

ШКАЛА ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА ПРИ МЕТАСТАЗАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОЗВОНОЧНИК

Э.Р. Мусаев, А.М. Степанова, С.Л. Гуторов, В.В. Бурляев, М.Д. Алиев

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в позвоночник, оценка прогноза, шкала

Рак молочной железы — важная проблема современной онкологии. Заболеваемость им ежегодно растет. Рак молочной железы имеет особенную предрасположенность к метастазированию в кости скелета, вызывая такие осложнения, как болевой синдром, патологические переломы, компрессионный синдром, что значительно отягощает течение основного заболевания. В настоящее время не существует специализированных шкал для оценки прогноза при метастазах рака молочной железы в позвоночник, в которых бы учитывались как биологические свойства опухоли, так и ортопедические и неврологические особенности каждой пациентки.

На основании оценки 76 пациенток была разработана математическая шкала оценки прогноза при метастазах рака молочной железы в позвоночник.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин. Заболеваемость РМЖ неуклонно растет, и ежегодно в мире выявляют 1,3 млн вновь заболевших. За 6 лет прирост заболеваемости РМЖ составил 11,5%.

РМЖ имеет особенную предрасположенность к появлению вторичного поражения костей. При РМЖ метастазы в кости встречаются у более 60% больных (Жукова Л.Г. и соавт., 2014). По данным Manders и соавт. [1], у 70% пациенток, у которых в анамнезе был РМЖ, с течением времени будут выявлены метастазы в кости. Coleman [2] отмечает, что при вскрытии у 70% умерших пациенток, страдавших РМЖ, были выявлены метастазы данной локализации.

Чаще поражаются поясничный и грудной отделы позвоночника (59 и 57% случаев соответственно). Далее идут кости таза (49%), ребра (30%), бедренные кости (24%), кости черепа (20%), шейный отдел позвоночника (17%) и плечевые кости (13%) [3].

В большинстве случаев поражение костей носит множественный характер, а солитарное — в 20–40% [4]. Изолированное метастатическое поражение костной системы при РМЖ, по некоторым данным,

встречается у 17–37% пациенток с диссеминированным РМЖ [5].

Бессимптомное поражение костной системы метастазами РМЖ встречается крайне редко. Наиболее частыми проявлениями костных метастазов являются болевой синдром, патологические переломы, компрессионный синдром и гиперкальциемия [6]. Метастазы в кости значительно отягощают течение болезни, ухудшают качество жизни больного и приводят к ее сокращению, поскольку обуславливают возникновение болевого синдрома, приводят к инвалидизации, не позволяют вести активный образ жизни, в ряде случаев затрудняют получение адекватного системного лечения [7].

Показатели выживаемости при метастазах РМЖ в костях значительно выше, чем при метастатическом поражении других внутренних органов. Так, в исследованиях Coleman [8], основанных на анализе 489 больных, продолжительность жизни при метастазах в кости составила 24 мес, а при метастазах в печень — лишь 3 мес. Ожидаемая продолжительность жизни пациенток при наличии только метастатического поражения костной системы составляет 48 мес, а 5-летняя выживаемость — 39%. Другие авторы отметили безусловно большую продолжительность жизни у пациенток с метастатическим поражением костей по сравнению с висцеральными метастазами, что в среднем составило 24–36 мес [9].

Таким образом, метастазы в кости являются «благоприятным» прогностическим признаком, несмотря на то, что в большинстве случаев поражение носит множественный характер. Относительно

Адрес для корреспонденции

А.М. Степанова
E-mail: stepanovas@list.ru

благоприятный прогноз у этих больных делает актуальным проведение паллиативного лечения, улучшающего качество жизни пациентов.

В основе лечения диссеминированного РМЖ всегда лежит системное лечение, к которому РМЖ является высокочувствительным. Оно включает в себя применение химиотерапии, эндокринотерапии, таргетной терапии в зависимости от особенности первичной опухоли и ее молекулярного субтипа [10]. В последнее время назначение бисфосфонатов является обязательным для пациенток с диссеминированным РМЖ. Препараты данной группы позволяют снизить риск развития осложнений, связанных с костной диссеминацией.

Локальное лечение при диссеминированной стадии болезни всегда является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни [11]. Одновременное использование системного и различных видов локального лечения позволяет осуществлять профилактику осложнений костного метастазирования, значительно уменьшить симптомы, обусловленные наличием костных метастазов, поддержать хорошее качество жизни пациентов в течение длительного периода [11].

Основной целью хирургического лечения является уменьшение или предотвращение появления неврологического дефицита и болевого синдрома [11], а задачей — улучшение качества жизни за счет уменьшения болевого синдрома, коррекции патологического перелома, декомпрессии нервных структур, сохранения более высокого функционального статуса. Выбор тактики всегда основывается на возможности проведения комплексного лечения, на онкологическом и ортопедическом прогнозе пациентки, ожидаемой продолжительности жизни. Необходимо также учитывать ожидаемый после операции неврологический статус больного и его общее состояние [12].

В случае метастатического поражения позвоночника РМЖ применяются малоинвазивные методики и открытые операции.

Онкологическая оценка прогноза пациенток по специализированным шкалам является одним из ведущих критериев, определяющих тактику локального лечения.

Существует множество шкал для определения прогноза и выбора объема хирургического лечения при метастазах солидных опухолей в позвоночник (шкалы Tokuhashi, Tomita, модифицированная шкала Bauer). Однако в них не учитываются факторы, характерные непосредственно для РМЖ.

Разработка прогностической шкалы

На основании анализа лечения 76 больных с метастазами РМЖ в позвоночник нами предпринята попытка построения модели влияния ряда параметров на выживаемость пациенток, позволяющих

оценить целесообразность того или иного вмешательства на позвоночнике.

Современные прогностические шкалы основываются, как правило, на системе подсчета баллов по нескольким основным прогностическим факторам. Эту систему мы положили в построение и нашей математической модели.

Учитывая большое количество факторов, влияющих на онкологический и ортопедический прогнозы при РМЖ, на первом этапе в нашей работе проводился однофакторный анализ таких показателей, как возраст, менструальный статус, размер первичной опухоли (Т), количество пораженных лимфоузлов (N), рецепторный статус опухоли, статус HER 2, степень злокачественности опухоли (G), уровень Ki-67, безрецидивный интервал, локализация метастазов, их количество, локализация метастазов в позвоночнике, статус ECOG на момент обращения.

Также проводился однофакторный анализ признаков, влияющих на отдаленные ортопедические и неврологические результаты (длительность компрессии спинного мозга, неврологический статус, результаты стероидной пробы, степень нестабильности позвоночника по шкале SINS). Данный анализ позволил нам выделить отдельные факторы, достоверно влияющие на отдаленные результаты.

Учитывая вторичный характер опухолевого поражения, разнородный характер группы больных, обращения в РОНЦ из других лечебных учреждений, зачастую невозможно адекватно оценить объем полученного лечения. Поэтому в нашу работу не был включен такой показатель, как объем и адекватность проведенной системной терапии.

При однофакторном анализе признаков, влияющих на отдаленные онкологические и ортопедические результаты, мы выделили семь, достоверно влияющих на выживаемость после локального лечения больных РМЖ с метастазами в позвоночник: рецепторный статус опухоли ($p=0,003$), статус Her 2 ($p=0,021$), безрецидивный интервал ($p=0,04$), локализация метастазов ($p=0,015$), их количество ($p=0,054$), оценка неврологического статуса по шкале Frankel на момент обращения ($p=0,076$), оценка по шкале нестабильности позвоночника SINS ($p=0,005$).

Для установления возможности практического применения мы исследовали прогностическую роль различных сочетаний факторов, выбранных в ходе однофакторного анализа. Далее к каждому признаку был вычислен свой регрессионный коэффициент, при этом все регрессионные коэффициенты статистически значимы ($p \leq 0,05$) при допустимой погрешности в 5%. Предложенная модель правильно (100%) предсказывает прогнозы для наложенных ограничений (тройного негативного субтипа РМЖ и «компрессии») и с 5%-ной ошибкой — для чувствительности и специфичности. Значения чувстви-

тельности и специфичности превышают 94%, при этом числовое значение специфичности чуть выше (95,24 против 94,12%), что допустимо на практике.

Сформированная модель достаточно легка в применении (см. таблицу): исходные характеристики каждой пациентки (столбец 1) оцениваются в баллах (столбец 2), каждый балл умножается на свой коэффициент регрессии (столбец 3).

Таблица. Описание прогностических факторов и коэффициентов регрессии в математической модели

Факторы и их состояние	Баллы	Коэффициент регрессии
Неврологический статус (Frankel)		
Е	1	0,58
Д	2	
А, В, С	3	
Локализация метастазов		
Скелет и мягкие ткани	1	0,62
Скелет и печень	2	
Скелет и ЦНС/легкие	3	
Количество метастазов		
Солитарный	1	1,45
Единичные	2	
Множественные	3	
Статус рецепторов гормонов		
РЭ, РП+	1	0,18
РП+, РЭ– или РП–, РЭ+	2	
РП, РЭ–	3	
Статус HER2/NEU		
HER–	1	3,59
HER+ (с терапией трастузумабом)	2	
HER+ (без трастузумаба)	3	
Безрецидивный интервал		
Более 2 лет	1	1,48
Менее 2 лет	2	
На момент выявления заболевания	3	
Шкала нестабильности позвоночника SINS		
Отсутствие признаков нестабильности	1	1,13
Угроза нестабильности	2	
Нестабильность	3	

Сюда же прибавляется такой показатель, как «Компрессия», который объединяет в себе все основные показания к хирургическому лечению:

- компрессия спинного мозга костными отломками;
- быстро нарастающий неврологический дефицит;
- нестабильность позвоночника с соответствующей клинической картиной;

- неэффективность лучевой терапии, проведенной на очаг поражения позвоночника.

При этом отсутствие этих факторов оценивается как ноль, а присутствие с помощью отрицательных баллов (–3).

Дополнительно в формулу вводится постоянная величина под названием «Constanta», равная –15,18.

Далее вычисляется сумма.

Таким образом, наша математическая модель выглядит так.

$$R = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_n x_n,$$

где: R – показатель прогноза при метастазах РМЖ в позвоночник;

b – постоянный коэффициент регрессии;

b₀ – показатель «constant»;

x – оценочный балл на каждый признак.

Полученная сумма в дальнейшем оценивается, и определяется прогноз для каждой конкретной пациентки.

- если $R \leq 0,07$, то для данного больного онкологический и ортопедический прогноз неблагоприятный;

- если $R = -0,15 < R < 0,07$, то прогноз промежуточный;

- если $R \geq -0,15$, онкологический и ортопедический прогнозы благоприятные.

На примере наших 76 пациенток была ретроспективно проверена работоспособность модели. Также была проведена проспективная оценка адекватности работы модели на 17 больных, не вошедших в исследование. Модель правильно предсказывает прогнозы пациенток, в том числе при тройном негативном раке и ограничении на показания к оперативному лечению метастазов в позвоночник.

Одной из самых важных частей нашего исследования была оценка отдаленных результатов локального лечения пациенток, поделенных на группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов согласно нашей математической модели.

В группу благоприятного прогноза вошли 24 (31,6%) пациентки, промежуточного – 19 (25%) и неблагоприятного – 33 (43,4%) пациентки.

При сравнении медиан выживаемости без прогрессирования после локального лечения в группах благоприятного и промежуточного прогнозов при благоприятном она больше (14,5 и 5,9 мес), а разница между ними статистически значима (HR 0,62; p=0,002). В случае благоприятного и неблагоприятного прогноза (14,5 и 3,4 мес) в первом случае она также больше, что статистически значимо (HR 0,58; p=0,001). Медианы выживаемости без прогрессирования после локального лечения в группах промежуточного и неблагоприятного прогнозов составили 5,9 и 3,4 мес соответственно, и разница между ними статистически значима (HR 0,67; p=0,02) (рис. 1).

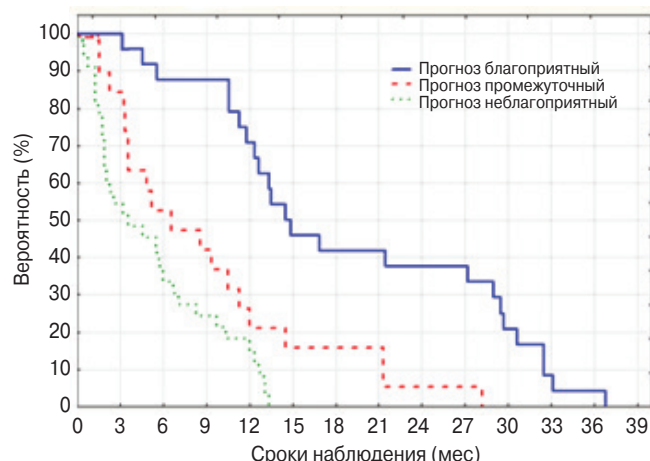


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования после локального лечения в группах прогноза согласно математической модели

При сравнении медиан общей выживаемости после локального лечения в группах благоприятного и промежуточного прогнозов при благоприятном она больше, и разница между ними статистически значима (HR 0,57; $p=0,009$). В случае благоприятного и неблагоприятного прогнозов, согласно нашей математической модели (48,7 и 11,8 мес), в первом случае она больше, что статистически значимо (HR 0,41; $p=0,003$). Медианы общей выживаемости после локального лечения в группах промежуточного и неблагоприятного прогнозов составили 36,5 и 11,8 мес соответственно, и разница между ними статистически значима (HR 0,67; $p=0,008$) (рис. 2).

Как в любой из существующих прогностических шкал, в нашей было необходимо соотнести группы прогноза с ожидаемой продолжительностью жизни.

Точкой отсчета продолжительности жизни групп неблагоприятного прогноза в большинстве прогностических шкал является срок жизни менее 6 мес. Шесть месяцев — это та продолжительность жизни, при которой большинство шкал (Tomita, Tokuhashi,

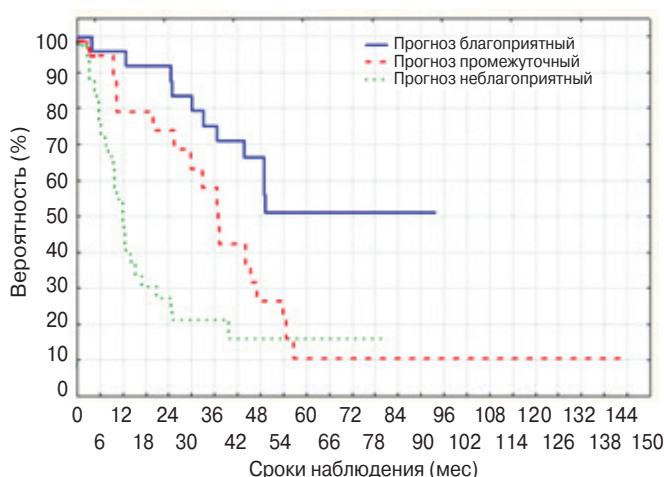


Рис. 2. Общая выживаемость после локального лечения в группах прогноза согласно математической модели

Вауер и др.) рекомендуют отказаться от хирургического лечения и применять симптоматическую терапию. Именно поэтому в ходе нашей работы для определения плохого прогноза мы выбрали этот срок жизни.

Однако в нашем исследовании медиана общей выживаемости после локального лечения в группе неблагоприятного прогноза составила 11,8 мес. Ввиду этого в нашей разработанной шкале мы установили временной промежуток ожидаемой продолжительности жизни от 6 мес до 1 года.

По данным литературы, средняя продолжительность жизни при метастазах РМЖ в позвоночник составляет 24–36 мес (Ueno и соавт., 2009; Coleman и соавт., 2014). В ходе нашей работы в группе промежуточного прогноза медиана общей выживаемости составила 36,5 мес. Таким образом, при определении продолжительности жизни в группе промежуточного прогноза мы остановились на сроках 1–3 года.

Медиана общей выживаемости после локального лечения в группе благоприятного прогноза в нашем исследовании составила 48,7 мес, и, исходя из этого, нами была рекомендована ожидаемая продолжительность жизни более 3 лет.

Таким образом, результаты применения нашей математической модели выглядят так:

- если R больше 0,07, то для данного больного онкологический и ортопедический прогноз неблагоприятный, ожидаемая продолжительность жизни от 6 мес до 1 года;
- если $-0,15 < R < 0,07$, то прогноз промежуточный, ожидаемая продолжительность жизни от 1 года до 3 лет;
- если R меньше $-0,15$, онкологический и ортопедический прогнозы благоприятные, ожидаемая продолжительность жизни более 3 лет.

Заключение

Применяя на практике разработанную математическую модель, можно с большой долей вероятности предсказать отдаленные онкологические и ортопедические результаты локального лечения и, исходя из них, выбрать адекватный объем хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Manders K., van de Poll-Franse L.V., Creemers G.J., Vreugdenhil G., van der Sagen M.J., Nieuwenhuijzen G.A., Roumen R.M., Voogd A.C. Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group. *BMC Cancer*. 2010, v. 6, p. 179.
2. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin. Cancer Res.* 2006, v. 12 (20 Pt. 2), p. 6243–6249.
3. Chow E., Finkelstein J.A., Sahgal A., Coleman R.E., DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. *Metastatic cancer to the bone: Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. 2011, p. 2192–2204.

4. James J.J., Evans A.J., Pinder S.E., Gutteridge E., Cheung K.L., Chan S., Robertson J.F. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological – radiological correlations and prognostic features. *Br. J. Cancer*. 2008, v. 89, No. 4, p. 660-665.
5. Plunkett T.A., Smith P., Rubens R.D. Risk of complications from bone metastases in breast cancer. Implications for management. *Eur. J. Cancer*. 2010, v. 36, p. 476-482.
6. Bob T.Li., Wong Matthew H., Pavlakakis N. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. *J. Clin. Med*. 2014, v. 3, p. 1-24.
7. Ripamonti C., Bandieri E., Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol*. 2011, p. 22.
8. Coleman R.E., Holen I.; eds. Niederhuber J.E., Armitage J.O., Doroshow J.H., Kastan M.B., Tepper J.E. Bone metastasis: *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier. 2014, p. 739-763.
9. Ueno N.T., de Souza J.A., Booser D. et al. Pilot study of targeted skeletal radiation therapy for bone-only metastatic breast cancer. *Clin. Breast. Cancer*. 2009, v. 9, p. 173-177.
10. Борисова Е.И., Гуторов С.Л., Воронцов А.Ю. Эндокринотерапия рака молочной железы: оптимальная последовательность и вопросы преодоления резистентности. *Фарматека*. 2012, № 18.
11. Ibrahim A., Crockard A., Antonietti P., Boriani S., Bünger C., Gasbarrini A. et al. Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multicenter prospective observational study of 223 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2007. *J. Neurosurg. Spine*. 2012, v. 8, No. 3, p. 271-278.
12. Shehadi J.A., Sciubba D.M., Suk I., Suki D., Maldaun M.V., McCutcheon I.E., Nader R., Theriault R., Rhines L.D., Gokaslan Z.L. Surgical treatment strategies and outcome in patients with breast cancer metastatic to the spine: a review of 87 patients. *Eur. Spine J*. 2007, v. 16 (8), p. 1179-1192.

Статья поступила 02.08.2016 г., принята к печати 15.08.2016 г.
Рекомендована к публикации А.К. Валиевым

THE SCALE OF ASSESSMENT OF PROGNOSIS FOR BREAST CANCER METASTASES TO THE SPINE

Musaev E.R., Stepanova A.M., Gutorov S.L., Burljaev V.V., Aliyev M.D.

Key words: breast cancer, metastases in the spine, assessment of the prognosis, scale

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Breast cancer – is the important problem of modern oncology. Its incidence is increasing every year. Breast cancer has particular predisposition to metastasize to the bones. It causes such complications as the pain syndrome, pathologic fractures, compression syndrome, which significantly aggravates the underlying disease. There are no specific scales for evaluating the prognosis of metastatic breast cancer in the spine, which would be considered the biological properties of the tumor, as well as orthopedic and neurological characteristics of the patient.

On the basis of 76 patients, the mathematical scale was developed, which can predict the individual prognosis for breast cancer metastases in the spine.