

## МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЗВОНОЧНИКА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

**М.Д. Алиев, А.М. Степанова, Э.Р. Мусаев, А.К. Валиев, С.Л. Гуторов**

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва  
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: commononc@ronc.ru

### Аннотация

В обзоре литературы представлены современные данные по факторам, влияющим на продолжительность жизни и онкологический прогноз при диссеминированном раке молочной железы с метастазами в позвоночник.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастазы в кости, позвоночник, факторы прогноза.

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространённых онкологических заболеваний у женщин. Оно занимает четвертое место по распространенности в мире [1]. Заболеваемость РМЖ неуклонно растёт, и ежегодно в мире выявляют 1,3 млн вновь заболевших пациенток. РМЖ характеризуется как опухоль, часто метастазирующая в кости. По данным Manders et al. [2], у 70 % пациенток, у которых в анамнезе есть диагноз РМЖ, с течением времени будут выявлены метастазы в кости. Эти данные подтверждаются исследованием R.E. Coleman, в котором было показано, что при вскрытии у 70 % умерших пациенток с анамнезом рака молочной железы имелись метастазы с поражением костной системы [3].

Основные факторы прогноза развития метастатического поражения костей при РМЖ хорошо известны. Это наличие более 4 пораженных подмышечных лимфоузлов на момент постановки диагноза, размер опухоли более 2 см, положительный статус по рецепторам эстрогена, отрицательный по рецепторам прогестерона и молодой возраст пациенток [4]. Приблизительно 48 % метастазов в кости при РМЖ носят остеолитический характер, 13 % – остеобластический характер, 38 % – смешанный [4]. Наиболее часто поражаются поясничный и грудной отделы позвоночника (59 и 57 % случаев соответственно). Далее по частоте идут кости таза (49 %), ребра (30 %), бедренные кости (24 %), кости черепа (20 %), шейный отдел позвоночника (17 %) и плечевые кости (13 %) [5, 6].

Для РМЖ характерно множественное поражение костной системы. По некоторым данным, изолированное метастатическое поражение костей при РМЖ встречается у 17–37 % пациенток с диссеминированным РМЖ [7]. M. Koizumiet et al. в своем исследовании, включавшем 703 пациентки

с диагностированными метастазами в кости РМЖ, выяснили, что на момент диагностики у 289 (41 %) больных имелось солитарное поражение костной системы и у 414 (59 %) – имелись множественные метастазы. Средний период появления первого солитарного костного метастаза составил 1130 дней, при множественных метастазах – 976 дней после постановки первичного диагноза. В представленном исследовании были определены основные факторы, влияющие на солитарность поражения, к ним относятся стадия заболевания и гистологический тип опухоли. Ранняя стадия и высокая степень дифференцировки опухоли наиболее часто сочетались с солитарным поражением костной системы [8].

В.Е. Калистов и др. [9] опубликовали исследование, целью которого являлась оценка частоты развития метастазов в кости в зависимости от стадии РМЖ. В исследование вошли 2075 больных РМЖ, получавших лечение в Центральной клинической больнице МЦ в 1980–2004 гг. Средний возраст составил 59,2 (25–91) года. Из них у 232 (11,2 %) пациенток были выявлены метастазы в кости, которые были диагностированы при всех исходных стадиях заболевания, вследствие длительного периода наблюдения. При этом при I стадии метастазы в кости впоследствии возникли в 5 % случаев, при II – в 10,5 %, при III – в 17,6 %, при IV стадии – в 45,6 %, при инфильтративно-отечной форме – в 28,5 % случаев. Средний период до определения метастазов в кости у этих больных составил 36,8 (30,9–42,6) мес (I стадия – 53,2 (39,3–67,1) мес, при IIa стадии – 42,9 (23,5–62,2) мес, при IIб – 50,3 (36,3–64,4) мес, при III стадии – 38,7 (26,5–51,0) мес).

По данным R. Nishimura et al., средняя продолжительность жизни после диагностики диссеми-

нирования РМЖ в настоящее время составляет 22 мес, 26 мес при изолированном поражении костной системы, 21 мес при комбинированном поражении как костей, так висцеральных органов и 18 мес при висцеральном [10]. Другие авторы отметили безусловно большую продолжительность жизни у пациенток с метастатическим поражением костей по сравнению с висцеральным поражением, что в среднем составило 24–36 мес [11]. Изолированное поражение костной системы при РМЖ является независимым благоприятным прогностическим фактором при диссеминированном РМЖ [8].

Метастазы в кости значительно отягощают течение болезни, ухудшают качество жизни пациентки, поскольку обуславливают возникновение болевого синдрома, приводят к инвалидизации, затрудняют получение адекватного системного лечения [12]. Однако показатели выживаемости при метастазах РМЖ в кости значительно выше, чем при поражении висцеральных органов, и являются благоприятным прогностическим признаком, несмотря на то, что в большинстве случаев поражение носит множественный характер. Относительно благоприятный прогноз у этих больных делает актуальным проведение локального лечения, направленного на улучшение качества жизни пациентов.

В настоящее время нет единого мнения о наиболее важных прогностических факторах, влияющих на продолжительность жизни при диссеминированном РМЖ. По данным многих авторов, прогноз при лечении пациенток с РМЖ зависит от морфологических и биологических характеристик опухоли, ее распространенности, клинко-патофизиологических особенностей организма больной (возраст, период жизни – репродуктивный/перименопаузальный, мутации *BCR1/2*). Важным показателем является ответ опухоли на 1-ю линию лекарственного лечения: наиболее благоприятные отдаленные результаты отмечают при полном первичном ответе новообразования (полная регрессия) [13, 14, 15, 16].

По данным I.K. Hims et al., которые провели мультивариантный анализ, при прочих равных условиях, общая выживаемость пациенток с метастатическим РМЖ зависит от количества пораженных метастазами органов, симптоматики (асимптоматичности) на момент выявления прогрессирования, степени дифференцировки и рецепторного статуса опухолевых клеток, локализации первичной опухоли [17].

A.C. Regierer et al. провели исследование, включавшее ретроспективный анализ данных о 2269 пациентках. При этом достоверно значимыми факторами прогноза у больных диссеминированным РМЖ оказались длительность безметастатического периода, локализация метастазов и рецепторный статус опухоли [18]. По другим данным, наиболее значимыми показателями, влияющими на продолжительность жизни пациенток с метастазами

только в кости, являются положительный рецепторный статус и солитарность поражения костной системы [19].

Одни факторы прогноза проявляют себя вне зависимости от проводимого лечения. Например, возраст меньше 40 лет, метастатическое поражение лимфатических узлов – это факторы плохого прогноза, проявляющие себя как без адъювантного лечения, так и на фоне такого лечения. Другие факторы прогноза проявляют или значительно усиливают своё влияние только на фоне системной терапии (РЭ, РП). Кроме того, ряд гистологических форм РМЖ также имеет прогностическое значение. Например, к благоприятным гистологическим формам относят муцинозную, медуллярную и тубулярную формы РМЖ [20].

Прогностическое значение ЭР-статуса опухоли объясняется его корреляцией с другими факторами, определяющими благоприятный прогноз. Это пожилой возраст, низкая степень гистологической злокачественности, низкая S-фракция, низкий пролиферативный индекс. В отсутствие адъювантной гормонотерапии показатели 5-летней безрецидивной выживаемости у больных с ЭР-положительными опухолями при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах на 10 % выше, чем у пациентов с ЭР-отрицательными опухолями [21].

В 20–30 % случаев рака молочной железы выявляется гиперэкспрессия *HER-2/neu*, который относится к рецепторам эпидермального фактора роста и является важным фактором канцерогенеза РМЖ. Гиперэкспрессия *HER-2/neu* в опухоли (*HER-2/neu+* РМЖ) сопровождается резким снижением апоптоза и уровня рецепторов эстрогенов в опухоли, усилением пролиферации. В результате опухоли с *HER-2/neu+* статусом имеют более агрессивное течение и более высокую резистентность к проводимой терапии, что, безусловно, оказывает значительное влияние на прогноз.

На ASCO в 2004 г. были представлены результаты ретроспективного анализа результатов лечения 906 больных РМЖ без регионарных метастазов при 6-летнем сроке наблюдения. При мультивариантном регрессионном анализе только *Her-2/neu* имел самостоятельное прогностическое значение независимо от размера опухоли и гормонально-рецепторного статуса [22]. В данном обзоре, нельзя не упомянуть и об индексе пролиферации опухоли, который является прогностическим фактором при многих формах локализации опухолевого процесса. Известно, что пациентки, опухоли которых экспрессируют *Ki-67* более чем в 50 % клеток, имеют высокий риск развития рецидива заболевания и отдаленного метастазирования [23, 24].

Несмотря на то, что некоторые врожденные мутации, такие как *BRCA1* и *BRCA2*, предрасполагают к развитию РМЖ, их прогностическая ценность неоднозначна. Так как критерии, опреде-

ляющие состояние менопаузы, широко варьируют, некоторые исследователи в качестве суррогата этого фактора предлагают использовать возраст старше 50 лет.

В настоящее время широкое распространение получило определение молекулярного типа опухоли как фактора прогноза, при этом выделяют люминальный А, люминальный В, HER-2/neu(+), базальноподобный подтипы РМЖ [25]. Люминальный тип А РМЖ встречается в 30–45 %. Это эстроген-зависимые опухоли. Для них характерен более поздний возраст развития опухоли, высокая степень дифференцировки, низкий пролиферативный индекс. Эти опухоли менее агрессивны, характеризуются лучшим прогнозом по сравнению с рецептор-негативными раками [26]. У таких пациенток существенно снижен риск развития рецидивов в течение первых 2 лет и выше общая выживаемость, отмечается высокая эффективность гормональной терапии и неоадьювантной химиотерапии [27].

Люминальный тип В РМЖ – это эстроген-зависимые агрессивные опухоли, которые встречаются в 14–18 %. Для них характерен ранний возраст развития, низкая дифференцировка опухоли, высокий пролиферативный индекс, как правило, большой размер опухоли и вовлечение в процесс лимфатических узлов. Опухоли люминального типа В имеют значительно худший прогноз и большую вероятность рецидивов, чем другие рецептор-позитивные опухоли. Они часто не чувствительны к тамоксифену и ингибиторам ароматазы, но обладают чувствительностью к трастузумабу [28].

ERBB2 (HER2) позитивный тип РМЖ встречается у 8–15 % пациенток. Это эстроген-независимые опухоли, с высоким пролиферативным индексом, отличающиеся агрессивным течением. Для них характерна низкая дифференцировка, большой размер, вовлечение лимфатических узлов. При опухолях данного типа эффективно адьювантное назначение трастузумаба, они не чувствительны к гормонотерапии [26].

Кроме того, выделяют базальный, или «трижды-негативный», тип РМЖ, при котором не экспрессируются рецепторы стероидных половых гормонов и отсутствует амплификация гена Her2/neu. Он составляет от 11 до 17 % всех гистологических вариантов РМЖ [29, 30]. Этот подтип РМЖ чаще встречается у пациенток до 40 лет [31], клинически характеризуется большим размером опухоли, протоковой или метапластической гистологической формой опухоли, низкой дифференцировкой, высоким индексом пролиферативной активности (разброс от 10 до 90 %) [32]. Отдаленная выживаемость больных с опухолями данного типа ниже, чем при других типах РМЖ [33]. При этом удельный вес больных с I стадией процесса в этой группе крайне низкий и велика вероятность развития местнора-

спространенных и метастатических форм [34]. У пациенток с базальным РМЖ плохие перспективы выздоровления независимо от поражения лимфатических узлов. Большинство BRCA1-ассоциированных раков относится к этому типу. Прогноз у пациенток данной группы ухудшает и тот факт, что риск развития метастазов в легкие и печень выше по сравнению с другими вариантами РМЖ [33], особенно в первый пятилетний период. У больных с тройным негативным РМЖ вероятность развития отдаленных метастазов и смерти в первые 5 лет после постановки диагноза выше в 4 раза [29].

Суммируя все вышесказанное, в 2009 г. был сформулирован список основных факторов, влияющих на прогноз при диссеминированном РМЖ. [35]. В настоящее время выбор тактики лечения пациенток с диссеминированным РМЖ основывается на:

- 1) гормональном статусе первичной опухоли или ее метастазов,
- 2) статусе по Her-2/neu,
- 3) продолжительности безметастатического периода от постановки диагноза и от завершения адьювантной терапии первичной опухоли,
- 4) локализации и распространенности метастатического поражения (висцеральные и невисцеральные метастазы),
- 5) объеме предыдущего лечения (включая его эффект и наличие устойчивости),
- 6) имеющихся симптомах поражения позвоночника,
- 7) ожидаемых побочных эффектах от лечения, доступности лечения.

Онкологическая оценка пациенток по специализированным шкалам является одним из ведущих критериев, определяющих тактику локального лечения. Прогноз пациентов с метастатическим поражением позвоночника при злокачественных новообразованиях различных локализаций и рекомендуемый объем операций с учетом продолжительности жизни обычно определяются по шкалам Tokuhashi [36], Tomita [37], модифицированной шкале Bauer [38]. Однако в них не учитываются факторы прогноза, характерные непосредственно для РМЖ.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН был проведен ретроспективный анализ результатов комбинированного лечения у пациентов с метастатическим поражением позвоночника, в котором сравнивались фактическая продолжительность жизни и ожидаемая, определяемая по шкале Tokuhashi. По результатам оценки ожидаемая двухлетняя выживаемость пациенток с метастатическим поражением позвоночника при РМЖ составила 0 %, в то время как фактическая составляла 75 % [39].

U. Benjamin et al. на основе ретроспективного анализа 125 пациенток с метастазами РМЖ в позвоночник выявили следующие основные



прогностические факторы: рецепторный статус пациентки и уровень поражения позвоночника (метастазы в шейный отдел оказались менее благоприятным фактором). При этом степень костной и висцеральной диссеминации не имела значительного прогностического значения [40].

На продолжительность жизни пациенток после локального лечения также значимо влияет ожидаемый послеоперационный неврологический статус. Многие авторы отмечают, что степень неврологических нарушений на момент начала лечения является важным прогностическим фактором, поскольку продолжительность жизни пациентов с глубоким неврологическим дефицитом значительно ниже [41, 42, 43]. Быстрое нарастание (менее чем за 48 ч) клиники компрессии спинного мозга также является самостоятельным неблагоприятным фактором. Пациенты с явлениями параплегии на момент начала лечения лишь в 10 % случаев восстанавливают способность самостоятельно передвигаться [43].

D. Rades et al. опубликовали результаты ретроспективного исследования, целью которого было выявление новых, наиболее значимых факторов, влияющих на неврологический статус и продолжительность жизни у 504 пациенток с компрессией спинного мозга при метастазах в позвоночник РМЖ [44]. Были проанализированы двигательный статус после локального лечения, динамика неврологического дефицита и компрессии спинного мозга после лечения и выживаемость. Как факторы, влияющие на вышеназванные показатели, оценивались возраст пациенток, оценка по шкале ECOG, число пораженных позвонков и других костей, наличие висцеральных метастазов, двигательный статус до лечения, интервал от первичной диагностики РМЖ до лучевой терапии и до появления компрессии спинного мозга, длительность

компрессии спинного мозга до начала лучевой терапии. По данным исследования выяснилось, что лучший функциональный результат наблюдался при хорошей двигательной активности до лучевой терапии, отсутствии висцеральных метастазов и медленном нарастании неврологического дефицита. Лучший локальный контроль авторы отметили у пациенток с единичными метастазами в позвоночник и отсутствием висцеральных метастазов. Наибольшая продолжительность жизни отмечалась у пациенток с единичным поражением позвоночника, отсутствием поражения других костей и висцеральных метастазов, длительным периодом нарастания неврологического дефицита.

### Заключение

За последние десятилетия выживаемость больных с метастазами РМЖ в кости значительно выросла. Кроме того, достижения комплексной терапии привели к снижению значимости оперативных вмешательств. Тем не менее хирургия продолжает играть важную роль в лечении метастатического поражения позвоночника. Современные фиксирующие системы позволяют создать стабильную фиксацию и активизировать пациентов в раннем послеоперационном периоде, однако для получения эффективных результатов лечения необходимы строгие критерии отбора пациентов для проведения того или иного объема хирургического вмешательства. Однако пока нет единого мнения о подходах к локальному лечению метастазов РМЖ в позвоночник, остается открытым вопрос об отборе пациенток для проведения активной хирургической профилактики возникновения перелома. Существующие прогностические шкалы не позволяют достоверно судить об онкологическом прогнозе и ожидаемой продолжительности жизни пациенток с метастазами РМЖ в позвоночник.

### ЛИТЕРАТУРА

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>. Accessed April 1, 2013
2. Mazon J.J., Lang P., Simon J.M., Toubiana T., Feuvret L., Boiserie G. New devices in radiation oncology // *Bull. Cancer*. 2009. Vol. 94 (1). P. 109–113.
3. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity // *Clin. Cancer. Res.* 2006. Vol. 12 (20 Pt 2). 6243s–6249s.
4. Li B.T., Wong M.H., Pavlakos N. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice // *J. Clin. Med.* 2014. Vol. 3 (1). P. 1–24. doi:10.3390/jcm3010001
5. Chow E., Finkelstein J.A., Sahgal A., Coleman R.E. Metastatic cancer to the bone // In: V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg, eds. DeVita, Hellman, and Rosenbergs Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. P. 2192–2204.
6. Laufer I., Sciubba D.M., Madera M., Bydon A., Witham T.J., Gokaslan Z.L., Wolinsky J.P. Surgical management of metastatic spinal tumors // *Cancer Control*. 2012. Vol. 19 (2). P. 122–128.
7. Qu Q., Zong Y., Fei X.C., Chen X.S., Xu C., Lou G.Y., Shen K.W. The importance of biopsy in clinically diagnosed metastatic lesions in patients with breast cancer // *World J. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 12. P. 93. doi: 10.1186/1477-7819-12-93.
8. Kuchuka B., Hutton P., Moretto T., Ng C., Addison L., Clemons M. Incidence, consequences and treatment of bone metastases in breast cancer patients – Experience from a single cancer centre // *J. Bone Oncol.* 2013. Vol. 2 (4). P. 137–144.
9. Каллистов В.Е., Николаев А.П., Одинцов С.В., Матякин Г.Г., Чуприк-Малиновская Т.П., Виноградова Н.Н. Основные подходы и результаты консервативного лечения больных с метастазами в кости // IX Российский онкологический конгресс. М., 2005.
10. Nishimura R., Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? // *Breast Cancer*. 2008. Vol. 29 (4). P. 303–308. doi: 10.1007/s12282-008-0042-3.
11. Ulmar B., Richter M., Kadir B., Brunner A., Puhl W., Huch K. Surgical treatment and prognosis factors in spinal metastases of breast cancer // *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* 2005. Vol. 143 (2). P. 186–194.
12. Ripamonti C., Trippa F., Barone G., Maranzano E. Prevention and Treatment of Bone Metastases in Breast Cancer // *J. Clin. Med.* 2013. Vol. 2. P. 151–175. doi:10.3390/jcm2030151
13. 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. Vol. 16 (8). P. 1179–1192.
14. Berry D.A., Cirincione C., Henderson I.C., Citron M.L., Budman D.R., Goldstein L.J., Martino S., Perez E.A., Muss H.B., Norton L., Hudis C., Winer E.P. Estrogenreceptor status and outcomes of modern

- chemotherapy for patients with node-positive breast cancer // JAMA. 2009. Vol. 295 (14). P. 1658–1667.
15. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 57. P. 43–66.
  16. Lin N.U., Thomssen C., Cardoso F., Cameron D., Cufer T., Falowfield L., Francis P.A., Kyriakides S., Pagani O., Senkus E., Costa A., Winer E.P. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO) – MBC Task Force: Surveillance, Staging, and Evaluation of Patients with Early Stage and Metastatic Breast Cancer // Breast 2013. Vol. 22 (3). P. 203–210. doi: 10.1016/j.breast.2013.03.006.
  17. Hims I.K., Ditsch N., Lenhard M.S. et al. Prognostic impact of local therapy of the primary tumor in metastatic breast cancer // ASCO Ann Meet, June 1–5, Chicago: Gen Poster Sess. J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30 (Suppl.) Abstr. 1114.
  18. Reips U.D., Funke F. Interval-level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator // Behav. Res. Methods. 2008. Vol. 40 (3). P. 699–704.
  19. Ahn S.G., Lee H.M., Cho S.H., Lee S.A., Hwang S.H., Jeong J., Lee H.D. Prognostic factors for patients with bone-only metastasis in breast cancer // Yonsei Med. J. 2013. Vol. 54 (5). P. 1168–1177. doi: 10.3349/ymj.2013.54.5.1168.
  20. Witham T.F., Khavkin Y.A., Gallia G.L., Wolinsky J.P., Gokaslan Z.L. Surgery insight: current management of epidural spinal cord compression from metastatic spine disease // Nat. Clin. Pract. Neurol. 2006. Vol. 2 (2). P. 87–94.
  21. Bentzon N., Düring M., Rasmussen B.B., Mouridsen H., Kroman N. Prognostic effect of estrogen receptor status across age in primary breast cancer // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 122 (5). P. 1089–1094.
  22. Sun J.M., Han W., Kim D.W. et al. Clinical relevance of Her-2 expression in node-negative breast cancer patients // Proc. ASCO. 2010. Vol. 23. Abstr. 598.
  23. Penault-Lorca F., Cayre A., Bouchet Mishellany F., Amat S., Feil-lel V., Le Bouedec G., Ferrière J.P., De Latour M., Chollet P. Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome // Int. J. Oncol. 2006. Vol. 22 (6). P. 1319–1325.
  24. Loehberg C.R., Almstedt K., Jud S.M., Haeberle L., Fasching P.A., Hack C.C., Lux M.P., Thiel F.C., Schrauder M.G., Brunner M., Bayer C.M., Hein A., Heusinger K., Heimrich J., Bani M.R., Renner S.P., Hartmann A., Beckmann M.W., Wachter D.L. Prognostic relevance of Ki-67 in the primary tumor for survival after a diagnosis of distant metastasis // Breast Cancer Res. Treat. 2013. Vol. 138 (3). P. 899–908. doi: 10.1007/s10549-013-2460-y.
  25. DeVita V.T. Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy // Cancer Res. 2008. Vol. 68 (21). P. 8643–8653.
  26. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A., Dressler L.G., Cowan D., Conway K., Karaca G., Troester M.A., Tse C.K., Edmiston S., Deming S.L., Geradts J., Cheang M.C., Nielsen T.O., Moorman P.G., Earp H.S., Millikan R.C. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study // JAMA. 2006. Vol. 295 (21). P. 2492–2502.
  27. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C., Leung S., Voduc D., Vickery T., Davies S., Fauron C., He X., Hu Z., Quackenbush J.F., Stijleman I.J., Palazzo J., Marron J.S., Nobel A.B., Mardis E., Nielsen T.O., Ellis M.J., Perou C.M., Bernard P.S. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (8). P. 1160–1167. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1370.
  28. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D., Gao D., Leung S., Snider J., Watson M., Davies S., Bernard P.S., Parker J.S., Perou C.M., Ellis M.J., Nielsen T.O. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer // J. Natl. Cancer. Inst. 2009. Vol. 101 (10). P. 736–750. doi: 10.1093/jnci/djp082.
  29. Dent R., Hanna W.M., Trudeau M., Rawlinson E., Sun P., Narod S.A. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2009. Vol. 115 (2). P. 423–428. doi: 10.1007/s10549-008-0086-2.
  30. Cheang M.C., Voduc D., Bajdik C., Leung S., McKinney S., Chia S.K., Perou C.M., Nielsen T.O. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 1 (5). P. 1368–1376. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1658.
  31. Basu S., Chen W., Tchou J., Mavi A., Cermik T., Czerniecki B., Schnall M., Alavi A. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization // Cancer. 2009. Vol. 112 (5). P. 995–1000.
  32. Li C.I., Daling J.R., Porter P.L., Porter P.L., Tang M.T., Malone K.E. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (32). P. 5312–5318. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1597.
  33. Yuan Z.Y., Wang S.S., Gao Y., Su Z.Y., Luo W.B., Guan Z.Z. Clinical Characteristics and Prognosis of Triple-negative Breast Cancer: A Report of 305 Cases // Ai Zheng. 2008. Vol. 27 (6). P. 561–565.
  34. Gerson R., Alban F., Villalobos A., Serrano A. Recurrence and survival rates among early breast cancer cases with triple negative immunophenotype // Gac. Med. Mex. 2008. Vol. 144 (1). P. 27–34.
  35. Beslija S., Bonnetterre J., Burstein H.J., Cocquyt V., Gnant M., Heinemann V., Jassem J., Köstler W.J., Krainer M., Menard S., Petit T., Petruzella L., Possinger K., Schmid P., Stadtmayer E., Stockler M., Van Belle S., Vogel C., Wilcken N., Wilschke C., Zielinski C.C., Zwierzina H. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer // Ann. Oncol. 2009. Vol. 20 (11). P. 1771–1785. doi: 10.1093/annonc/mdp261.
  36. Tokuhashi Y., Matsuzaki H., Oda H., Oshima M., Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis // Spine. 2005. Vol. 30 (19). P. 2186–2191.
  37. Tomita K., Kawahara N., Kobayashi T., Yoshida A., Murakami H., Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases // Spine. 2001. Vol. 26 (3). P. 298–306.
  38. Leithner A., Radl R., Gruber G., Hochegger M., Leithner K., Welkerling H., Rehak P., Windhager R. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases // Eur. Spine J. 2008. Vol. 17 (11). P. 1488–1495. doi: 10.1007/s00586-008-0763-1.
  39. Алиев А.К., Мусаев Э.Р., Сушенцов Е.А., Алиев М.Д. Хирургическое лечение метастатического поражения костей // Практическая онкология. 2011. Т. 12, № 3. С. 112–116.
  40. Benjamin U., Richter M., Cakir B., Muche R., Puhl W., Huch K. The Tokuchashi score: significant predictive value for the life expectancy for patients with breast cancer with spine metastases // Spine. 2005. Vol. 30 (19). P. 2222–2226.
  41. Eleraky M., Papanastassiou I., Vrionis F.D. Management of metastatic spine disease // Curr. Opin. Support Palliat. Care. 2011. Vol. 4 (3). P. 182–188. doi: 10.1097/SPC.0b013e32833d2fdd. Review.
  42. Dean M., Harris J.-D., Regnard C., Hockley J. Emergencies. Symptom Relief in Palliative Care. Oxford, United Kingdom: Radcliffe Publishing; 2011. P. 201–219.
  43. Waller A., Caroline N.L. Spinal Cord Compression. Handbook of Palliative Care in Cancer. 5th ed. Boston, MA; 2013. P. 301–308.
  44. Rades D., Douglas S., Veninga T., Stalpers L.J., Bajrovic A., Rudat V., Schild S.E. Prognostic factors in a series of 504 breast cancer patients with metastatic spinal cord compression // Strahlenther. Onkol. 2012. Vol. 188 (4). P. 340–345. doi: 10.1007/s00066-011-0061-4.

Поступила 8.06.15

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алиев Мамед Джавадович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАМН, заместитель директора РОНЦ по научной и лечебной работе, директор НИИ детской онкологии и гематологии, заведующий отделом общей онкологии и отделением опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ клинической онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина». Тел.: (495) 324-23-55. E-mail: commononc@onc.ru

**Степанова А.М.**, Врач - онколог, реабилитолог, физиотерапевт, отделение восстановительного лечения, ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина». Тел.: 8 (499) 324-90-94.

**Мусаев Эльмар Расимович**, доктор медицинских наук, заведующий отделением вертебрологии НИИ клинической онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»

Валиев Аслан Камрадинович, научный сотрудник отделения вертебральной хирургии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина».

Гуторов Сергей Львович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

## SPINAL METASTASES IN BREAST CANCER PATIENTS. PROGNOSTIC FACTORS

M.D. Aliev, A.M. Stepanova, E.R. Musaev, A.K. Valiev, S.L. Gutorov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow  
24, Kashirskoe shosse, 115478- Moscow

### Abstract

The review presents the recent data on factors affecting life expectancy and cancer prognosis in patients with disseminated breast cancer with spinal metastases

**Key words:** breast cancer, bone and sine metastases, prognostic factors.

### REFERENCES

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>. Accessed April 1, 2013)
2. Mazon J.J., Lang P., Simon J.M., Toubiana T., Feuvret L., Boiserie G. New devices in radiation oncology // *Bull. Cancer*. 2009. Vol. 94 (1). P. 109–113.
3. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12 (20 Pt 2). 6243s–6249s.
4. Li B.T., Wong M.H., Pavlakos N. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice // *J. Clin. Med.* 2014. Vol. 3 (1). P. 1–24. doi:10.3390/jcm3010001
5. Chow E., Finkelstein J.A., Sahgal A., Coleman R.E. Metastatic cancer to the bone / In: V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. P. 2192–2204.
6. Laufer I., Sciubba D.M., Madera M., Bydon A., Witham T.J., Gokaslan Z.L., Wolinsky J.P. Surgical management of metastatic spinal tumors // *Cancer Control*. 2012. Vol. 19 (2). P. 122–128.
7. Qu Q., Zong Y., Fei X.C., Chen X.S., Xu C., Lou G.Y., Shen K.W. The importance of biopsy in clinically diagnosed metastatic lesions in patients with breast cancer // *World J. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 12. P. 93. doi: 10.1186/1477-7819-12-93.
8. Kuchuka B., Hutton P., Moretto T., Ng C., Addison L., Clemons A. Incidence, consequences and treatment of bone metastases in breast cancer patients – Experience from a single cancer centre // *J. Bone Oncol.* 2013. Vol. 2 (4). P. 137–144.
9. Kallistov V.E., Nikolaev A.P., Odincov S.V., Matjakin G.G., Chuprik-Malinovskaja T.P., Vinogradova N.N. The basic approaches and results of the conservative treatment of patients with bone metastases // IX Rossijskij onkologicheskij kongress. M., 2005. [in Russian]
10. Nishimura R., Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? // *Breast Cancer*. 2008. Vol. 29 (4). P. 303–308. doi: 10.1007/s12282-008-0042-3.
11. Ulmar B., Richter M., Cakir B., Brunner A., Puhl W., Huch K. Surgical treatment and prognosis factors in spinal metastases of breast cancer // *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* 2005. Vol. 143 (2). P. 186–194.
12. Ripamonti C., Trippa F., Barone G., Maranzano E. Prevention and Treatment of Bone Metastases in Breast Cancer // *J. Clin. Med.* 2013. Vol. 2. P. 151–175. doi:10.3390/jcm2030151
13. 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 spinal metastases: a review of 87 patients // *Eur. Spine J.* 2007. Vol. 16 (8). P. 1179–1192.
14. Berry D.A., Cirincione C., Henderson I.C., Citron M.L., Budman D.R., Goldstein L.J., Martino S., Perez E.A., Muss H.B., Norton L., Hudis C., Winer E.P. Estrogen receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer // *JAMA*. 2009. Vol. 295 (14). P. 1658–1667.
15. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 57. P. 43–66.
16. Lin N.U., Thomssen C., Cardoso F., Cameron D., Cufer T., Fal-lowfield L., Francis P.A., Kyriakides S., Pagani O., Senkus E., Costa A., Winer E.P. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO) – MBC Task Force: Surveillance, Staging, and Evaluation of Patients with Early Stage and Metastatic Breast Cancer // *Breast* 2013. Vol. 22 (3). P. 203–210. doi: 10.1016/j.breast.2013.03.006.
17. Hims I.K., Ditsch N., Lenhard M.S. et al. Prognostic impact of local therapy of the primary tumor in metastatic breast cancer // *ASCO Ann Meet*, June 1–5, Chicago: Gen Poster Sess. *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (Suppl.) Abstr. 1114.
18. Reips U.D., Funke F. Interval-level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator // *Behav. Res. Methods*. 2008. Vol. 40 (3). P. 699–704.
19. Ahn S.G., Lee H.M., Cho S.H., Lee S.A., Hwang S.H., Jeong J., Lee H.D. Prognostic factors for patients with bone-only metastasis in breast cancer // *Yonsei Med. J.* 2013. Vol. 54 (5). P. 1168–1177. doi: 10.3349/ymj.2013.54.5.1168.
20. Witham T.F., Khavkin Y.A., Gallia G.L., Wolinsky J.P., Gokaslan Z.L. Surgery insight: current management of epidural spinal cord compression from metastatic spine disease // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2006. Vol. 2 (2). P. 87–94.
21. Bentzon N., Düring M., Rasmussen B.B., Mouridsen H., Kroman N. Prognostic effect of estrogen receptor status across age in primary breast cancer // *Int. J. Cancer*. 2010. Vol. 122 (5). P. 1089–1094.
22. Sun J.M., Han W., Kim D.W. et al. Clinical relevance of Her-2 expression in node-negative breast cancer patients // *Proc. ASCO*. 2010. Vol. 23. Abstr. 598.
23. Penault-Lorca F., Cayre A., Bouchet Mishellany F., Amat S., Feil-lel V., Le Bouedec G., Ferrière J.P., De Latour M., Chollet P. Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome // *Int. J. Oncol.* 2006. Vol. 22 (6). P. 1319–1325.
24. Loehberg C.R., Almstedt K., Jud S.M., Haeberle L., Fasching P.A., Hack C.C., Lux M.P., Thiel F.C., Schrauder M.G., Brunner M., Bayer C.M., Hein A., Heusinger K., Heimrich J., Bani M.R., Renner S.P., Hartmann A., Beckmann M.W., Wachter D.L. Prognostic relevance of Ki-67 in the primary tumor for survival after a diagnosis of distant metastasis // *Breast Cancer Res. Treat.* 2013. Vol. 138 (3). P. 899–908. doi: 10.1007/s10549-013-2460-y.
25. DeVita V.T. Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68 (21). P. 8643–8653.
26. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A., Dressler L.G., Cowan D., Conway K., Karaca G., Troester M.A., Tse C.K., Edmiston S., Deming S.L., Geradts J., Cheang M.C., Nielsen T.O., Moorman P.G., Earp H.S., Millikan R.C. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study // *JAMA*. 2006. Vol. 295 (21). P. 2492–2502.
27. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C., Leung S., Voduc D., Vickery T., Davies S., Fauron C., He X., Hu Z., Quackenbush J.F., Stijleman I.J., Palazzo J., Marron J.S., Nobel A.B., Mardis E., Nielsen T.O., Ellis M.J., Perou C.M., Bernard P.S. Supervised risk predictor of breast cancer based



- on intrinsic subtypes // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (8). P. 1160–1167. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1370.
28. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D., Gao D., Leung S., Snider J., Watson M., Davies S., Bernard P.S., Parker J.S., Perou C.M., Ellis M.J., Nielsen T.O. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* 2009. Vol. 101 (10). P. 736–750. doi: 10.1093/jnci/djp082.
29. Dent R., Hanna W.M., Trudeau M., Rawlinson E., Sun P., Narod S.A. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2009. Vol. 115 (2). P. 423–428. doi: 10.1007/s10549-008-0086-2.
30. Cheang M.C., Voduc D., Bajdik C., Leung S., McKinney S., Chia S.K., Perou C.M., Nielsen T.O. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 1 (5). P. 1368–1376. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1658.
31. Basu S., Chen W., Tchou J., Mavi A., Cermik T., Czerniecki B., Schnall M., Alavi A. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization // *Cancer.* 2009. Vol. 112 (5). P. 995–1000.
32. Li C.I., Daling J.R., Porter P.L., Porter P.L., Tang M.T., Malone K.E. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (32). P. 5312–5318. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1597.
33. Yuan Z.Y., Wang S.S., Gao Y., Su Z.Y., Luo W.B., Guan Z.Z. Clinical Characteristics and Prognosis of Triple-negative Breast Cancer: A Report of 305 Cases // *Ai Zhong.* 2008. Vol. 27 (6). P. 561–565.
34. Gerson R., Alban F., Villalobos A., Serrano A. Recurrence and survival rates among early breast cancer cases with triple negative immunophenotype // *Gac. Med. Mex.* 2008. Vol. 144 (1). P. 27–34.
35. Beslija S., Bonnetterre J., Burstein H.J., Cocquyt V., Gnant M., Heinemann V., Jassem J., Köstler W.J., Krainer M., Menard S., Petit T., Petruzelka L., Possinger K., Schmid P., Stadtmayer E., Stockler M., Van Belle S., Vogel C., Wilcken N., Wilschke C., Zielinski C.C., Zwierzina H. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20 (11). P. 1771–1785. doi: 10.1093/annonc/mdp261.
36. Tokuhashi Y., Matsuzaki H., Oda H., Oshima M., Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis // *Spine.* 2005. Vol. 30 (19). P. 2186–2191.
37. Tomita K., Kawahara N., Kobayashi T., Yoshida A., Murakami H., Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases // *Spine.* 2001. Vol. 26 (3). P. 298–306.
38. Leithner A., Radl R., Gruber G., Hochegger M., Leithner K., Welkerling H., Rehak P., Windhager R. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases // *Eur. Spine J.* 2008. Vol. 17 (11). P. 1488–1495. doi: 10.1007/s00586-008-0763-1.
39. Valiev A.K., Musaev Je.R., Sushencov E.A., Aliev M.D. Хирургическое лечение метастатического поражения костей // *Практическая онкология.* 2011. Vol. 2 (3). P. 112–116. [in Russian]
40. Benjamin U., Richter M., Cakir B., Muche R., Puhl W., Huch K. The Tokuhashi score: significant predictive value for the life expectancy for patients with breast cancer with spine metastases // *Spine.* 2005. Vol. 30 (19). P. 2222–2226.
41. Eleraky M., Papanastassiou I., Vrionis F.D. Management of metastatic spine disease // *Curr. Opin. Support Palliat. Care.* 2011. Vol. 4 (3). P. 182–188. doi: 10.1097/SPC.0b013e32833d2fdd. Review.
42. Dean M., Harris J.-D., Regnard C., Hockley J. *Emergencies. Symptom Relief in Palliative Care.* Oxford, United Kingdom: Radcliffe Publishing; 2011. P. 201–219.
43. Waller A., Caroline N.L. *Spinal Cord Compression. Handbook of Palliative Care in Cancer.* 5nd ed. Boston, MA; 2013. P. 301–308.
44. Rades D., Douglas S., Veninga T., Stalpers L.J., Bajrovic A., Rudat V., Schild S.E. Prognostic factors in a series of 504 breast cancer patients with metastatic spinal cord compression // *Strahlenther. Onkol.* 2012. Vol. 188 (4). P. 340–345. doi: 10.1007/s00066-011-0061-4.

## ABOUT THE AUTHORS

**Aliev Mamed Dzhavadovich**, MD, DSc, Professor, Academician of RAS and RAMS, Deputy Director for Science and Treatment of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Director of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Head of General Oncology Department, Head of Musculoskeletal Tumor Department of Research Institute of Clinical Oncology. Phone: +7 495 324-23-55. E-mail: commononc@ronc.ru

**Stepanova A.M.**, oncologist, physician-rehabilitator, physical therapist, Rehabilitation Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. Phone: +7499324-90-94.

**Musaev Elmar Rasimovich**, MD, DSc, Head, Vertebral Surgery Department, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center.

**Valiev Aslan Kamraddinovich**, Researcher, Vertebral Surgery Department, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center.

**Gutorov Sergei Lvivich**, MD, DSc, Professor, Principal Investigator, Department of Chemotherapy and Combined Modality Treatment for Cancer, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center.