

8. Сирак С. В. Изучение морфологических изменений в пульпе зубов экспериментальных животных при лечении глубокого кариеса и острого очагового пульпита / С. В. Сирак, А. Г. Сирак, И. А. Копылова, А. К. Бирагова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – Т. 23. № 3. – С. 29–33.

9. Сирак А. Г. Динамика репаративного дентиногенеза после лечения глубокого кариеса и острого очагового пульпита разработанной поликомпонентной лечебной пастой / А. Г. Сирак, С. В. Сирак // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5–2. – С. 384–388.

10. Сирак А. Г. Оценка состояния надпульпарного дентина после применения разработанной поликомпонентной лечебной пасты при лечении глубокого кариеса и острого очагового пульпита / А. Г. Сирак, С. В. Сирак // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7–3. – С. 646–650.

11. Сирак С. В. Профилактика кариеса и воспалительных заболеваний пародонта с использованием зубных эликсиров / С. В. Сирак, И. М. Быков, А. Г. Сирак, Л. В. Аكوпова // Кубан-

ский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6 (141). – С. 166–169.

12. Brannstrom M. A., Nordenvall K. J. Bacterial penetration, pulpal reaction and the inner surface of concise enamel bond. Composite fillings in etched and unetched cavities // Journal of dental. research. – 2008. – № 57 (1). – P. 3–10.

13. Seo B. M., Miura M., Gronthos S. et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 149–155.

14. Tstmeda Y. A Histopathological study of direct pulp capping with adhesive resins / Y. Tstmeda, T. Hayakava, H. Yamamoto // Oper. dent. – 2015. – P. 223–229.

15. Watson T. F. Con focal microscopic study of some factors affecting the adaptation of a light-cured glass ionomer to tooth tissue // Dent. res. – 2010. – Vol. 69. – P. 1531–1538.

Поступила 13.07.2015

**И. В. БАЛЯЗИН-ПАРФЕНОВ, Э. Е. РОСТОРГУЕВ, Д. П. АТМАЧИДИ,
Е. А. ФЕДОСОВ, С. Э. КАВИЦКИЙ, А. Н. ШЕВЧЕНКО, О. В. ТАРНОПОЛЬСКАЯ**

УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ ПЕРВИЧНОМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63;
тел. +7928 2267155. E-mail: balyazinparfenov@mail.ru*

Метастатическое поражение головного мозга и позвоночника при раке почки занимает одно из ведущих мест. Хирургическое лечение с последующей таргетной терапией существенно не улучшает продолжительность жизни и длительность безрецидивного периода данной группы больных. Сравнительное исследование симультанно оперированных больных светлоклеточным раком почки с последующей таргетной терапией нексаваром и больных, оперированных двуэтапно, с удалением первичного очага, а затем метастатического и последующей таргетной терапией, показало целесообразность симультантных операций. Медиана бессобытийного периода у больных с церебральными метастазами, оперированных симультанно, составила 10,5 месяца против 7,5 месяца в группе с метамультантными операциями. Для больных со спинальными метастазами эти медианы были 8 и 6 месяцев.

Ключевые слова: церебральные метастазы, метастазы светлоклеточного рака почки, рак почки, таргетная терапия.

**I. V. Balyazin-Parfenov, E. E. Rostorguev, D. P. Atmachidi, E. A. Fedosov,
S. E. Kavitskiy, A. N. Shevchenko, O. V. Tarnopolskaya**

**OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF METASTATIC LESIONS OF THE BRAIN AND SPINE
IN PRIMARY POCHNOCHNOKLETOCHNYJ CANCER**

*Rostov state research oncology institute,
Russia, 344037, Rostov-on-don, street 14-line, 63; tel. +7928 2267155. E-mail: balyazinparfenov@mail.ru*

Metastatic brain and spine when kidney cancer is one of the leading places. Surgical treatment with subsequent targeted therapy did not significantly improve the lifetime and the duration of DFS in this group of patients. A comparative study of simultaneous operated patients clear cell carcinoma kidney cancer with subsequent targeted therapy Nexavar

and patients operated two-stage, with removal of the primary lesion, then – metastatic and subsequent targeted therapy has shown the feasibility of simultaneous operations. The life expectancy of patients, simultaneously operated above. However, a significant increase is not marked, that makes us keep looking for new ways to solve the problem.

Key words: brain metastasis, clear cell carcinoma kidney cancer, kidney cancer, targeted therapy.

Среди первичных опухолей, метастазирующих в головной мозг и позвоночника с последующим развитием неврологического дефицита, рак почки занимает одно из ведущих мест, а по данным нашего отделения, занимает четвертое место по церебральным метастазами, пятое – по спинальным. В литературе указывается, что метастатическое поражение головного мозга при первичном раке почки составляет 6–7% от всех метастатических опухолей головного мозга [1]. В отделении нейроонкологии Ростовского научно-исследовательского онкологического института, существующего с мая 2002 года, пациенты с метастатическим поражением центральной нервной системы вследствие первичного рака почки составляют до 10% от общего количества больных со вторичным поражением ЦНС.

В связи с вышеизложенным нами поставлена цель настоящей работы: поиск путей улучшения результатов лечения больных с метастатическим поражением головного мозга и позвоночника.

Для достижения настоящей цели поставлены следующие задачи:

- изучить продолжительность жизни и длительность безрецидивного периода у больных с метастатическим поражением центральной нервной системы при первичном очаге – почечно-клеточном раке почки в группах с симультанным и метамультанным хирургическим лечением;
- изучить эффективность таргетной терапии нексаваром в стандартной дозе 800 мг/сутки у больных с метастатическим поражением центральной нервной системы при первичном очаге – почечно-клеточном раке почки в группах с симультанным и метамультанным хирургическим лечением.

Материалы и методы

Нами исследованы 2 группы больных с метастазами почечно-клеточного рака, светлоклеточный вариант. В нашем отделении с 2002 года по 2014 год наблюдались 36 пациентов с вторичным поражением головного мозга и позвоночника метастазированием светлоклеточного почечно-клеточного рака. Из них 19 пациентам (первая группа) вследствие одновременного выявления первичных и метастатических очагов опухолевого роста выполнялась симультанная операция. В первой группе наблюдались 2 подгруппы: 1-я – 11 человек с церебральными метастазами и 8 человек – со спинальными метастазами рака почки. Следует отметить, что у всех больных первой группы ма-

нифестация рака почки начиналась с появления неврологического дефицита, когда имели место метастазы в головной мозг или позвоночник с компрессией спинного мозга. Решение о проведении симультанного совместно с онкоурологами оперативного лечения принималось консилиумом. В нашем опыте симультанная операция начиналась урологической бригадой, поскольку нефрэктомия не сопровождается выраженной кровопотерей, а церебральные и, особенно, спинальные метастазы почечно-клеточного светлоклеточного рака обильно кровоснабжаются и зачастую их удаление сопровождается обильным кровотечением. У оставшихся 17 больных (вторая группа), которых изначально оперировали онкоурологи, метастатическое поражение головного мозга и позвоночника появлялось и диагностировалось спустя 1–1,5 года после удаления первичной опухоли. Среди больных второй группы у 9 человек – церебральные метастазы и у 8 – спинальные метастазы рака почки. Больные с метастазами рака почки в головной мозг или позвоночник оперировались сразу же после установления диагноза их вторичного поражения. Во всех группах больных обследовали по стандартной методике. Лучевая терапия больным в обеих группах не проводилась, так как, по нашему опыту, в 2003 году у троих больных после удаления церебральных метастазов рака почки после проведения лучевой терапии отмечались быстрое прогрессирование церебральных метастазов и генерализация процесса в течение 2 месяцев, а спинальные метастазы не чувствительны к ней.

Симультанные операции при первичном почечно-клеточном раке почки с метастатическим поражением головного мозга описаны А. М. Зайцевым, Б. Я. Алексеевым и соавторами [2]. Авторы представили три клинических наблюдения симультанных операций: 2 случая – метастатическое поражение головного мозга, третий – сочетание первичной опухоли и метастаза опухолей головного мозга и почки. Полученный авторами опыт показывает, что применение симультанных операций может быть оправданным, уменьшает время, затраченное на хирургический этап, что важно в рамках комплексного лечения больных.

Предложенная нами тактика ведения данной группы больных заключается в хирургическом симультанном удалении первичной и метастатической опухолей ЦНС или позвоночника, последующей таргетной терапии (нексавар) в стандартной дозировке. Больным со спинальными метастазами

обязательно выполнялась ламинарная или транспедикулярная стабилизация. Таргетная терапия начиналась сразу после заживления операционной раны и снятия швов.

Результаты и их обсуждение

При сравнении результатов лечения больных с синхронным ростом первичной опухоли и метастатическим поражением центральной нервной системы и позвоночника, оперированных одновременно, и больных с метасинхронным появлением первичного очага и впоследствии – метастазов нами изучались продолжительность их жизни и длительность безрецидивного периода. Общим когортам больных проводилась таргетная терапия нексаваром в дозе 800 мг/сутки длительно, однако общая и бессобытийная выживаемость в подгруппах с церебральными и спинальными метастазами в обеих группах различается. За событие принимаем начало опухолевой прогрессии и смерть больного. Так, в первой подгруппе первой группы больных, с одновременным выявлением первичных и церебральных метастатических очагов опухолевого роста с одновременным удалением первичной опухоли и метастаза с последующей таргетной терапией нексаваром, продолжительность их жизни и длительность безрецидивного периода достигали от 6 до 11 месяцев. В первой подгруппе второй группы продолжительность жизни и длительность не превысили 9 месяцев. Кумулятивная оценка бессобытийной выживаемости по Каплану-Мейру представлена на рисунках (рис. 1, 2).

Больные второй подгруппы первой группы – спинальные метастазы рака почки с одновременным удалением первичного и метастатического очагов опухолевого роста – прожили от 4 до 15 месяцев. Больные второй подгруппы второй группы – спинальные метастазы рака почки с метасинхронным удалением первичного и метастатического очагов опухолевого роста – прожили от 4 до 10 месяцев.

Приводим клинические примеры:

А. Симультантные операции: Пример 1.

Больной К., 1965 г. р., находился на лечении в ФГБУ РНИОИ МЗ РФ с 22.05.2014 г. по 11.06.2014 г. с диагнозом: С 79.5. Метастаз рака левой почки в Th6 позвонок, патологический перелом тела Th6 позвонка с компрессией спинного мозга, миелопатией, нижним глубоким парапарезом, параанестезией, тазовыми нарушениями, StIV, группа II.

Страдает в течение 2 месяцев, когда постепенно стала нарастать слабость в нижних конечностях. 17.05.2014 г. внезапно усугубился нижний парапарез, появились параанестезия и задержка мочи и кала. На МРТ шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника от 17.05.2014 г. визуализирована опухоль тела Th6 позвонка с патологическим переломом, компрессией спинного мозга. При дообследовании в РНИОИ 19.05.2014 г. на СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза – многоузловая опухоль левой почки. Качество жизни по ШК перед операцией составило 50 баллов. 26.05.2014 г. – симультантная операция: левосторонняя нефрадреналэктомия и ламинэк-

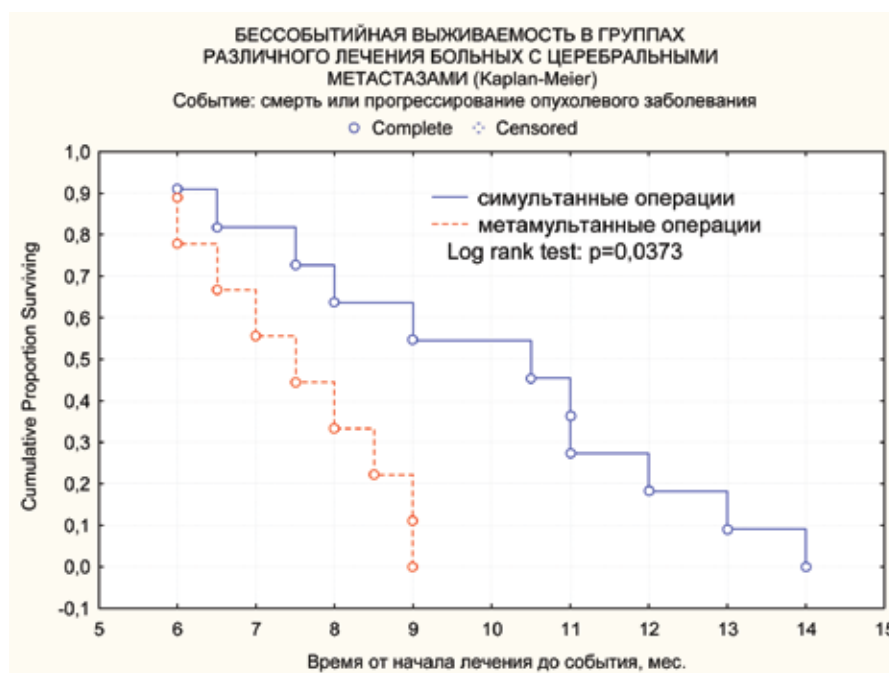


Рис. 1. Показатели бессобытийной выживаемости больных с церебральными метастазами. Различия статистически значимы: $p=0,0373$ (log rank test). Медиана бессобытийной выживаемости в группе с симультантными операциями составляет $10,5 \pm 3$ месяца; в группе с метамультантными операциями – $7,5 \pm 2,5$ месяца ($M \pm SD$) (SD – стандартное отклонение)

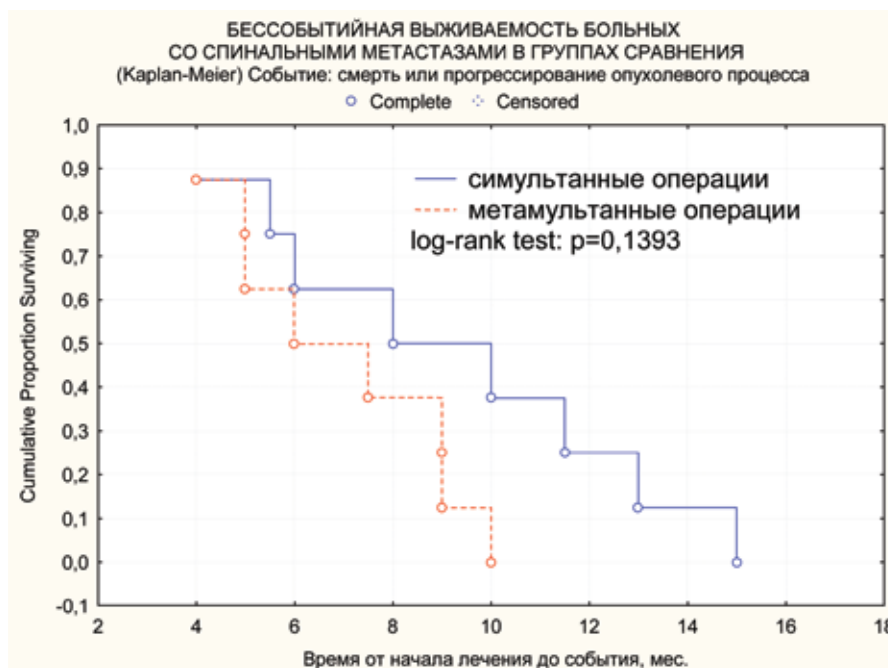


Рис. 2. Показатели бессобытийной выживаемости больных со спинальными метастазами. Различия статистически незначимы: $p=0,1393$ (log rank test). Медиана бессобытийной выживаемости в группе с симультанными операциями составляет $8 \pm 3,5$ месяца; в группе с метасимультанными операциями – 6 ± 3 месяца

томия Th6, резекция опухоли с декомпрессией дурального мешка и корешков, ламинарная стабилизация Th5-Th7. Получены г/а 40631-633/14 – почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант, г/а №40636- 638 – после декальцинации, метастаз почечно-клеточного рака, светлоклеточный вариант. Консультирован химиотерапевтом, рекомендованы таргетная терапия нексаваром в дозе 800 мг/сутки длительно и золедроновая кислота 4 мг в/капельно 1 раз в 28 дней до 1 года. В послеоперационном периоде в течение 3 месяцев регрессировал нижний парапарез с 2 до 4 баллов, пациент передвигается в ходунках. Качество жизни по ШК составило 70 баллов. Признаков опухолевой прогрессии на МРТ позвоночника и СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза не выявлено. В феврале 2015 г. – ухудшение состояния, признаки генерализации опухоли по данным МРТ и СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Длительность безрецидивного периода составила 9 месяцев.

Пример 2. Больной О., 26.06.1951 г. р., находился в отделении нейроонкологии РНИОИ с 19.11.2013 г. по 04.12.2013 г. с диагнозом: C79.5. Метастаз рака левой почки в Th1 позвонок с патологическим переломом. Страдает в течение 2 недель, когда появились и стали нарастать слабость и ограничение силы и объема движений в верхних и нижних конечностях, снижение чувствительности в них. Обратился в центр МРТ, где 29.10.2013 г. на МРТ шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника обнаружен остеолитический метастаз в Th1 позвонок с патологическим переломом

и компрессией дурального мешка (рис. 3). Качество жизни по ШК перед операцией составило 60 баллов. 21.11. 2013 г. выполнена симультанная операция: радикальная нефрэктомия слева и декомпрессивная ламинэктомия Th1, резекция опухоли, ламинарная стабилизация C7-Th2. Гистологический анализ № 77990-92 – почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант, во фрагментах кости Th1 позвонка – метастаз почечно-клеточного рака. В послеоперационном периоде – стандартное ведение. С 11-х суток послеоперационного периода назначена таргетная терапия нексаваром в дозе 800 мг в сутки, переносил хорошо. При контрольном МРТ и СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза в марте 2015 г. генерализации опухоли не выявлено, продолжает таргетную терапию нексаваром. Регресс нижнего парапареза до 4 баллов, больной передвигается самостоятельно. Качество жизни по ШК на 14.10.2014 г. составило 70 баллов. Длительность безрецидивного периода – 15 месяцев.

Качество жизни по ШК на 12.03.2015 г. составило 70 баллов.

Б. Отсроченное появления метастазов рака почки. Пример 1. Больной Б. Р., мужчина 1960 г. р., находился в отделении нейроонкологии с 11.02.2013 г. по 26.02.2013 г. с диагнозом: C79.3. Метастаз рака правой почки в левую затылочную долю, верхнюю долю правого легкого. Оперирован в РНИОИ по поводу рака правой почки, 26.04.2011 г. – нефрэктомия справа, г/а № 5631-65 – почечно-клеточный рак. 6.12.2012 г. – резекция верхней доли правого легкого, г/а № 74878-79/12 –



Рис. 3. МРТ шейного отдела позвоночника, 29.10.2013 г.: остеолитический мтс в Th1 позвонок с патологическим переломом и компрессией дурального мешка

мтс почечно-клеточного рака. Спустя 1,5 года стали беспокоить головные боли, шаткость при ходьбе, головокружение, больной периодически при ходьбе натывался на предметы. На МРТ головного мозга от 31.01.2013 г. – метастаз в левой затылочной доле (рис. 4). Качество жизни по ШК перед операцией составило 60 баллов. 15.02.2013 г. – костнопластическая трепанация черепа в левой затылочной области, удаление метастаза рака правой почки, г/а № 8957-58/13 – метастаз почечно-клеточного рака. Больной консультирован химиотерапевтом, рекомендована таргетная терапия нексаваром в дозе 800 мг/сутки длительно. До сентября 2014 г. качество жизни по ШК составляло 70 баллов. В сентябре 2014 г. отмечается ухудшение состояния, при обследовании в РНИОИ на МРТ и СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза – признаки генерализации процесса на фоне приема таргетной терапии нексаваром в

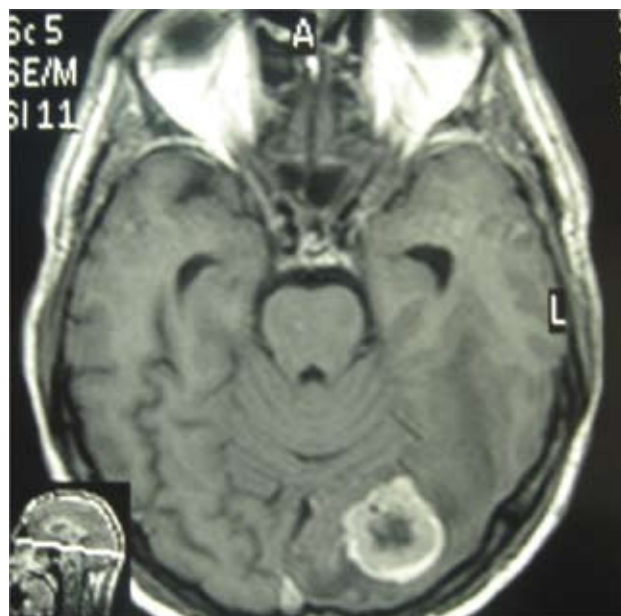


Рис. 4. МРТ больного Б. Р. до операции от 31.01.2013 г.: метастаз в левой затылочной доле

дозе 800 мг в сутки. Длительность безрецидивного периода составила 8 месяцев.

Учитывая, что гистологический тип опухоли в обеих группах одинаковый, проведение симультанной операции при одновременном удалении первичной опухоли и её метастазов с последующей таргетной терапией нексаваром заметно улучшает продолжительность безрецидивного периода у больных со спинальными метастазами. У пациентов с церебральными метастазами наблюдались более быстрая прогрессия опухолевого процесса и смерть. Однако существенно увеличения продолжительности жизни и длительности безрецидивного периода у больных как с церебральными, так и со спинальными метастазами первичного рака почки не отмечено. Таким образом, следует искать новые пути решения проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайдар Б. В., Парфенов В. Е., Щербук Ю. А., Труфанов Г. Е. и соавт. Практическая онкология. – 2005. – Т. 6. № 3. – С. 172-177.
2. Зайцев А. М., Алексеев Б. Я., Куржупов М. И., Самарин А. Е., Кирсанова О. Н., Калпинский А. С., Каприн А. Д. Симультантные операции у больных раком почки с одновременным опухолевым поражением головного мозга // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. – 2014. – Т. 78. № 3. – С. 44-49.

Поступила 23.06.2015