лично были сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

### **Соответствие паспорту специальности**

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. - онкология, лучевая терапия («Медицинские науки») и области исследования п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии».

### **Основные положения выносимые на защиту.**

Результаты хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей показали высокую эффективность онкоортопедического пособия в лечении пациентов с осложненным течением метастатического

процесса в костях. Полное исчезновение или существенное уменьшение болевого синдрома по шкалам Watkins и VAS отмечено у 629 (88%) больных. Улучшение качества жизни по шкале Карновски и ECOG было выявлено у 633 (88,5%) больных.

Применение современных достижений хирургии и имплантологии в хирургическом лечении пациентов с метастатическим поражением костей позволяет добиться хороших функциональных результатов у большинства больных (72-83%), активизировать пациентов в кратчайшие сроки после операции и оптимизировать комбинированный план лечения, ускоряя начало проведения специального лечения.

Увеличение объема хирургического пособия при метастатическом поражении костей необходимо соотносить с ожидаемой продолжительностью жизни и рисками увеличения количества осложнений, а также более длительным реабилитационным периодом.

Включение дополнительных факторов прогноза позволяет увеличить прогностическую ценность современных шкал с 70 до 91%.

Использование модернизированных алгоритмов хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей различных локализаций совместно с новой четырнадцатибальной математической шкалой прогнозирования выживаемости позволило разработать программу на мобильных устройствах «Программное обеспечение для выработки тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей», которая существенно облегчает использование системы выбора метода хирургического лечения, обладая высокой корректностью работы (90%).

### **Методология и методы исследования.**

В ходе диссертационного исследования проведен анализ хирургического лечения 715 пациентов с осложненным течением метастатического поражения костей скелета различной локализации. Все эти пациенты получали хирургическое лечение в период с 2006 по 2020г. в отделении онкологической ортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России. Все полученные количественные и качественные показатели были подвергнуты статистическому анализу с использованием систем статистической обработки StatSoft STATISTICA 10. Анализ выживания проведен с помощью метода Каплана-Майера. Кривые выживаемости сравнивали с использованием log-rank критерия. Для определения независимых прогностических факторов (многофакторный анализ) была применена регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Результаты многофакторного анализа были выражены в виде отношения рисков с 95% доверительными интервалами.

Все клинические, лабораторные, рентгенологические и статистические показатели, а также результаты лечения больных были изучены и оценены диссертантом, принимавшим непосредственное участие в лечении и обследовании большей части пациентов, включенных в исследование.

#### **Степень достоверности и апробация результатов.**

Представленные в работе теоретические положения, выводы, методические подходы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе основаны на глубокой и тщательной проработке значительного ретроспективного и проспективного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам, подтверждаются проведенным на современном уровне исследованием. Представленный объем материала (715 пациентов) и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования и сформулированных выводов.

Основные результаты исследования обсуждены на XII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н., посвященный 25-летию АДИОР 2021г., на Третьем и Четвертом международном форуме онкологии и радиологии 2020-21г.г. и на конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход к лечению метастазов в кости» 20-21 мая 2021г. г. Москва. Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в

деятельность специалистов клиник онкологической ортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и отделения комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 15.07.2021 года на совместной научной конференции МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с участием отделов хирургического лечения опухолей центральной нервной и костно-мышечной систем, торако-абдоминальной онкохирургии, лучевой терапии, отделений реконструктивной хирургии и онкологии опухолей молочной железы и кожи, микрохирургии, химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей.

По теме диссертации опубликовано 43 печатные работы в рецензируемых научных журналах, входящих в список рекомендованных ВАК РФ для научных публикаций и 6 новых технологий. В ходе проводимого исследования автором было получено 4 патента на изобретения и два свидетельства о регистрации базы данных и программы для ЭВМ.

### **Объем и структура работы**

Диссертация написана в формате монографии, изложена на 355 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и списка литературы. Использовано 82 таблицы, 77 рисунков и 330 ссылок на литературные источники, из них – 36 отечественных и 294 зарубежных.

### **Материалы и методы исследования**

Настоящее диссертационное исследование основано на анализе результатов диагностики и хирургического лечения 715 пациентов с осложненным течением метастатического поражения костей, находившихся в отделении онкоортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена за период с 2006 по 2020г.

В исследование включены пациенты, получившие хирургическое лечение по поводу метастатического поражения костей осложненного патологическим

переломом или угрозой его возникновения, компрессией спинного мозга и/или выраженным болевым синдромом, обусловленным опухолевыми изменениями в скелете. Всего выполнено 780 хирургических вмешательств.

Мужчин было 230 (32%), женщин – 485 (68%). Средний возраст больных составил 57 лет (от 25 до 73 лет).

В таблице № 1 представлено распределение пациентов в зависимости от морфологической структуры первичной опухоли.

**Таблица № 1**

**Морфологическое строение опухоли.**

<b>Морфологическое строение метастаза</b>	<b>Число пациентов (Абс. и в %)</b>
Метастаз рака молочной железы	307 (43%)
Метастаз рака почки	85 (12%)
Метастаз рака легкого	40 (6%)
Метастаз рака предстательной железы	31 (4%)
Метастаз рака щитовидной железы	31(4%)
Лимфопролиферативные заболевания с поражением костей (лимфома, лимфогранулематоз, миелома)	30 (4%)
Метастаз колоректального рака	27 (3,5%)
Метастаз рака пищевода и желудка	21(3%)
Метастаз рака области головы и шеи	20(3%)
Метастаз сарком м/т. или костей	18 (2,5%)
Метастаз меланомы кожи	18 (2,5%)
Метастаз рака мочевого пузыря	18 (2,5%)
Метастаз гепатоцеллюлярного рака, рака желчного	13(2%)

пузыря	
Метастаз рака шейки матки	8(1%)
Метастаз рака эндометрия	8(1%)
Метастаз рака яичников	8(1%)
Метастаз без ПВО и другие	32 (5%)
<b>Всего</b>	<b>715 (100%)</b>

Тактика хирургического лечения выработывалась на общедисциплинарном консилиуме с участием онкоортопеда, химиотерапевта и радиолога исходя из ожидаемой продолжительности жизни больного и распространенности опухолевого процесса. Для определения предполагаемой продолжительности жизни нами использовались шкалы прогноза (Tomita K, Tokuhashi, Bauer, Katagiri, шкалы Восточно-Европейской саркомной группы).

В таблице №2 приведено распределение пациентов в зависимости от локализации и объема хирургического лечения.

**Таблица №2**

**Распределение пациентов в зависимости от локализации и объема хирургических вмешательств.**

<b>Локализация</b>	<b>Объем операции</b>	<b>Количество больных</b>
Позвоночник	Корпорэктомия	17 (2,5%)
	Вертебрэктомия	
	Декомпрессивно-стабилизирующие	162 (23%)
	Малоинвазивные	168 (23%)
Длинные кости	Эндопротезирование	182 (26%)
	Остеосинтез	65 (9%)
Кости таза	Резекции	21 (3%)
	Малоинвазивные	60 (8%)
Грудная стенка	Резекции	40 (5,5%)

<b>Всего</b>		<b>715 (100%)</b>
--------------	--	-------------------

Всего 715 больным выполнено 780 хирургических вмешательств по поводу метастатического поражения костей, так как 65 пациентам выполнялись неоднократные хирургические вмешательства на различных отделах пораженного скелета.

### **Результаты хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей**

Основной целью хирургического лечения пациентов с метастазами в кости является улучшение качества их жизни путем уменьшения болевого синдрома, стабилизация пораженного костного сегмента и облегчение врачебной и сестринской помощи. Только в случае с солитарным метастатическим поражением хирургическое вмешательство было направлено не только на вышеперечисленные паллиативные цели, но и на радикальную ликвидацию опухолевого очага в надежде на продление жизни больного.

По шкале Watkins снизили дозу или полностью отказались от приема обезболивающих препаратов после хирургического вмешательства по поводу метастатического поражения костей 620 (87%) пациентов. У 95 (13%) больных операция не позволила уменьшить прием анальгетиков. Причем 33 (5%) пациента из них до онкоортопедического пособия обезболивающие препараты не принимали.

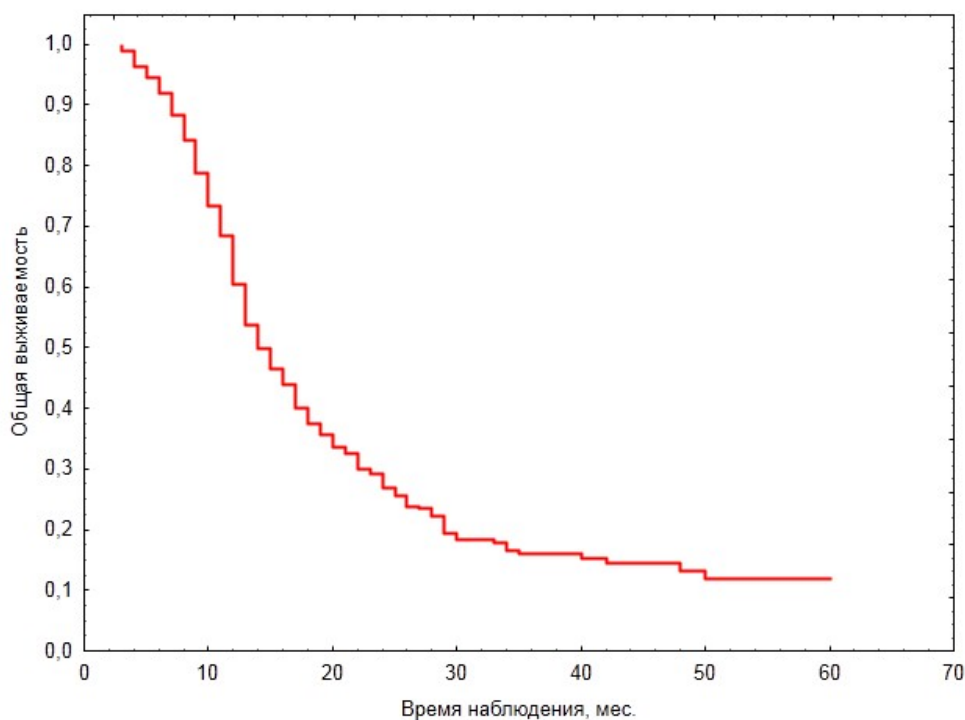
Полное исчезновение или существенное уменьшение болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале после хирургического лечения метастатического поражения костей отмечено у 629 (88%) больных. Интенсивность болей не изменилась у 86 (12%) пациентов. При этом у 25 (3,5%) пациентов до операции болевого синдрома не было.

Улучшение качества жизни по шкале Karnofski и ECOG после операции было отмечено у 633 (88,5%) больных, а у 82 (11,5%) пациентов качество жизни не изменилось. Причем у 44 (6%) больных качество жизни до операции существенно не страдало и было в пределах 90-100%.

Послеоперационные осложнения были выявлены у 36 (5%) больных. Из них большинство инфекционного характера 21 (3%). Тактические ошибки в выборе метода хирургического лечения выявлены у 49 (7%) пациентов.

При анализе всей группы пациентов (715 больных) медиана выживаемости после онкоортопедического пособия по поводу метастатического поражения костей составила 14 мес. и представлена на рисунке № 1

**Рисунок № 1. Диаграмма выживаемости пациентов после хирургического лечения по поводу метастатического поражения костей.**



Общая однолетняя выживаемость составила 52%, 2-летняя 29%, 3-летняя – 17%, а 5-летняя – 12% пациентов соответственно.

### **Анализ прогностических факторов**

Для выработки тактики лечения пациентов с метастатическим поражением костей необходимо знать предполагаемую продолжительность их жизни. Нами было исследовано четырнадцать потенциально значимых прогностических факторов, в том числе: индекс массы тела, пол, индекс коморбидности Чарлсона, гистологическая структура опухоли, общее состояние пациента, количество висцеральных метастазов и в костной системе, безметастатический промежуток, лабораторные показатели, наличие химиотерапии в анамнезе, степень болевого



синдрома, наличие патологического перелома и степень неврологического дефицита.

Проанализирована медиана выживаемости пациентов в зависимости от различных факторов прогноза, рассчитанной с использованием метода Каплана–Мейера. Выявлено отрицательное влияние на выживаемость таких факторов как: гистологическая структура опухоли (в группах умеренного и быстрого темпа роста), индекс массы тела ниже 16 и более 30, качество жизни по ECOG PS от 3 до 4, отклонение от нормы лабораторных показателей, индекс коморбидности Чарлсона более 8, одновременное выявление первичной опухоли с метастазами, множественное метастатическое поражение костей и висцеральных органов и химиотерапия в анамнезе. Нами проведен многомерный анализ прогностических факторов.

**Таблица № 3. Многомерный анализ прогностических факторов**

Факторы прогноза	Коэффициент риска	(95% доверительный интервал)		P-значение
Пол (женский: 0, мужской: 1)	1.13	0.96	1.34	0.113
Индекс коморбидности Чарлсона (до 8: 0; от 8 до 9)	2,1	1,8	2,41	<0.001
Индекс коморбидности Чарлсона (до 8: 0; более 10)	3.07	2.34	4.11	<0.001
Индекс массы тела (от 16 до 30 – 0; ниже 16 и выше 30 – 1)	2.02	1,79	2,39	<0.001
ECOG PS (PS 0–2: 0; PS 3–4: 1)	2.22	1.79	2.69	<0.001

Факторы прогноза	Коэффициент риска	(95% доверительный интервал)		P-значение
Неврологический дефицит (Frankel D, E: 0; Frankel A–C: 1)	0.76	0.51	1.13	0.173
Лабораторные показатели				
Норма				
Отклонения от нормы	1.91	1.61	2.41	<0.001
Критические	2.91	2.25	3.72	<0.001
Гистологическая структура опухоли				
Медленный рост (гормонозависимый рак молочной железы и предстательной железы, рак щитовидной железы, множественная миелома и злокачественная лимфома)				
Умеренный рост (рак легких чувствительный к таргетным препаратам, гормонорезистентный рак молочной железы и предстательной железы, почечно-клеточный рак, рак эндометрия и яичников, саркома)	2.57	1.89	3.49	<0.001
Быстрый рост (рак легких не	5.11	3.78	6.81	<0.001

Факторы прогноза	Коэффициент риска	(95% доверительный интервал)		P- значение
чувствительный к таргетным препаратам, колоректальный рак, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак области головы и шеи, рак пищевода, рак мочевого пузыря и мочеточников, меланома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак желчного пузыря, рак шейки матки и рак без первичного очага)				
Время появления метастазов (после первичной опухоли – 0; вместе с первичной опухолью – 1)	1.56	1.27	1.89	<0.001
Висцеральные метастазы				
нет				
Единичные висцеральные или метастазы в головной мозг	1.91	1.44	2.45	<0.001
Множественные метастазы	3.1	2.31	4.06	<0.001
Химиотерапия в анамнезе (нет – 0; да – 1)	1.41	1.19	1.71	<0.001
Метастазы в кости (солитарный – 0; множественные метастазы в кости –	2.24	1.85	2.69	<0.001

Факторы прогноза	Коэффициент риска	(95% доверительный интервал)		P-значение
1.)				
Патологический перелом (нет – 0; да – 1)	0.98	0.83	1.17	0.839

Самые высокие коэффициенты влияния на выживаемость были выявлены у групп пациентов с быстрым (5,11) и умеренным (2,57) ростом опухоли. Таким образом, пациенты с быстрыми и умеренными темпами роста опухоли имели в 5,11 и 2,57 раза больше шансов умереть, чем пациенты с медленными темпами роста опухоли.

Коэффициент риска для единичных висцеральных метастазов и метастазов в головной мозг составил 1,91, для множественных висцеральных метастазов - 3,1, для множественных метастазов в кости – 2,24, для группы пациентов с одномоментным появлением метастазов с первичной опухолью – 1,56, при наличии химиотерапии в анамнезе – 1,41, для лабораторных показателей с отклонением от нормы 1,91, а для критических – 2,91 соответственно. Коэффициенты риска при показателях по шкале ECOG 3 или 4 – 2,22.

### **Бальная оценка факторов прогноза**

Нами предусмотрена бальная оценка факторов прогноза для формирования шкалы прогноза выживаемости пациентов с метастатическим поражением костей. Оценка для каждого значимого прогностического фактора была получена из соответствующих оценочных коэффициентов регрессии (натуральный логарифм отношения рисков). Соответствующие расчетные коэффициенты регрессии умножались на 2 и округлялись до ближайшего целого числа. Это сделало расчет прогностической оценки максимально простым, выделив один балл для факторов с наименьшими коэффициентами регрессии.

**Таблица № 4. Балльная оценка факторов прогноза выживаемости пациентов с метастатическим поражением костей.**

Прогностические факторы		Коэффициент регрессии	Баллы
Морфологическая структура опухоли			
Медленный рост	Множественная миелома и злокачественная лимфома, гормонозависимый рак молочной железы и предстательной железы, рак щитовидной железы		0
Умеренные темпы роста	Почечно-клеточный рак, рак эндометрия и яичников, рак легких чувствительный к таргетным препаратам, гормонорезистентный рак молочной железы и предстательной железы, саркома	0.98	2
Быстрый рост	Колоректальный рак, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак области головы и шеи, рак пищевода, меланома, рак мочевого пузыря и мочеточников, гепатоцеллюлярная карцинома, рак желчного пузыря, рак шейки матки, рак	1.69	3

	легких не чувствительный к таргетным препаратам, и рак без первичного очага		
Висцеральные метастазы	Единичные висцеральные или метастазы в головной мозг	0.67	1
	Множественные метастазы	1.09	2
Индекс коморбидности Чарлсона	8-9	0,76	1
	10-18	1,11	2
Время появления метастазов	Появление метастазов одновременно с первичной опухолью	0,51	1
Индекс массы тела	Менее 16 или более 30	0,59	1
Лабораторные показатели	Отклонения от нормы	0.65	1
	Критические	1.12	2
ECOG	3 или 4	0.72	1
Химиотерапия ранее		0.41	1
Множественные метастазы в кости		0.47	1
Всего			14

Прогностический балл был рассчитан путем сложения всех баллов по отдельным факторам. Каждый пациент был оценен от 0 до 14 баллов, разделен на 15 групп в соответствии с прогностическим баллом, и были рассчитаны показатели выживаемости для каждой группы. Показатели выживаемости

Каплана–Мейера для различных прогностических баллов ясно показали, что чем выше был прогностический балл, тем ниже становилась выживаемость.

Например, пациент с метастазами в кости гормонрезистентного рака предстательной железы (2 балла), с единичными висцеральными метастазами (1 балл) и повышенный ЛДГ до 315 ед/л (1 балл), с качеством жизни по ECOG - 3 (1 балл), индексом коморбидности по Чарлсону – 9 (1 балл) и множественными костными метастазами (1 балл) после химиотерапии (1 балл) имел бы общий балл в восемь баллов ( $2 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 = 8$ ). Этот показатель был связан с 1-летней выживаемостью 10%.

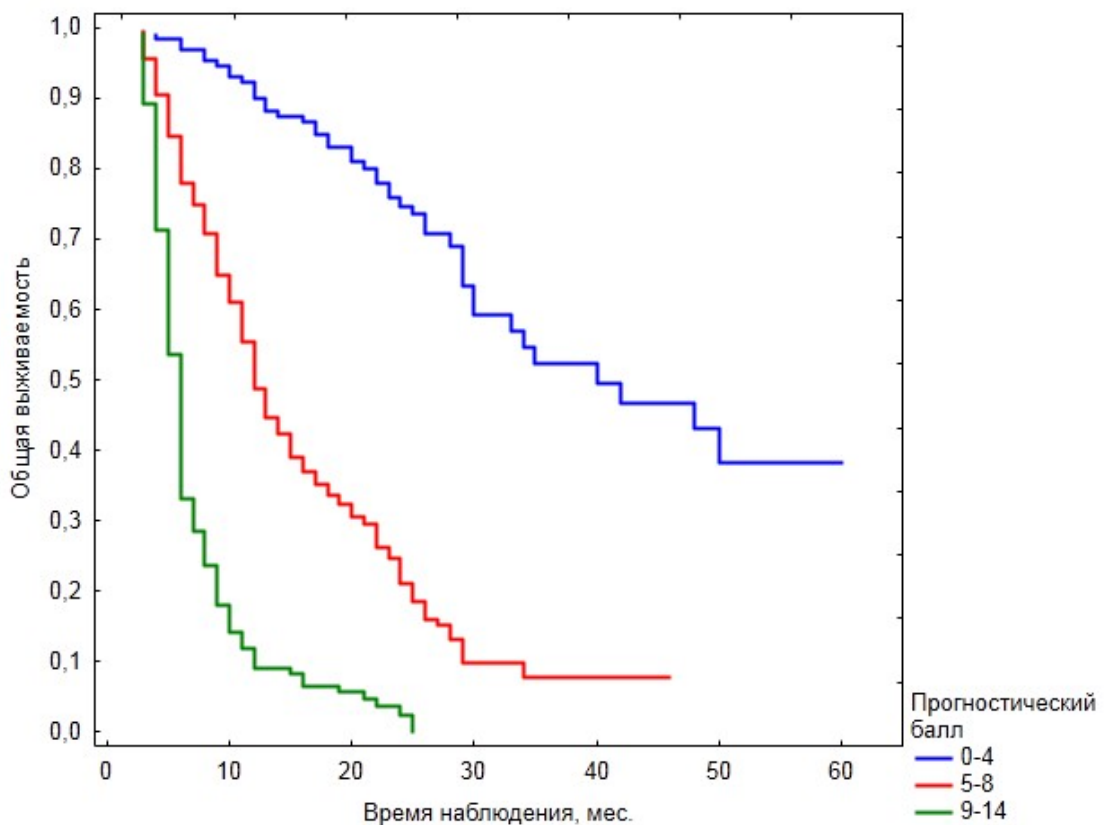
Отталкиваясь от выживаемости в 12 месяцев, можно выделить следующие три группы: количество баллов  $\leq 4$  соответствует 12 месячной выживаемости  $> 80\%$  (группа низкого риска: 19% от общей популяции); количество баллов от 5 до 8 4 соответствует 12 месячной выживаемости 32-78% (группа среднего риска: 59% от общей популяции) и количество баллов от 9 до 14 соответствует 12 месячной выживаемости  $\leq 10\%$  (группа высокого риска: 23,5% от общей популяции). Показатели выживаемости для этих трех групп были статистически значимо различны (log-rank test,  $P < 0,0001$ ).

**Таблица № 5. Прогностический балл и выживаемость через 6, 12 и 24 месяца после обнаружения костных метастазов**

Прогностический балл	Выживаемость (95% доверительный интервал)		
	6 месяцев	12 месяцев	24 месяцев
0–4	97% (94,06–100)	90% (84,7–95,3)	75% (66,96–83,04)
5–8	78% (73,88–82,12)	49% (43,9–54,1)	21% (15,1–26,1)

Прогностический балл	Выживаемость (95% доверительный интервал)		
	6 месяцев	12 месяцев	24 месяцев
9–14	33% (25,55–40,45)	9% (4,3–13,7)	2% (0–4,9)

**Рисунок № 2. Кривые выживаемости Каплана–Мейера для трех прогностических групп**



Показатели выживаемости пациентов с прогностическими баллами 0-4 (группа низкого риска), 5-8 (группа среднего риска) и 9-10 (группа высокого риска) существенно различаются.

Таким образом, нами обновлена балльная система оценки прогноза жизни пациентов с метастатическим поражением костей в зависимости от девяти независимых прогностических факторов. При этом благоприятный прогноз



(предполагаемая продолжительность жизни более 1 года) соответствует от 0 до 4 баллов, умеренный прогноз (предполагаемая продолжительность жизни от 6 месяцев до 1 года) соответствует количеству баллов от 5 до 8 и неблагоприятный прогноз (предполагаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев) соответствует количеству баллов от 9 до 14.

Предложенная нами таблица бальной оценки прогноза отличается от существующих (Stein J. Janssen, Katagiri, и т.д.) увеличенным количеством оцениваемых факторов прогноза, что в свою очередь привело к увеличению чувствительности на 20%, и специфичности на 23% новой шкалы и повысило точность выбора тактики хирургического лечения пациентов с метастазами в кости на 21%.

Для выявления достоверности определения онкологического прогноза пациентов с метастатическим поражением костей разработанной нами шкалой, произведено сравнение ожидаемой и фактической продолжительности жизни с определением точности данных шкал на нашем накопленном материале.

**Таблица № 6 Результаты определения продолжительности жизни**

Шкала	Прогноз	Фактическая продолжительность жизни	Чувствительность	Специфичность	Точность
	до 6 мес.	6	90,3%	93,3%	90,5%
	6 – 12 мес.	11	92%	91,1%	91,7%
	более 12 мес.	24	91,1%	91%	91%

На нашем материале из 715 больных показана высокая эффективность (точность от 90,5 до 91,7%) разработанной шкалы в определении ожидаемой продолжительности жизни.

На основании проанализированной литературы и нашей исследовательской работы мы разработали базу данных пациентов с метастатическим поражением костей, включающую все современные факторы прогноза и позволяющую вести анализ данной группы больных и использовать ее в качестве госпитального регистра пациентов с метастатическим поражением костей для оценки качества лечения. Нами получено свидетельство о регистрации базы данных № 202162387 «Клинические результаты пациентов с метастатическим поражением костей хирургического профиля».

#### **Алгоритмы хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей**

На основании анализа мировой литературы и наших результатов хирургического лечения 715 пациентов с метастатическим поражением костей нами разработаны алгоритмы хирургического лечения данной категории больных. Важное значение имеет локализация метастатического поражения в связи с существенной разницей в ее функциональной значимости, объемах возможного онкоортопедического вмешательства и методах реконструктивно-пластического компонента. Определены четыре наиболее часто встречающиеся локализации: позвоночник, длинные кости, кости таза и грудная стенка.

Рисунок № 3.

**Алгоритм хирургического лечения пациентов с множественным метастатическим поражением длинных костей.**

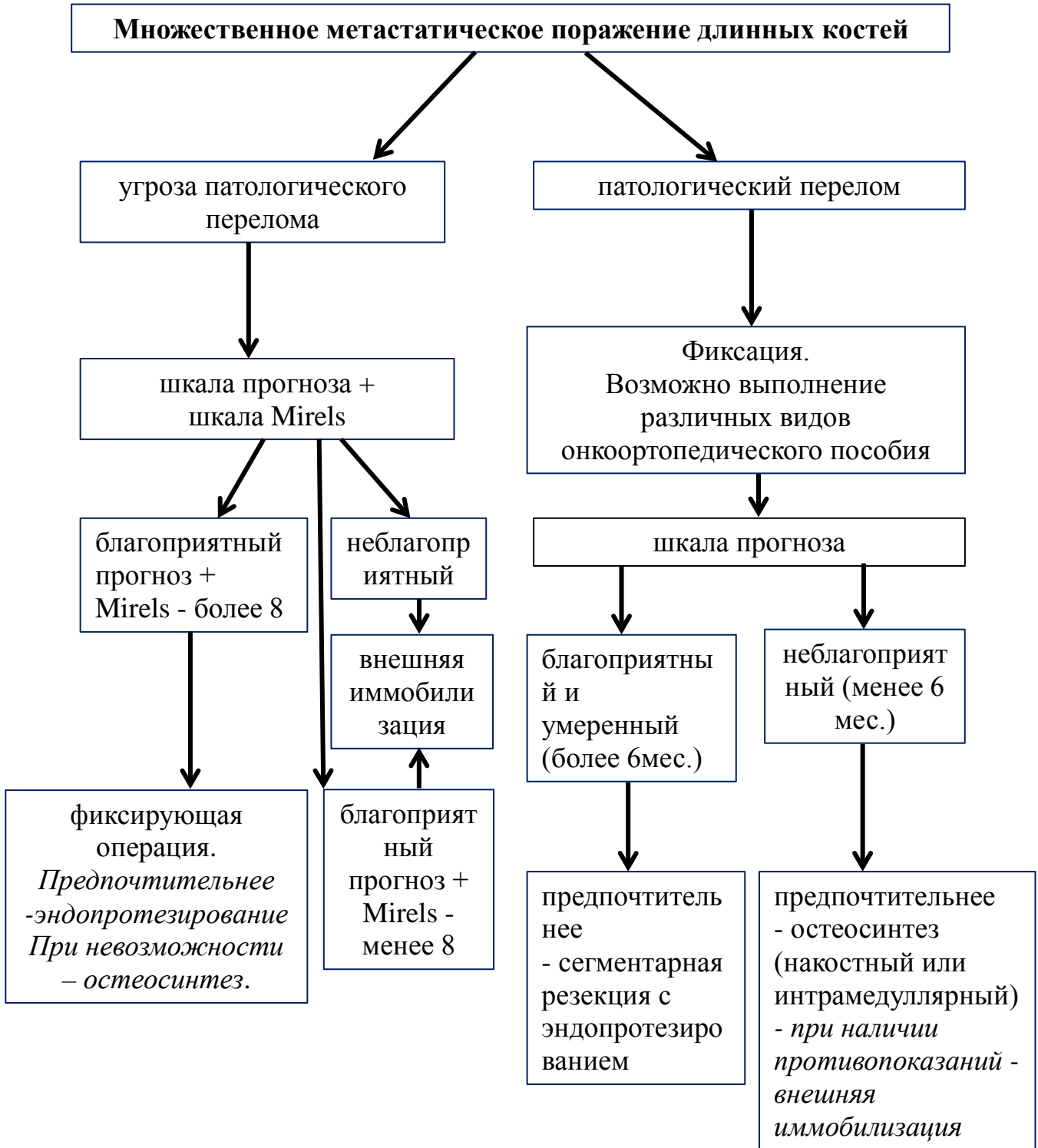


Рисунок № 4.

**Алгоритм хирургического лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением длинных костей.**



Рисунок № 5.

**Алгоритм хирургического лечения пациентов с множественным метастатическим поражением костей таза.**



Рисунок № 6.

**Алгоритм хирургического лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением костей таза.**

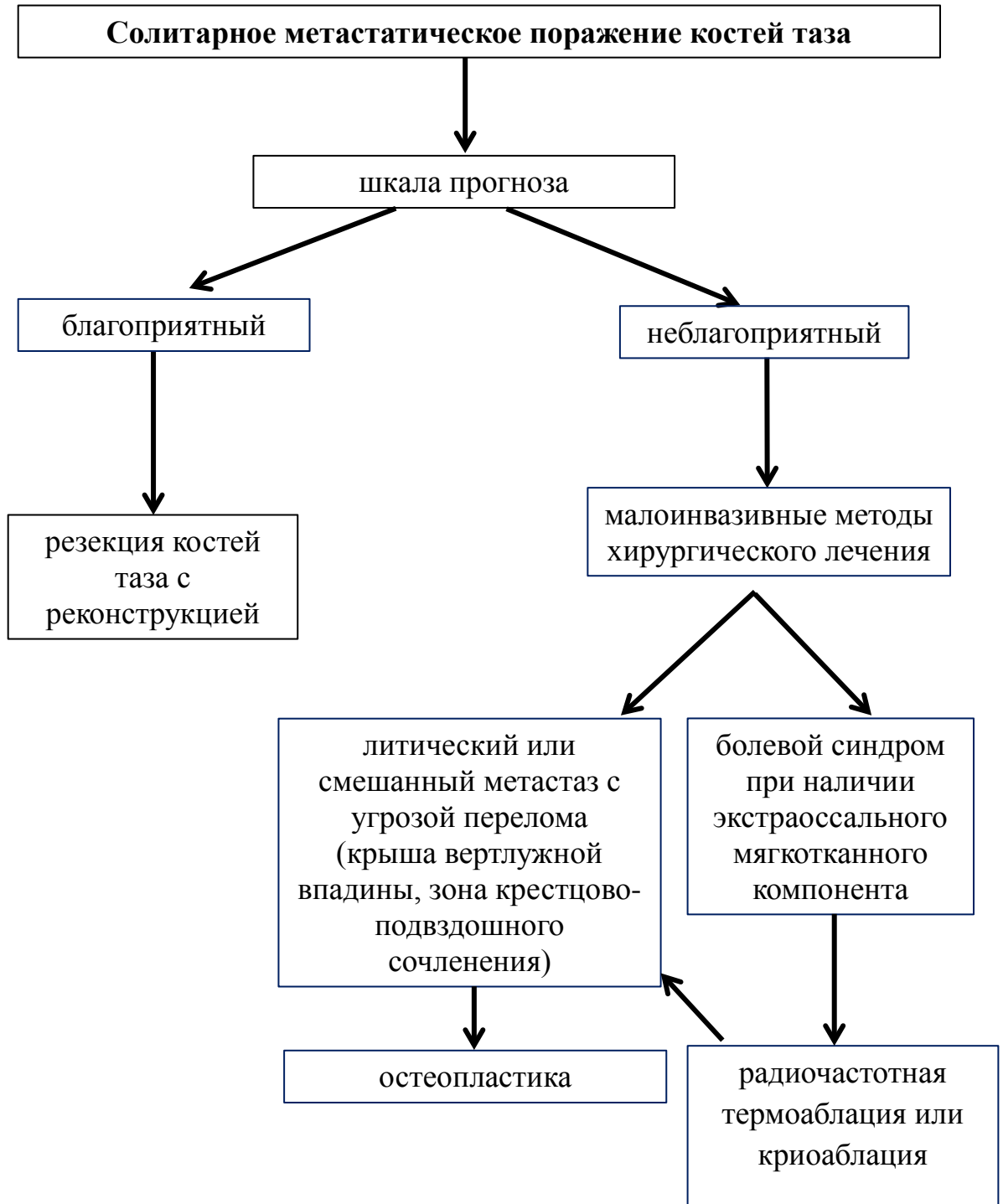


Рисунок № 7.

**Алгоритм хирургического лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением грудной стенки.**

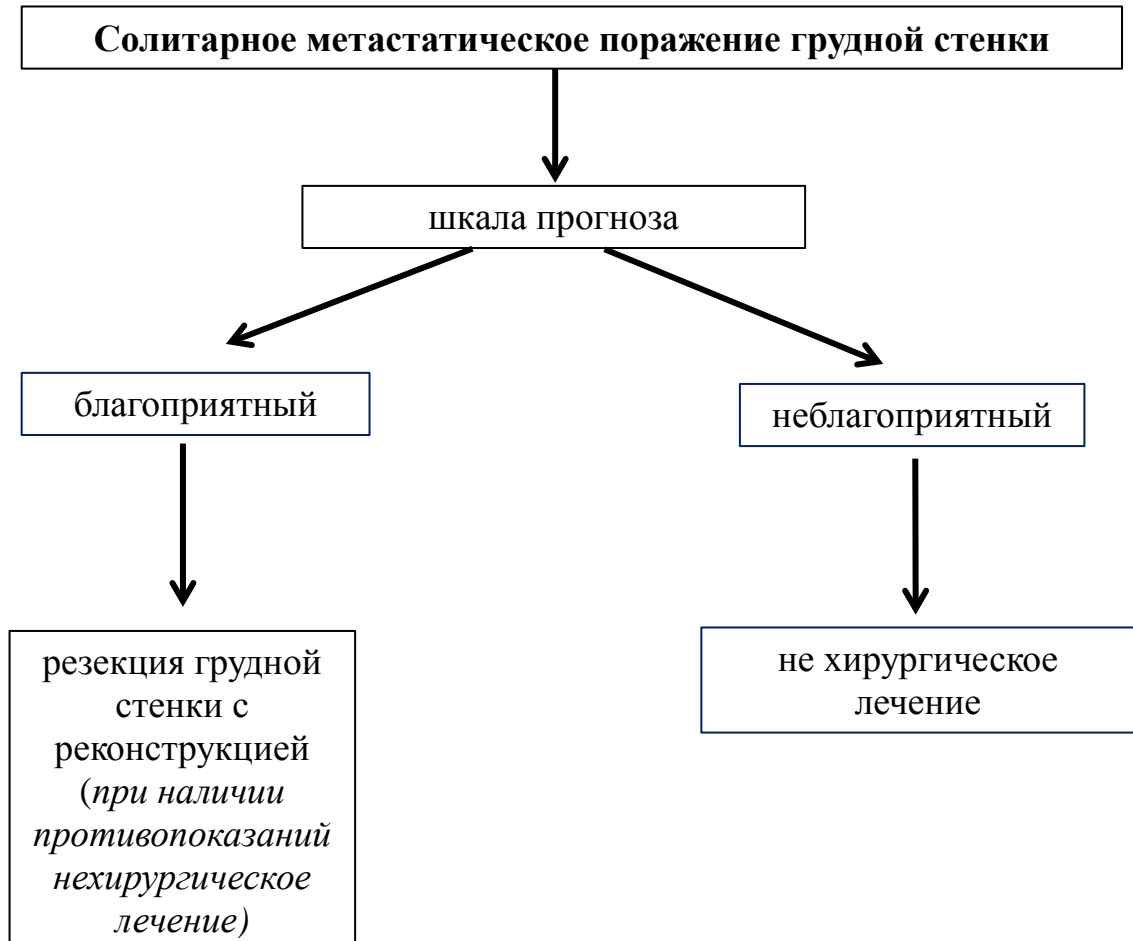
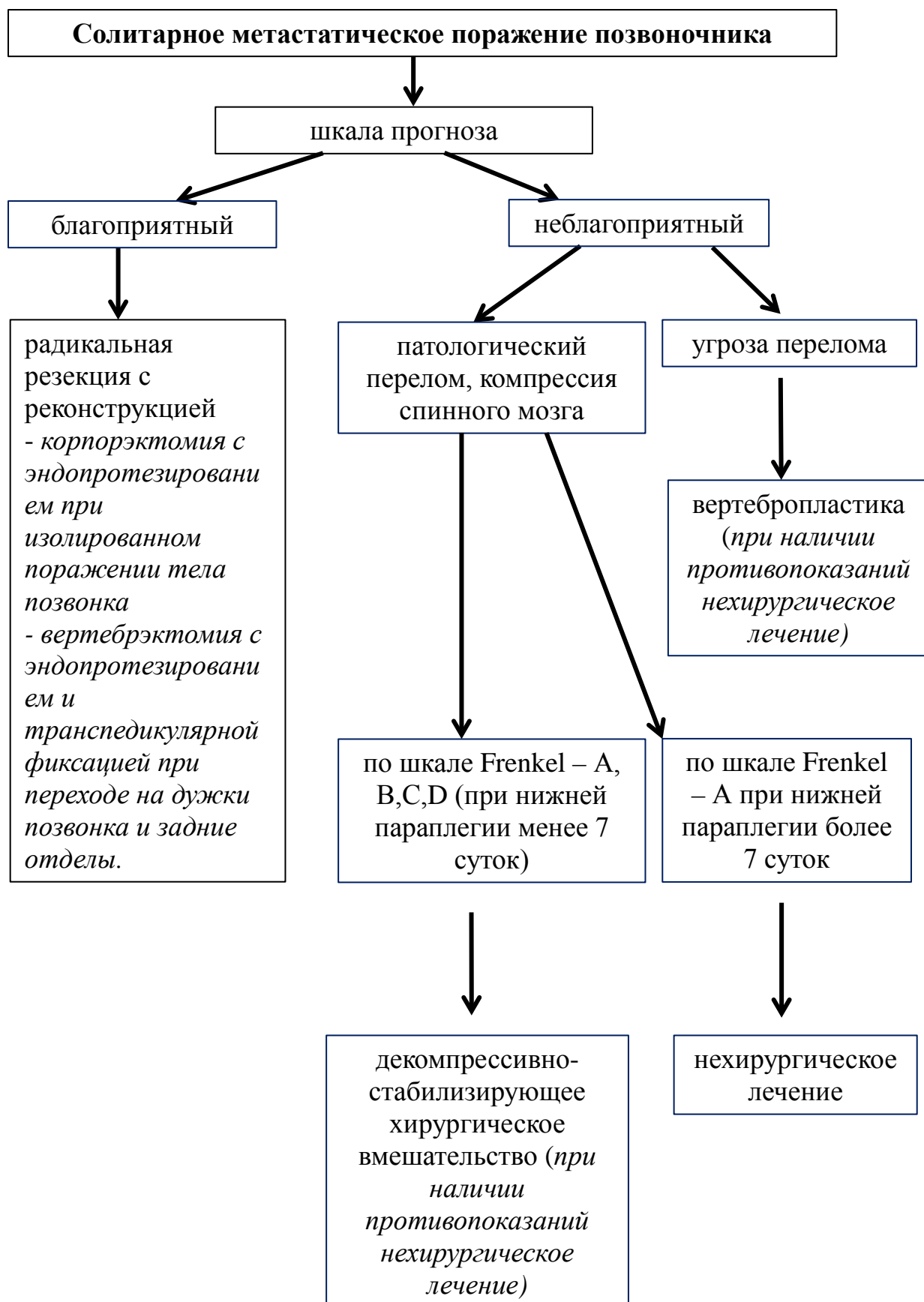


Рисунок № 8.

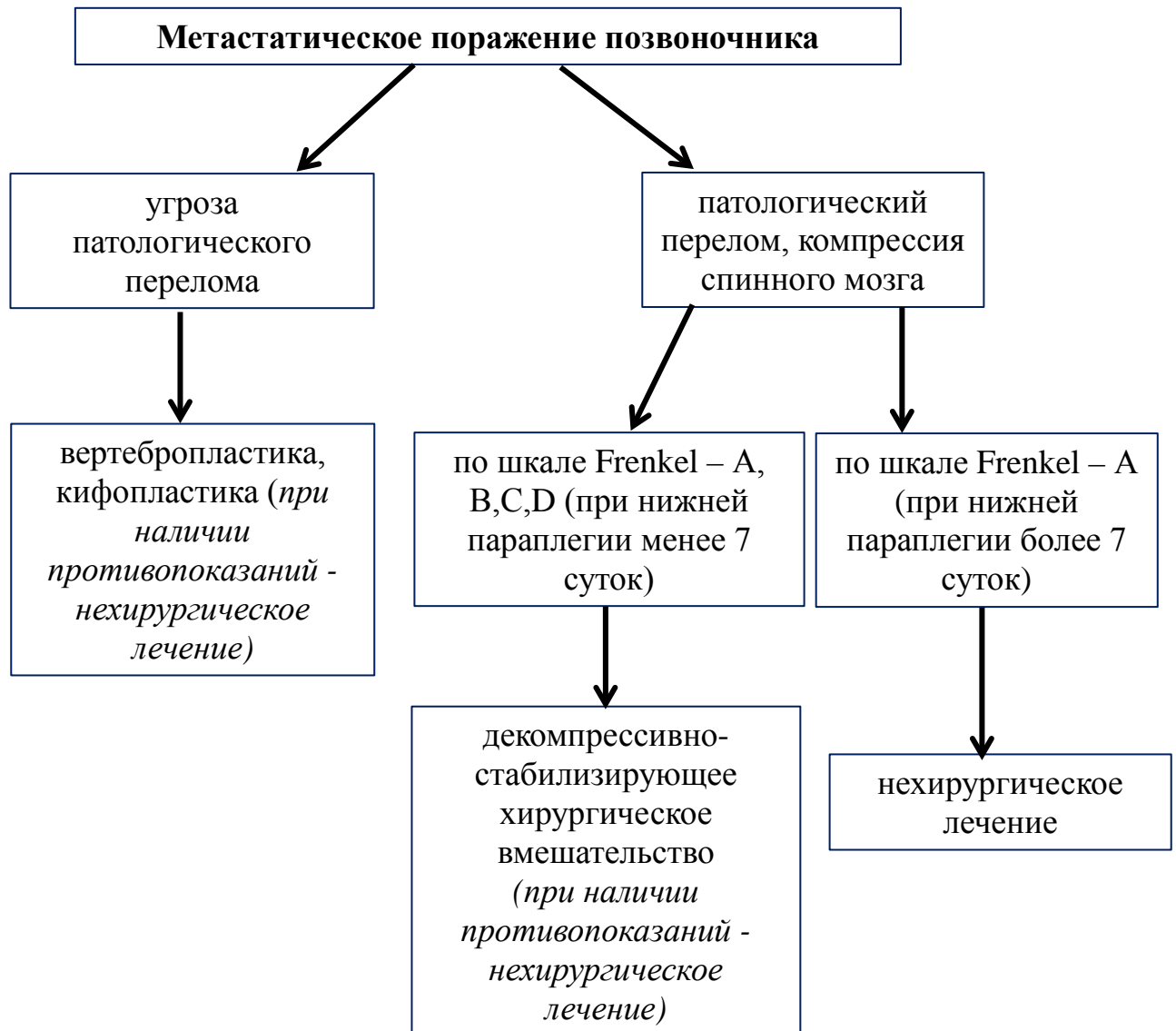
**Алгоритм лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника.**





## Рисунок № 9.

Алгоритм хирургического лечения пациентов с множественным метастатическим поражением позвоночника.



В настоящее время, хирургический арсенал при лечении пациентов с метастазами в кости достаточно велик и включает обширный список хирургических вмешательств от малоинвазивных, исключительно симптоматических, до максимально травматичных, радикальных резекций со сложным реконструктивно-пластическим компонентом. Наше исследование показало их высокую эффективность. Разработанные нами алгоритмы лечения основаны на «принципиальных» показателях, таких как рентгенологическая картина, локализация опухоли, наличие или угроза патологического перелома и

распространённость заболевания. Однако на выбор метода лечения существенное влияние имеет ожидаемая продолжительность жизни пациентов, которая оценивается в «классификационных» шкалах прогноза онкологического заболевания. Нам удалось объединить эти две существующие системы для создания универсального алгоритма выбора метода хирургического лечения метастатического поражения костей.

В представленных алгоритмах лечения, мы определили роль и место прогностических шкал в системе выбора метода хирургического лечения метастазов в кости.

### **Разработка программного обеспечения для выбора тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей**

Для определения конкретной методики хирургического лечения пациента с метастатическим поражением костей мы объединили разработанный алгоритм лечения пациентов с созданной нами шкалой прогноза ожидаемой продолжительности жизни. В результате их совместного использования мы имеем возможность, анализируя исходные данные пациента (анамнез заболевания, гистологическая структура опухоли, возраст, сопутствующая патология, рентгенологические и клинические данные, степень распространённости опухолевого процесса, общее соматическое состояние больного и т.д.), получить рекомендации по выполнению конкретного метода хирургического лечения.

Поставленная задача реализована в виде программного обеспечения на мобильных устройствах. Получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021614241 «Программное обеспечение для выработки тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей».

Программу «VobeMetaLife» можно скачать из магазина приложений Google Play Store при наличии мобильного устройства с операционной системой Android по ссылке: <https://play.google.com/store/apps/details?id=ru.nmicr.bonemetalife>

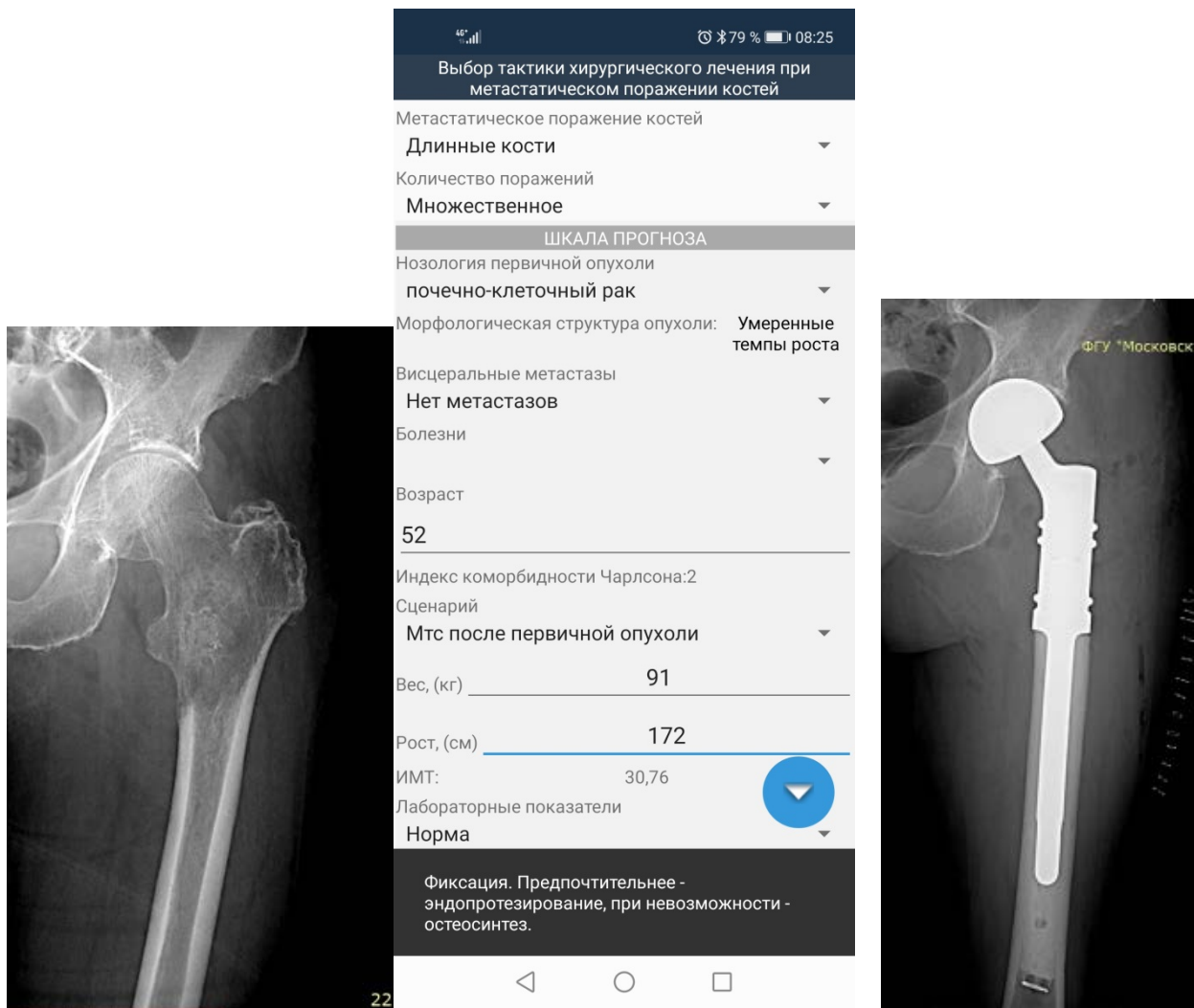
и в магазине приложений App Store в разделе онлайн-магазина iTunes Store при наличии портативных девайсов на платформе IOS по ссылке: <https://apps.apple.com/us/app/bonemetalife/id1565116746#?platform=iphone>.

Реализация предложенной нами модели выбора тактики хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей в виде программного обеспечения на портативном устройстве имеет массу преимуществ по сравнению с номограммами и математическими шкалами, используемыми в настоящее время. Программное обеспечение на мобильном устройстве позволяет обновлять приложение так часто, насколько это будет требоваться с учетом эволюции лечения онкологических пациентов и появления новых факторов прогноза ожидаемой продолжительности жизни. Также, безусловным плюсом реализации алгоритма лечения в виде программы для мобильных устройств, является возможность использования, находясь в любом месте, всего лишь открыв программное обеспечение на своем девайсе используя сенсорный экран с виртуальной клавиатурой.

Пример работы программного обеспечения «Выбор тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей»:

Больной 52 года, по поводу рака правой почки в 2014 году выполнена нефрэктомия справа. В 2017г. выявлено множественное метастатическое поражение скелета с угрозой патологического перелома (по шкале Mirels – 9 баллов) проксимального отдела правой бедренной кости (рисунок № 10). В данной ситуации необходимо выполнение паллиативной фиксационной операции (остеосинтез) с последующей таргетной терапией. Однако, учитывая благоприятный онкологический прогноз (ожидаемая продолжительность жизни более 1 года) и неудовлетворительные функциональные результаты остеосинтеза через 6 мес. после операции наиболее предпочтительным является выполнение проксимальной резекции бедренной кости с эндопротезированием.

Рисунок № 10



а

б

в

*Рентгенография правого тазобедренного сустава: а – до операции (картина литического метастаза в подвертельной области с угрозой патологического перелома) и в – после операции (сегментарная резекция с эндопротезированием). б – скриншот экрана смартфона (решение программы)*

Результат программы - сегментарная резекция бедренной кости с эндопротезированием (прогноз благоприятный – более 1 года). Пациентке выполнена резекция проксимального отдела правой бедренной кости с эндопротезированием тазобедренного сустава. Далее больная находилась под строгим динамическим наблюдением и через 1,5 года после операции выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения

легких. Смерть наступила через 3 года после хирургического вмешательства вследствие прогрессирования заболевания на фоне таргетной терапии, при этом боли в области правого тазобедренного сустава не возобновлялись.

Таким образом, можно констатировать правильность выработанной тактики хирургического лечения данной пациентки, а сегментарная резекция с эндопротезированием позволила больной в течении 3 лет сохранить высокое качество жизни.

В целях определения корректности работы программного обеспечения все 715 пациентов были проанализированы в представленной программе.

**Таблица № 7 Оценка корректности программного обеспечения.**

Локализация	Объем операции	Кол-во больных	Совпадения с программой	Корректность программы
Позвоночник	декомпрессия	162	143 (88%)	145 (89,5%)
	малоинвазивные	168	150 (89%)	152 (90%)
	эндопротезирование	17	14 (82%)	15 (88%)
Кости таза	малоинвазивные	60	52 (86,5%)	57 (95%)
	резекции	21	19 (90,5%)	19 (90,5%)
Длинные кости	остесинтез	65	30 (46%)	58 (89%)
	эндопротезирование	182	169 (92%)	165 (90,5%)
Грудная стенка	резекции	40	36 (90%)	36 (90%)
Всего		715	613 (85,5%)	647 (90,5%)

В процессе статистического анализа выявлено, что выполненное хирургическое вмешательство совпало с рекомендациями программного обеспечения («совпадения») у 613 (85,5%) пациентов, при этом хуже всего результаты в группе больных после остесинтеза длинных костей (46%), где и было допущено больше всего тактических ошибок.

Рекомендации программного обеспечения совпали с необходимым объемом хирургического вмешательства (корректность программы) в зависимости от известной продолжительности жизни у 647 (90,5%) пациентов. Учитывая эффективность шкалы прогноза ожидаемой продолжительности жизни, которая была использована в разработанной программе, сопоставимую с корректностью программного обеспечения (90,5- 91,7%), можно говорить о том, что дальнейшее улучшение прогностической модели приведет в последующем к увеличению показателей корректности работы программы.

При анализе 49 больных, у которых выявлены тактические ошибки в выборе хирургического вмешательства по поводу метастатического поражения костей, выявлено что у 43 (88%) из них программа дает правильные рекомендации по объему ортопедического пособия, учитывая известную продолжительность жизни. Соответственно можно сделать вывод, что при использовании разработанного программного обеспечения можно было бы избежать тактических ошибок у 43 пациентов.

Программное обеспечение прошла внешнюю валидацию в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России г. Ростов на Дону и МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. За время апробации программного обеспечения у 89% пациентов предложенная программой тактика лечения совпала с мнением междисциплинарного консилиума, что говорит о высокой корректности работы разработанной нами программы.

Реализация предложенной нами модели выбора тактики хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей в виде программного обеспечения на портативном устройстве, в отличие от номограмм и математических шкал, которые используются в настоящее время, позволяет обновлять приложение так часто, насколько это будет требоваться с учетом эволюции лечения онкологических пациентов и появления новых факторов прогноза ожидаемой продолжительности жизни.

## Заключение

Благодаря достижениям современных методов лечения онкологических заболеваний мы видим общее увеличение продолжительности жизни онкологических больных, а, следовательно, и увеличение количества пациентов с костными метастазами. Активная хирургическая тактика при метастатическом поражении различных отделов скелета позволяет улучшить качество жизни больного и проводить впоследствии специальную терапию в комфортных для пациента и медицинского персонала условиях. При этом онкоортопедическое пособие, выполняемое пациентам с диссеминированной формой опухолевого процесса, как этап комбинированного лечения, не должно сопровождаться долгим реабилитационным периодом, позволяя начать специальное лечение (химиотерапия, лучевая терапия и т.д.) в кратчайшие сроки, для этого необходимо использовать все современные достижения хирургической науки и имплантологии.

Прогноз предполагаемой продолжительности жизни, связанный с гистологической структурой злокачественной опухоли, является основным и решающим фактором при определении подходящего типа хирургического лечения при метастатическом поражении костей, чем благоприятнее прогноз, тем более агрессивная хирургическая тактика необходима. Полученные данные исследования свидетельствуют о перспективности применения «Программного обеспечения для выработки тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей» в онкоортопедической практике. Внедрение в практическую онкологию цифровых технологий, основанных на анализе огромного опыта лечения пациентов со злокачественными опухолями, с применением новых и эффективных методов, позволяет существенно упростить работу врача и оптимизировать комбинированный план лечения больных.

## Выводы

1. Усовершенствованная четырнадцатилетняя балльная математическая шкала прогноза ожидаемой продолжительности жизни, включающая 5 онкологических и 4 клинических факторов, позволяет с точностью до 91% определить группы риска хорошего (предполагаемая продолжительность жизни более 1 года), умеренного (от 6 до 12 месяцев) и плохого (менее 6 мес.) прогноза у пациентов с метастатическим поражением костей.
2. Наиболее неблагоприятными прогностическими факторами у пациентов с метастатическим поражением костей являются: гистологический тип первичной опухоли из группы быстрого роста (Коэффициент риска=5,11), наличие висцеральных метастазов (КР=3,1), индекс коморбидности по Чарлсону более 10 (КР=3,07) и наличие критических отклонений в лабораторных показателях (КР=2,91) поскольку имеют самые высокие коэффициенты влияния на выживаемость (более 2,9).
3. Наличие таких факторов прогноза как: индекс массы тела менее 16 или более 30 (КР=2,02), гистологический тип первичной опухоли из группы умеренного роста (КР=2,57) появление метастазов одновременно с первичной опухолью (КР=1,56), проведение химиотерапии в анамнезе (КР=1,41), отклонение от нормы в лабораторных показателях (КР=1,91), качество жизни по ECOG 3 или 4 (КР=2,22) и индекс коморбидности по Чарлсону более 8 (КР=2,1) ассоциировано с худшей выживаемостью пациентов с метастатическим поражением костей.
4. Наличие мутаций – EGFR+/ ALK + в опухоли у пациентов с метастазами в кости рака легкого, гормонзависимые формы опухоли у больных с метастазами рака молочной и предстательной желез улучшают прогноз заболевания в 2-3 раза и являются важными прогностическими факторами при выборе тактики хирургического лечения, позволяя выполнять наиболее расширенные объемы оперативных вмешательств.



5. Разработанная программа на мобильных устройствах «Программное обеспечение для выработки тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей», основанная на комбинации алгоритмов хирургического лечения и математической шкалы прогнозирования, позволяет избежать ошибок при выборе тактики хирургического лечения у 88% пациентов. Корректность работы программы составляет 90%.

6. Результаты хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей показали высокую эффективность онкоортопедического пособия. Полное исчезновение или существенное уменьшение болевого синдрома по шкалам Watkins и VAS отмечено у 629 (88%) больных. Улучшение качества жизни по шкале Карновски и ECOG было выявлено у 633 (88,5%) больных. Хорошие функциональные результаты получены у 72-83% больных.

7. Разработанная база данных пациентов с метастатическим поражением костей, включающая все современные факторы прогноза ожидаемой продолжительности жизни и клинико-anamнестические показатели, позволяет вести анализ данной группы больных и использовать ее в качестве госпитального регистра пациентов с метастатическим поражением костей для оценки качества лечения.

8. Послеоперационные осложнения были выявлены у 49 (7%) больных. Из них большинство инфекционного характера 21 (3%). Тактические ошибки в выборе метода хирургического лечения отмечены у 49 (7%) пациентов и связаны с неправильным прогнозом ожидаемой продолжительности жизни на момент хирургического вмешательства.

9. Применение малоинвазивных методик (остеопластика, вертебропластика, радиочастотная термоабляция под КТ контролем) в паллиативном лечении пациентов с метастатическим поражением костей позволяет снизить количество осложнений до минимума (1,5%), при их высокой результативности (85%).

### Практические рекомендации

1. Применение нового способа ранней реабилитации пациентов после хирургических вмешательств при лечении онкологических заболеваний с использованием нового ингаляционного метода контроля послеоперационного болевого синдрома (смесь криптона и кислорода 70/30 об.%) позволяет снизить интенсивность болевого синдрома, дозу и число принимаемых анальгетиков, которые применяются при первой вертикализации пациента после операции, улучшить качество жизни пациента в послеоперационном периоде. Патент № 2713455 «Способ лечения боли при реабилитации онкологических пациентов после проведения хирургических вмешательств на позвоночнике» .
2. Применение нового метода пластики при модульном эндопротезировании костей таза и тазобедренного сустава, позволяет избежать вывиха в послеоперационном периоде, осуществить активизацию пациента на 5-е сутки. Патент №2698450 «Способ фиксации бедренной части модульного эндопротеза к вертлужной впадине» .
3. Применение предоперационной эмболизации сосудов кровоснабжающих опухоль у пациентов с метастатическим поражением позвоночника позволяет снизить степень интраоперационной кровопотери, сократить время хирургического вмешательства и реабилитационный период.
4. Применение нового способа выполнения параацетабулярных резекций при метастатическом поражении костей таза, когда осуществляется дополнительный хирургический доступ в ягодичной области, позволяет снизить время хирургического вмешательства и степень интраоперационной кровопотери. Патент «Способ выполнения параацетабулярных резекций с эндопротезированием вертлужной впадины у больных с опухолевым поражением костей таза» на что получен патент № 2638770.
5. Применение новой методики укрытия подколенного сосудисто-нервного пучка, с применением синтетического чулка при эндопротезировании по поводу метастатического поражения дистального отдела бедренной кости, позволяет предотвратить травматизацию подколенного сосудисто-нервного пучка и снизить

травматичность хирургического вмешательства. Патент №2729728 «Способ профилактики травматизации подколенного сосудисто-нервного пучка при эндопротезировании по поводу первичного и метастатического поражения дистального отдела бедренной кости».

6. Использование модернизированных алгоритмов хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей различных локализаций позволяет добиться хороших онкологических и функциональных результатов.

7. Использование алгоритмов лечения пациентов с метастатическим поражением костей без определения факторов прогноза продолжительности жизни не целесообразно и может привести к ошибкам в тактике хирургического лечения.

8. Модернизация современных шкал прогноза у пациентов с метастатическим поражением костей за счет введения таких новых факторов, влияющих на продолжительность жизни, как: индекс массы тела, время появления метастазов, отклонение от нормы в лабораторных показателях и индекс коморбидности по Чарлсону позволяет увеличить их прогностическую значимость и, соответственно, упрощает выбор метода хирургического лечения.

9. Совместное использование алгоритмической системы и математической шкалы прогноза у пациентов с метастатическим поражением костей позволяет получить рекомендации по выполнению конкретного метода хирургического лечения.

10. Применение разработанной базы данных «Клинические результаты пациентов с метастатическим поражением костей хирургического профиля», которая обладает уникальным набором значимых с точки зрения научного анализа медицинских данных, позволяет вести поиск новых прогностических и клинических факторов, влияющих на объем хирургического лечения больных с метастазами в скелет.

11. Дальнейший поиск новых факторов прогноза в первую очередь должен быть связан с исследованием чувствительности метастазирующей опухоли к новым противоопухолевым препаратам, основанных на наличии определенных мутаций в геноме опухоли, и степени их влияния на прогноз заболевания.

12. «Программное обеспечение для выработки тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей» рекомендовано к внедрению в практику работы федеральных научных онкологических центров и региональных онкологических лечебных учреждений.

13. У пациентов с множественным метастатическим поражением позвоночника смешанного или литического характера рекомендовано выполнение многоуровневой вертебропластики позволяющей в тотальном большинстве случаев снизить болевой синдром и улучшить качество жизни пациента.

14. При солитарном метастатическом поражении костей таза и позвоночника и ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года - онкоортопедическое пособие направлено на улучшение качества жизни и должно носить малоинвазивный характер в связи с достаточно большим риском осложнений, длительным реабилитационным периодом и высокой стоимостью применяемых имплантов при радикальных хирургических вмешательствах.

15. При благоприятном онкологическом прогнозе у пациентов с метастатическим поражением длинных костей более предпочтительно выполнение сегментарной резекции с эндопротезированием, так как ее функциональные результаты по сравнению с погружным остеосинтезом через 6 месяцев существенно различаются в пользу эндопротезирования в связи с ростом опухоли в пораженном костном сегменте после остеосинтеза и развитием асептической нестабильности.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Бухаров, А.В. Способ лечения боли при реабилитации онкологических пациентов после проведения хирургических вмешательств на позвоночнике. / Г.Р. Абузарова, А.В. Бухаров, Р.Р. Сарманаева, С.В. Кузнецов, Г.С. Алексеева, С.В. Потапов, А.В. Потапов, В.А. Державин, А.В. Ядрина // Патент на изобретение RU № 2713455С - 05.02.2020г. - Заявка № 2019134886 от 30.10.2019г.

2. Бухаров А.В. Лечение пациентов с метастатическим поражением длинных костей. / А.В. Бухаров, В.А. Державин, П.В. Голубев, А.В. Ядрина. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021. № 5. С. 89-94.

3. Бухаров, А.В. Ортопедическое пособие при метастатическом поражении длинных костей. / А.В. Бухаров, В.А. Державин, А.В. Ядрина, П.В. Голубев // Исследования и практика в медицине. - 2019. - Т. 6. - № 5. - С. 58.

4. Бухаров, А.В. Способ профилактики травматизации подколенного сосудисто-нервного пучка при эндопротезировании по поводу первичного и метастатического поражения дистального отдела бедренной кости. / А.В. Бухаров, В.А. Державин, А.В. Ядрина // Патент на изобретение RU №2729728 С2. - 11.08.2020г. - Заявка № 2020114503 от 23.04.2020г.

5. Бухаров, А.В. Стратегия персонализированного хирургического лечения онкологических больных с метастазами в костях. / А.В. Бухаров, М.Д. Алиев, В.А. Державин, А.В. Ядрина // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2020. - Т.9. - №3. - С. 61-65.

6. Бухаров, А.В. Хирургическое лечение метастатического поражения костей таза. / А.В. Бухаров, В.А. Державин, Д.А. Ерин, А.В. Ядрина, М.Д. Алиев // Современная онкология. - 2020. - Т. 22. - С. 72-76.

7. Бухаров, А.В. «Клинические результаты пациентов с метастатическим поражением костей хирургического профиля». / А.В. Бухаров, В.А. Державин, Д.А. Ерин, А.В. Ядрина, М.Д. Алиев // Свидетельство о регистрации базы данных № 202162387 от 03.03.2021г. - Заявка № 2021620297 от 01.03.2021.

8. Бухаров, А.В. Интервенционная реконструктивная хирургия при множественном метастатическом поражении позвоночника. / А.В. Бухаров, В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, Н.А. Рубцова // Диагностическая интервенционная радиология. - 2014. - Т. 8. - № 4. - С. 82-87.

9. Бухаров, А.В. Многоуровневая вертебропластика при множественном поражении позвоночника. / А.В. Бухаров, В.Ю. Карпенко, Д.С. Агзамов, Н.А. Рубцова, В.А. Державин // Клиническая практика - 2014. - № 2 (18). - С. 47-53.

10. Бухаров, А.В. Реконструктивно-пластические хирургические вмешательства у пациентов с опухолевым поражением дистальных отделов конечностей. / Бухаров А.В., Карпенко В.Ю., Державин В.А., Тепляков В.В. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2014. - Т. 2. - № 5. - С. 47-52.

11. Бухаров, А.В. Малоинвазивные методы лечения опухолевого поражения костей. Мастер – класс. / Бухаров А.В. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2011. - № 1. - С. 69-70.

12. Бухаров, А.В. Декомпрессивная ламинэктомия у пациентов с метастазами в позвоночник. / В.А. Державин, А.В. Бухаров, А.В. Ядрина, Д.А. Ерин // Сибирский онкологический журнал. - 2021; - Т. 20 № 4. С. 57–63.

13. Бухаров, А.В. Результаты онкологического эндопротезирования коленного сустава у пациентов с первичными и метастатическими опухолями бедренной и большеберцовой костей. / В.А. Державин, А.В. Бухаров, А.В. Ядрина, Д.А. Ерин // Гений ортопедии. - 2020. - Т. 26. - № 3. - С. 347-352.

14. Бухаров, А.В. Резекция костей таза с модульным эндопротезированием у больного с метастазом колоректального рака в вертлужной впадине. / Державин В.А., Бухаров А.В., Ядрина А.В., Ерин Д.А. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2020. - Т.9. - № 4. - С. 49-54.

15. Бухаров, А.В. Реконструкция тазобедренного сустава и вертлужной впадины у пациентов с опухолевым поражением параацетабулярной области. / В.А. Державин, А.В. Бухаров, А.В. Ядрина // Исследования и практика в медицине. 2019. - Т. 6. - № 5. - С 103.

16. Бухаров, А.В. Модульное эндопротезирование параацетабулярной области при опухолевом поражении вертлужной впадины и тазобедренного сустава. Предварительные результаты. / В.А. Державин, В.Ю. Карпенко, Бухаров А.В., Н.Н. Волченко, А.В. Ядрина, М.В. Иванова // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2018. - Т. 7. - № 2. - С 195.

17. Бухаров, А.В. Реконструкция тазового кольца у пациентов с опухолевым поражением крестцово-подвздошного сочленения. / В.А. Державин, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров // Сибирский онкологический журнал. - 2015. - № 3. - С. 38-44.

18. Бухаров, А.В. Типы расширенных органосохраняющих и реконструктивных хирургических вмешательств при опухолевом поражении вертлужной впадины. / В.А. Державин, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена - 2015. - Т. 4. - № 5. - С. 58-68.

19. Бухаров, А.В. Роль магнито-резонансной и компьютерной томографии в предоперационной оценке опухолей опорно-двигательной

системы. / С.В. Епифанова, Н.А. Рубцова, В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров, В.А. Державин, Л.О. Макарова // Лучевая диагностика и терапия. - 2013. - № 3. (4). - С. 83-88.

20. Бухаров, А.В. Эндопротезирование плечевого сустава при метастатическом поражении проксимального отдела плечевой кости на фоне иммуносупрессивной терапии. / М. В. Иванова, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров, В.А. Державин // Исследования и практика в медицине. 2017. - Т.4. - № 1. - С 58-62.

21. Бухаров, А.В. Проксимальная резекция плечевой кости с эндопротезированием плечевого сустава при метастатическом поражении у пациентки на фоне иммуносупрессии. / М. В. Иванова, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров, В.А. Державин // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2018. - Т. 7. - № 1. - С 25-30.

22. Бухаров, А.В. Типы расширенных хирургических вмешательств при местно-распространённых опухолях с поражением тазового кольца. / Г.Д. Илуридзе, В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, А.В. Бухаров // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2019. - Т.8. - № 2. - С. 131-138.

23. Бухаров, А.В. Результаты модульного эндопротезирования параацетабулярной области при опухолевом поражении вертлужной впадины и тазобедренного сустава. / Г.Д. Илуридзе, В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, А.В. Бухаров // Исследования и практика в медицине. - 2019. - Т. 6. - № 2. - С. 20-31.

24. Бухаров, А.В. Хирургические осложнения после модульного эндопротезирования у пациентов с опухолевым поражением вертлужной впадины. / Г.Д. Илуридзе, В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, А.В. Бухаров // Исследования и практика в медицине. - 2019. - Т. 6. - № 3. – С. 98-107.

25. Бухаров, А.В. Комплексный подход к лечению больных множественной миеломой. / И.В. Кобзева, В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров, Н.Г. Тюрина // Терапевтический архив. - 2008. - Т. 80. - № 7. С. 70-72.

26. Бухаров, А.В. «Программное обеспечение для выработки тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей». / А.Д. Каприн, М.Д. Алиев, А.В. Бухаров, Д.А. Ларионов, Е.В. Бабаев, В.А. Державин, А.В. Ядрина, Д.А. Ерин // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021614241. 22.03.2021г. - Заявка № 2021614241 от 22.03.2021г.

27. Бухаров, А.В. Способ выполнения праацетабулярных резекций с эндопротезированием вертлужной впадины у больных с опухолевым поражением костей таза. / А.Д. Каприн, В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, А.В.

**Бухаров // Патент на изобретение RU 2638770 от 15.12.2017г. - Заявка № 2016141425 от 21.10.2016г.**

**28. Бухаров, А.В. Способ фиксации бедренной части модульного эндопротеза к вертлужной впадине. / А.Д. Каприн, В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, А.В. Бухаров, А.В. Ядрина, Г.Д. Илуридзе // Патент на изобретение RU 2698450 С2, от 26.08.2019г. - Заявка № 2018141788 от 27.11.2018г.**

**29. Бухаров, А.В. Интервенционные вмешательства при метастатическом поражении костей. / В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, А.В. Бухаров, А.В. Ядрина, Г.Д. Илуридзе. // Исследования и практика в медицине. 2017. Т. 4. № S2. С. 58.**

**30. Бухаров, А.В. Хирургическое лечение при солитарном поражении позвоночного столба. / В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, А.В. Бухаров . // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2017г. - Т. 6. - № 1. - С. 12-18**

**31. Бухаров, А.В. Реконструктивно-пластические оперативные вмешательства у пациентов с опухолевым поражением шейного отдела позвоночника. / В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, А.В. Бухаров. // Head& Neck: journal for the sciences and specialities of the head and neck. - 2015. - № 1. - С.5.**

**32. Бухаров, А.В. Результаты «реверсивного» эндопротезирования плечевого сустава при опухолевом поражении плечевой кости. / В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, А.В. Бухаров, А.В. Ядрина, Г.Д. Илуридзе. // Исследования и практика в медицине. 2018. - Т.5. - № S2. - С. 195**

**33. Бухаров, А.В. Ранние результаты реверсивного эндопротезирования плечевого сустава при опухолевом поражении плечевой кости. / В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, А.В. Бухаров, Т.В. Данилова, М.С. Андреев // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2015. - № 2. - С 25-30**

**34. Бухаров, А.В. Реконструктивно-пластические оперативные вмешательства у пациентов с опухолевым поражением шейного отдела позвоночника. / В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, А.В. Бухаров. // Head& Neck: Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации. Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. - 2015. - № 1. - С.5-9.**

**35. Бухаров, А.В. Эндопротезирование плечевого сустава при опухолевом поражении проксимального отдела плечевой кости. / В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, А.В. Бухаров. // Исследования и практика в медицине. - 2015. - Т 2. - С. 15-23.**

**36. Бухаров, А.В. Варианты реконструкции при хирургическом лечении пациентов со злокачественными опухолями костей таза. / В.Ю. Карпенко,**



**В.А. Державин, А.В. Бухаров., А.Н. Николаенко, В.В. Иванов. // Аспирантский вестник Поволжья. - 2014. - № 5-6. - С. 96-101.**

**37. Бухаров, А.В. Локальная антибиотико-профилактика раневой инфекции в онкоортопедии. / В.В. Тепляков, А.В. Бухаров, В.А. Державин // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2014. - № 1. - С. 49-52.**

**38. Бухаров, А.В. Тактика хирургического лечения компрессии спинного мозга при метастатическом поражении шейного отдела позвоночника у больной лимфомой Ходжкина. / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров, В.А. Державин, С. В. Епифанова, Н.Г. Тюрина. // Гематология и трансфузиология. - 2012. - Т. 57. - №4. - С. 16-29.**

**39. Бухаров, А.В. Реконструктивные операции при лечении пациентов со злокачественными опухолями костей тазового кольца. В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, Г.А. Франк, А.А. Буганов, А.В. Бухаров, И.В. Мыслевцев, О.А. Анурова, Н.А. Рубцова, С.В. Епифанова, Н.В. Воробьев, Ю.Ю. Сундуй, О.В. Сехина Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2012. - № 3. - С. 16-29.**

**40. Бухаров, А.В. Многоуровневая вертебропластика при метастатическом поражении позвоночника. / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров, Н.Г. Тюрина, Н.А. Рубцова, С.В. Епифанова, В.А. Державин, И.В. Мыслевцев // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2012. - № 2. - С. 80-83.**

**41. Бухаров, А.В. Эндопротезирование длинных трубчатых костей и суставов при дефиците мягких тканей. / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.М. Шаталов, А.В. Бухаров, В.А. Державин, И.В. Мыслевцев, А.Н. Урлова, Л.А. Собченко // Вестник Московского онкологического общества. - 2011. - № 4. - С. 5-6.**

**42. Бухаров, А.В. Хирургическое лечение пациентов с опухолями тазового кольца. / В.В. Тепляков, В.И. Чиссов, Г.А. Франк, Н.А. Осипова, В.Ю. Карпенко, А.А. Буланов, Н.В. Эделева, В.А. Державин, А.В. Бухаров, Л.А. Собченко, С.В. Епифанова, Т.А. Белоус // Российский онкологический журнал. 2011. № 3. С. 15-21.**

**43. Бухаров, А.В. Реконструктивно-пластическая хирургия в онкоортопедии. / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров, В.А. Державин, И.В. Мыслевцев, А.М. Шаталов, С.А. Кравцов, Н.А. Рубцова, С.В. Епифанова, Л.А. Собченко, А.Н. Урлова // Российский онкологический журнал. - 2011. - № 6. - С. 4-10.**

**44. Бухаров, А.В. / Хирургическое лечение пациентов с опухолями верхних отделов грудной стенки. В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, О.В. Пикин, А.В. Бухаров, С.В. Епифанова, С.Г. Долгова, В.Е.**

**Каллистов // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011. - № 1. - С. 18-27.**

**45. Бухаров, А.В. Хирургическое лечение злокачественных опухолей грудной стенки. // В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.Л. Илюшин, Ю.С. Донскова, Л.А. Собченко, С.Г. Долгова, С.В. Епифанова, В.А. Державин, А.В. Бухаров, А.В. Бондарев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2010. - № 9. - С. 36-41.**

**46. Бухаров, А.В. Интервенционные методы лечения при опухолевом поражении костей. / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2010. - № 1. - С. 21-25.**

**47. Бухаров, А.В. Результаты хирургического лечения пациентов с метастазами в длинные трубчатые кости. / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров, В.А. Державин, А.Н. Урлова, Н.А. Рубцова // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2010. - № 3. - С. 10-15.**

48. Бухаров, А.В. Интрамедуллярный остеосинтез при метастатическом поражении длинных костей. / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров, В.А. Державин. // (медицинская технология) Федеральное учреждение «МНИОИ им. П.А. Герцена. Москва, 2009.

49. Бухаров, А.В. Сегментарные резекции длинных костей с эндопротезированием крупных суставов у больных с опухолевым поражением костей. / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, В.А. Державин, А.В. Бухаров. // (медицинская технология) Федеральное учреждение «МНИОИ им. П.А. Герцена. Москва, 2009.

50. Бухаров, А.В. Декомпрессионная ламинэктомия с транспедикулярной фиксацией при опухолевом поражении позвоночника. / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров. // (медицинская технология) Федеральное учреждение «МНИОИ ин-т им. П.А. Герцена. Москва, 2009.

51. Бухаров, А.В. Радиочастотная термоабляция при опухолевом поражении костей. / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров. // (медицинская технология) Федеральное учреждение «МНИОИ им. П.А. Герцена. Москва, 2009.

52. Бухаров, А.В. Остеопластика и вертебропластика у пациентов с опухолевым поражением костей. / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров. // (медицинская технология) Федеральное учреждение «МНИОИ им. П.А. Герцена. Москва, 2009.

53. Бухаров, А.В. Малоинвазивные методы в лечении пациентов с опухолевым поражением костей. / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров, В.А. Державин // (медицинская технология) Федеральное учреждение «МНИОИ им. П.А. Герцена. Москва, 2009.