

Разработка прогностической модели у пациентов с метастатическим поражением костей для выработки тактики хирургического лечения

А.В. Бухаров¹, А.А. Курильчик², А.А. Барашев³, В.А. Державин¹, А.В. Ядрина^{✉1}, Е.А. Ерин¹, Д.О. Елхов¹, М.Д. Алиев⁴, А.Д. Каприн⁴

¹Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», Ростов-на-Дону, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Определение тактики хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей – одна из важных проблем современной онкологии. У большинства пациентов с метастатическим поражением скелета хирургические вмешательства направлены на паллиативное лечение, однако в отдельных случаях, при солитарном метастатическом поражении, могут быть рассмотрены радикальные резекции с реконструктивно-пластическим компонентом, а прогноз предполагаемой продолжительности жизни, связанный с гистологической структурой злокачественной опухоли, является основным и решающим фактором при определении подходящего типа хирургического лечения.

Цель. Создать прогностическую модель для выработки тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей.

Материалы и методы. Представлен анализ лечения 715 пациентов, которым выполнены хирургические вмешательства по поводу метастатического поражения костей различных локализаций. Всего выполнено 780 хирургических вмешательств. Наиболее часто вмешательства по поводу осложненного течения метастатического процесса в костях выполняли на позвоночнике, что составило 48,5% всех операций. На 2-м месте по частоте – длинные кости – 247 (35%) операций, на 3-м – кости таза – 81 (11%) вмешательство, и на грудной стенке выполнено 40 (5,5%) операций.

Результаты. Наиболее неблагоприятными прогностическими факторами у пациентов с метастатическим поражением костей являются гистологический тип первичной опухоли из группы быстрого роста (коэффициент риска – КР=5,11), висцеральные метастазы (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).

Заключение. Разработанная четырнадцатибальная математическая шкала прогноза ожидаемой продолжительности жизни, включающая 5 онкологических и 4 клинических фактора, позволяет с точностью до 91% определить группы риска хорошего (предполагаемая продолжительность жизни более 1 года), умеренного (от 6 до 12 мес) и плохого (менее 6 мес) прогноза у пациентов с метастатическим поражением костей.

Ключевые слова: хирургическое лечение, метастазы в кости, онкологический прогноз

Для цитирования: Бухаров А.В., Курильчик А.А., Барашев А.А., Державин В.А., Ядрина А.В., Ерин Е.А., Елхов Д.О., Алиев М.Д., Каприн А.Д. Разработка прогностической модели у пациентов с метастатическим поражением костей для выработки тактики хирургического лечения. Современная Онкология. 2022;24(3):440–445. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201865

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ядрина Анна Викторовна** – канд. мед. наук, врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: anna_16.06@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7944-3108; SPIN-код: 9058-3922

Бухаров Артем Викторович – канд. мед. наук, зав. группой по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: artembuharov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2976-8895; SPIN-код: 8349-0930

Курильчик Александр Александрович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: aleksandrkurilchik@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2615-078X; SPIN-код: 1751-0982

Барашев Артем Андреевич – канд. мед. наук, врач – травматолог-ортопед отд.-ния опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: barikaa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7242-6938; SPIN-код: 4590-5745

Державин Виталий Андреевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: osteosa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4385-9048; SPIN-код: 1811-2737

Ерин Дмитрий Алексеевич – врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: erindmal@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3501-036X; SPIN-код: 1769-2667

✉ **Anna V. Yadrina** – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: anna_16.06@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7944-3108; SPIN code: 9058-3922

Artem V. Buharov – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: artembuharov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2976-8895; SPIN code: 8349-0930

Aleksandr A. Kurilchik – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: aleksandrkurilchik@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2615-078X; SPIN code: 1751-0982

Artem A. Barashev – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: barikaa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7242-6938; SPIN code: 4590-5745

Vitali A. Derzhavin – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: osteosa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4385-9048; SPIN code: 1811-2737

Dmitrii A. Erin – Oncologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: erindmal@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3501-036X; SPIN code: 1769-2667

Development of a prognostic model in patients with metastatic bone lesions to choose surgical treatment: retrospective study

Artem V. Buharov¹, Aleksandr A. Kurilchik², Artem A. Barashev³, Vitali A. Derzhavin¹, Anna V. Yadrina^{✉1}, Dmitrii A. Erin¹, Daniil O. Elkhov¹, Mamed D. Aliev⁴, Andrei D. Kaprin⁴

¹Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

²Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

³National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

⁴National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

Choosing surgical management for patients with metastatic bone lesions is one of the essential problems of modern oncology. Surgical interventions are aimed at palliative treatment in most patients with metastatic skeletal lesions. However, curative resections with reconstruction and plasty steps may be considered in selected cases of a solitary metastatic lesion. The life expectancy prognosis based on the histological structure of the tumor is a significant and decisive factor in choosing the appropriate surgery.

Aim. To develop a prognostic model for choosing surgical treatment for metastatic bone lesions.

Materials and methods. Treatment analysis of 715 patients with a history of surgery for metastatic bone lesions of various localizations is presented. A total of 780 surgical interventions were performed. Surgeries for the complications of bone metastases were mainly performed on the spine (48.5% of all surgeries), followed by long bones with 247 (35%) surgeries, pelvic bones with 81 (11%) interventions, and the chest wall with 40 (5.5%) surgeries.

Results. The most unfavorable prognostic factors in patients with metastatic bone lesions are the histological type of the primary tumor of the rapid growth group (risk ratio [RR]=5.11), visceral metastases (RR=3.1), Charlson Comorbidity Index over 10 (RR=3.07) and presence of critical laboratory abnormalities (RR=2.91), as they have the highest rates of impact on survival (over 2.9).

Conclusion. The developed 14-point mathematical score of life expectancy prognosis, which includes five oncological and four clinical factors, defines with an accuracy of 91% the risk groups of good (estimated life expectancy over one year), moderate (6 to 12 months), and poor (less than six months) prognosis in patients with metastatic bone lesions.

Keywords: surgical treatment, bone metastases, cancer prognosis

For citation: Buharov AV, Kurilchik AA, Barashev AA, Derzhavin VA, Yadrina AV, Erin DA, Elkhov DO, Aliev MD, Kaprin AD. Development of a prognostic model in patients with metastatic bone lesions to choose surgical treatment: retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):440–445. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201865

Введение

Для разработки тактики лечения пациентов с метастатическим поражением костей необходимо знать предполагаемую продолжительность их жизни [1, 2]. Несмотря на то что в настоящее время лучевая и лекарственная терапия являются основными методами лечения метастатического поражения костей, достаточно большое количество больных нуждаются в хирургическом лечении в связи с возникновением или угрозой патологических переломов, нестабильностью позвоночного столба и другими состояниями, если их предполагаемая продолжительность жизни составляет более 6 мес. И наоборот, некоторые пациенты с короткой продолжительностью жизни должны получать только лучевую и/или лекарственную терапию, даже если у них есть переломы или компрессия спинного мозга [3–5].

Большое значение прогноз выживаемости имеет также при выборе метода хирургического лечения. Так, при метастатическом поражении длинных трубчатых костей существует 2 варианта хирургического лечения: остеосинтез и сегментарная резекция с эндопротезированием. Остеосинтез связан с меньшим количеством осложнений, простотой и дешевизной вмешательства, но связан с повышенным риском асептической нестабильности на фоне продолженного роста опухоли, если пациенты имеют более длительный срок вы-

живаемости. И наоборот, эндопротезирование – более сложный и дорогой метод лечения, однако он предпочтительнее, если ожидается продолжительность жизни более 6 мес [6, 7]. Существуют 2 хирургических подхода для лечения метастазов в позвоночник. Первый – задняя декомпрессия или вертебропластика при низкой ожидаемой продолжительности жизни, а другой – радикальная резекция (корпор- или вертебрэктомия), выполняемая при благоприятном прогнозе [8].

Для определения предполагаемой продолжительности жизни необходимо выделить факторы, влияющие на прогноз заболевания. Ранее достаточно много авторов анализировали в своих исследованиях различные прогностические факторы, но большинство работ демонстрирует некоторую предвзятость в отношении отбора пациентов. Большинство шкал оценивает состояние больных с метастазами исключительно в позвоночник. Нет также ни одного исследования, в котором учитывались бы все прогностические факторы [9, 10].

Ряд прогностических факторов, таких как гистологическая структура опухоли, количество костных и висцеральных метастазов, используют все авторы, а другие, такие как индекс массы тела, безметастатический промежуток, индекс Чарльсона, применяют крайне редко [11, 12].

Информация об авторах / Information about the authors

Елхов Даниил Олегович – клин. аспирант МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: aeon95@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5772-4067

Алиев Мамед Джавадович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник генерального дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: oncology@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-2706-4138; SPIN-код: 4651-9135

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: Kaprin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8784-8415; SPIN-код: 1759-8101

Daniil O. Elkhov – Graduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: aeon95@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5772-4067

Mamed D. Aliev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Radiological Centre. E-mail: oncology@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-2706-4138; SPIN code: 4651-9135

Andrei D. Kaprin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Radiological Centre. E-mail: Kaprin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8784-8415; SPIN code: 1759-8101

Таблица 1. Сводная таблица медианы выживаемости пациентов в зависимости от морфологического строения опухоли
Table 1. Summary table of median patient survival depending on the morphological structure of the tumor

Морфологическое строение метастаза	Число пациентов	Медиана выживаемости	Темп роста опухоли
Гормонозависимый рак молочной железы	175	29	м
Гормоннезависимый рак молочной железы	132	11	у
Рак почки	85	12	у
Рак легкого, чувствительный к таргетным препаратам	12	15	у
Рак легкого, не чувствительный к таргетным препаратам	28	7	б
Гормонозависимый рак предстательной железы	14	32	м
Гормоннезависимый рак предстательной железы	17	15	у
Рак щитовидной железы	31	39	м
Лимфопролиферативные заболевания с поражением костей	30	34	м
Колоректальный рак	27	7	б
Рак желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок, желчный пузырь, печень)	34	6	б
Рак области головы и шеи	20	4,5	б
Саркомы мягких тканей или костей	18	11	у
Меланома кожи	18	7	б
Рак мочевого пузыря	18	6	б
Гинекологический рак	24	14	у
Метастаз без выявленного первичного очага и другие	32	6	б
Всего	715	14	

В настоящее время существуют разнонаправленные тенденции в виде увеличения и усложнения существующих шкал и в виде их упрощения, иногда до двух критериев. На наш взгляд, реализация той или иной тенденции зависит от прикладного характера использования разрабатываемой шкалы. Если речь идет о номограмме на бумажном носителе, в этом случае упрощение модели существенно облегчит ее использование. В случае реализации шкалы прогноза в виде программного обеспечения, позволяющего в несколько «кликов» получить результат, – разрабатываемая модель может и должна включать максимальное количество факторов прогноза.

Материалы и методы

Настоящее 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 2020 г. В исследование включили 230 (32%) мужчин и 485 (68%) женщин. Средний возраст – 57 лет (от 25 до 73).

Все пациенты получили хирургическое лечение по поводу метастатического поражения костей, осложненного патологическим переломом или угрозой его возникновения, компрессионным спинного мозга и/или выраженным болевым синдромом, обусловленным опухолевыми изменениями в скелете.

Чаще всего хирургическое вмешательство выполнялось у пациентов с метастазами в кости рака молочной железы – 307 (43%), рака почки – 85 (12%) и легкого – 40 (6%). У 32 (5%) больных были метастазы в скелет рака без первично выявленного очага и по 31 (4%) больному было в группах с метастазами рака предстательной и щитовидной желез.

Таблица 2. Результаты определения продолжительности жизни (шкалы Stein J. Janssen и H. Katagiri)
Table 2. Life expectancy calculation results (scores by Stein J. Janssen and H. Katagiri)

Шкалы	Прогноз, мес	Фактическая продолжительность жизни, мес	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Stein J. Janssen	До 6	7,5	71,8	62,5	70,2
	6–12	16	67,4	64,7	66,9
	Более 12	24	58,8	60,2	59,4
H. Katagiri	До 6	8	69,2	50	65,9
	6–12	16	65,2	68,6	65,8
	Более 12	23	56,5	65,6	60,4

У 30 (4%) пациентов зарегистрировано лимфопролиферативное заболевание с поражением костей, при этом наиболее часто – миеломная болезнь. Метастазы таких онкологических заболеваний, как колоректальный рак, рак пищевода и желудка, области головы и шеи, саркома костей и мягких тканей, меланома кожи и рак мочевого пузыря, наблюдали у 2,5–3,5% пациентов. У 13 (2%) больных зарегистрирован гепатоцеллюлярный рак или рак желчного пузыря, по 8 (1%) пациентов было в группах с метастазами рака шейки матки, эндометрия и яичников (табл. 1).

Всего выполнено 780 хирургических вмешательств.

Наиболее часто вмешательства по поводу осложненного течения метастатического процесса в костях выполняли на позвоночнике, что составило 48,5% всех операций. Это, вероятнее всего, связано с наиболее частым его метастатическим поражением в сравнении с другими отделами скелета. На 2-м месте по частоте хирургического лечения были длинные кости – 247 (35%) операций, на 3-м – кости таза – 81 (11%) вмешательство, и на грудной стенке выполнено 40 (5,5%) операций.

С учетом гистологической структуры метастатического поражения костной ткани и медианы выживаемости пациентов разделили на 3 группы. В группу с быстрым ростом (б) опухоли вошли больные, медиана выживаемости у которых – до 10 мес. Те пациенты, медиана выживаемости которых была от 10 до 20 мес, составили группу умеренного темпа роста опухоли (у), при медиане более 20 мес – группа медленного роста опухоли (м); табл. 2.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью систем статистической обработки StatSoft Statistica 10. Анализ выживания проведен с помощью метода Каплана–Мейера. Кривые выживаемости сравнивали с помощью критерия log-rank. Для определения независимых прогностических факторов (многофакторный анализ) применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Результаты многофакторного анализа выражены в виде отношения рисков с 95% доверительными интервалами (ДИ). На основе результатов получены значимые факторы и соотношение рисков. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Для выявления достоверности определения онкологического прогноза пациентов с метастатическим поражением костей с помощью самых популярных в мире на данный момент шкал (Stein J. Janssen и H. Katagiri) мы сравнили ожидаемую и фактическую продолжительность жизни с определением точности данных шкал на накопленном материале (табл. 2).

На нашем материале из 715 больных показана неэффективность описанных шкал в определении ожидаемой продолжительности жизни. При этом следует отметить, что, создавая свою шкалу, H. Katagiri анализировал группу пациентов, в которой 93% не были оперированы. Возможно,

Таблица 3. Многомерный анализ прогностических факторов Table 3. Multivariate analysis of prognostic factors				
Факторы прогноза	Коэффициент риска	95% ДИ		p
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
Неврологический дефицит (по шкале Frankel D, E: 0; Frankel A–C: 1)	0,76	0,51	1,13	0,173
Лабораторные показатели				
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 и предстательной желез, почечно-клеточный рак, рак эндометрия и яичников, саркома)	2,57	1,89	3,49	<0,001
Быстрый рост (рак легких, не чувствительный к таргетным препаратам, колоректальный рак, рак желудка, поджелудочной железы, области головы и шеи, пищевода, мочевого пузыря и мочеточников, меланома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак желчного пузыря, шейки матки и рак без первичного очага)	5,11	3,78	6,81	<0,001
Время появления метастазов (после первичной опухоли – 0; вместе с первичной опухолью – 1)	1,56	1,27	1,89	<0,001
Метастазы				
Висцеральных метастазов 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 – 1)	2,24	1,85	2,69	<0,001
Патологический перелом (нет – 0; да – 1)	0,98	0,83	1,17	0,839

именно с этим связан более худший прогноз, чем в прооперированной группе в исследовании. J. Janssen не анализировал пациентов с метастазами в аксиальный скелет. Соответственно, представленные шкалы не могут служить универсальной моделью прогнозирования при выборе тактики хирургического лечения пациентов с метастазами в кости. Необходима модернизация ранее описанных шкал с включением дополнительных факторов прогноза онкологического заболевания, которые позволяют увеличить прогностическую ценность шкалы.

Мы исследовали 14 потенциально значимых прогностических факторов, в том числе индекс массы тела, пол, индекс коморбидности Чарлсона, гистологическую структуру опухоли, общее состояние пациента, количество висцеральных метаста-

зов в костной системе, безметастатический промежуток, лабораторные показатели, наличие химиотерапии в анамнезе, патологического перелома и степень неврологического дефицита.

Основным фактором прогноза выживаемости онкологического больного, который признается всеми исследователями, считается гистологическая структура опухоли. С помощью метода Каплана–Мейера мы проанализировали медиану выживаемости пациентов в зависимости от данного прогностического фактора. Сводные результаты исследования представлены в табл. 1.

Следует отметить, что данные нашего анализа существенно не отличаются как по критериям классификации опухолей, так и по степени агрессивности течения, от результатов шкал других авторов, взятых за основу работы.

Таким образом, в группу медленного роста (м) вошли пациенты с метастазами гормонозависимого рака молочной, предстательной, щитовидной желез и лимфопрлиферативных заболеваний.

Группу умеренного темпа роста (у) составили пациенты с метастазами гормонорезистентных форм рака молочной и предстательной желез, гинекологического рака, сарком мягких тканей и костей, рака почки, а также рака легкого, чувствительного к таргетной терапии.

В группу быстрого роста (б) вошли больные с метастазами без первичного очага, меланомы кожи, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта, колоректального рака и рака легкого, нечувствительного к таргетным препаратам.

При дальнейшем анализе выявлено, что гендерные различия, степень болевого синдрома, патологический перелом и неврологический дефицит не влияют на продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением костей.

Выявлено, что на продолжительность жизни отрицательно влияют отклонение индекса массы тела и индекса Чарлсона, диагностика метастатического поражения совместно с первичной опухолью, отклонения лабораторных показателей, снижение качества жизни до 3–4 баллов по шкале оценки общего состояния пациента Восточной Кооперативной Группы Исследования Рака (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status – ECOG PC), химиотерапия в анамнезе, висцеральные метастазы и множественность метастатического поражения костей.

Мы провели многомерный анализ прогностических факторов (табл. 3).

Самые высокие коэффициенты влияния на выживаемость выявлены у пациентов с быстрым (5,11) и умеренным (2,57) ростом опухоли, у них в 5,11 и 2,57 раза выше риск смерти, чем у пациентов 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.

Авторы предусмотрели балльную оценку факторов прогноза для формирования шкалы прогноза выживаемости пациентов с метастатическим поражением костей. Оценка для каждого значимого прогностического фактора получена из соответствующих оценочных коэффициентов регрессии (натуральный логарифм отношения рисков). Соответствующие расчетные коэффициенты регрессии умножали на 2 и округляли до ближайшего целого числа. Это сделало расчет прогностической оценки максимально простым, выделив 1 балл для факторов с наименьшими коэффициентами регрессии.

Группа быстрого роста опухоли получила 3 балла, группа умеренного роста – 2. Множественному метастатическому поражению висцеральных органов присвоено 2 балла, а единичному – 1. Критические лабораторные данные получили 2 балла, а с небольшим отклонением – 1 балл. Предшествующая химиотерапия, отклонение индекса массы тела, од-

Таблица 4. Балльная оценка факторов прогноза выживаемости пациентов с метастатическим поражением костей
Table 4. Scoring of prognostic factors for survival in patients with metastatic bone lesions

Прогностические факторы		Коэффициент регрессии	Баллы
Морфологическая структура опухоли			
Медленный рост	Множественная миелома и злокачественная лимфома, гормонозависимый рак молочной, предстательной, щитовидной желез	–	0
Умеренные темпы роста	Почечно-клеточный рак, рак эндометрия и яичников, рак легких, чувствительный к таргетным препаратам, гормонорезистентный рак молочной и предстательной желез, саркома	0,98	2
Быстрый рост	Колоректальный рак, рак желудка, поджелудочной железы, области головы и шеи, пищевода, меланома, рак мочевого пузыря и мочеточников, гепатоцеллюлярная карцинома, рак желчного пузыря, шейки матки, рак легких, не чувствительный к таргетным препаратам, и рак без первичного очага	1,69	3
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

новременное выявление первичной опухоли и метастазов и наличие множественного поражения костей – по 1 баллу. При индексе коморбидности по Чарлсону от 8 до 9 – 1 балл, при увеличении более 10 присвоено 2 балла (табл. 4).

Прогностический балл рассчитан путем сложения всех баллов по отдельным факторам. Каждый пациент оценен от 0 до 14 баллов, пациенты разделены на 15 групп в соответствии с прогностическим баллом, рассчитаны показатели выживаемости для каждой группы. Метод Каплана–Мейера ясно показал, что чем выше прогностический балл, тем ниже выживаемость.

Например, пациент с метастазами в кости гормонорезистентного рака предстательной железы (2 балла), с единичными висцеральными метастазами (1 балл) и повышенным уровнем лактатдегидрогеназы 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 8 (2+1+1+1+1+1=8). Этот показатель связан с однолетней выживаемостью 10% (табл. 5).

Отталкиваясь от выживаемости в 12 мес, можно выделить следующие 3 группы (табл. 6): количество баллов 4 и меньше

Таблица 5. Зависимость 6-, 12- и 24-месячной выживаемости от количества прогностических баллов после выявления костных метастазов
Table 5. Relationship of 6-, 12-, and 24-month survival with prognostic scores after diagnosis of bone metastases

Прогностический балл	Количество пациентов	Выживаемость, %		
		6 мес	12 мес	24 мес
0	6	100	100	100
1	13	100	100	91
2	22	100	95	85
3	39	97	92	75
4	54	94	82	61
5	100	93	78	40
6	107	79	50	23
7	114	74	35	14
8	101	66	32	7
9	59	50	14	3
10	40	36	9	3
11	31	21	7	3
12	19	11	5	0
13	6	0	0	0
14	4	0	0	0

Таблица 6. Прогностический балл и выживаемость через 6, 12 и 24 мес после обнаружения костных метастазов
Table 6. Prognostic score and survival at 6, 12, and 24 months after diagnosis of bone metastases

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

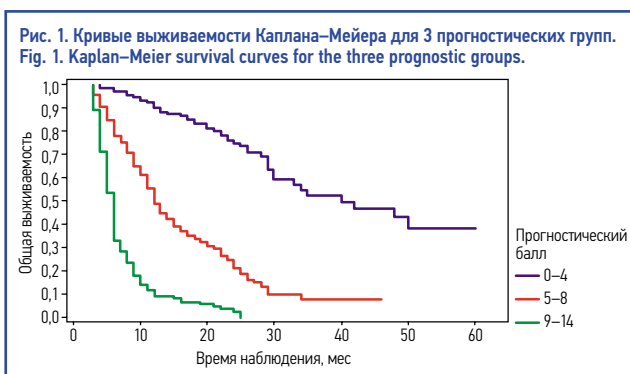
Таблица 7. Результаты определения продолжительности жизни (новая шкала)
Table 7. Life expectancy calculation results (the novel score)

Прогноз, мес	Фактическая продолжительность жизни	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
До 6	6	90,3	93,3	90,5
6–12	11	92	91,1	91,7
Более 12	24	91,1	91	91

соответствует 12-месячной выживаемости больше 80% (группа низкого риска: 19% от общей популяции); от 5 до 8 баллов соответствует 12-месячной выживаемости 32–78% (группа среднего риска: 59% от общей популяции); количество баллов от 9 до 14 соответствует 12-месячной выживаемости 10% и меньше (группа высокого риска: 23,5% от общей популяции). Показатели выживаемости для этих трех групп статистически значимо различны (критерий log-rank, $p < 0,0001$).

Показатели выживаемости пациентов с прогностическими баллами 0–4 (группа низкого риска), 5–8 (группа среднего риска) и 9–10 (группа высокого риска) существенно различаются (рис. 1).

Таким образом, в исследовании обновлена балльная система оценки прогноза жизни пациентов с метастатическим поражением костей в зависимости от 9 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 мес до 1 года) – от 5 до 8 и неблагоприятный прогноз (предполагаемая продолжительность жизни менее 6 мес) – от 9 до 14.

Предложенная таблица балльной оценки прогноза отличается от существующих (Stein J. Janssen, H. Katagiri, шкалы Восточно-Европейской группы по изучению сарком и других) увеличенным количеством оцениваемых факторов прогноза, что в свою очередь должно привести к увеличению чувствительности и специфичности новой шкалы и повысить точность выбора тактики хирургического лечения пациентов с метастазами в кости.

Для выявления достоверности определения онкологического прогноза пациентов с метастатическим поражением костей с помощью разработанной в исследовании шкалы произведено сравнение ожидаемой и фактической продолжительности жизни с определением точности данных шкал на накопленном материале (табл. 7).

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

Заключение

Усовершенствованная четырнадцатибалльная математическая шкала прогноза ожидаемой продолжительности жизни, которая включает 5 онкологических и 4 клинических фактора, позволяет с точностью до 91% определить группы риска хорошего (предполагаемая продолжительность жизни более

1 года), умеренного (от 6 до 12 мес) и плохого (менее 6 мес) прогноза у пациентов с метастатическим поражением костей.

При сравнении с результатами определения продолжительности жизни по наиболее популярным в настоящее время шкалам Stein J. Janssen и H. Katagiri – чувствительность модернизированной шкалы увеличилась на 20%, специфичность – на 23%, точность – на 21%, что говорит об эффективности увеличения анализируемых факторов прогноза в математической модели прогноза у пациентов с метастатическим поражением костей.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (протокол №3 от 10 февраля 2022 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of National Medical Research Center for Radiology (protocol №3 dated 10.02.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бухаров А.В., Алиев М.Д., Державин В.А., Ядрина А.В. Стратегия персонализированного хирургического лечения онкологических больных с метастазами в костях. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(3):61–5 [Bukharov AV, Aliev MD, Derzhavin VA, Yadrina AV. Strategy for personalized surgical treatment of cancer patients with bone metastases. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(3):61–5 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog2020903161
- Bollen L, van der Linden YM, Pondaag W, et al. Prognostic factors associated with survival in patients with symptomatic spinal bone metastases: a retrospective cohort study of 1,043 patients. *Neuro Oncol*. 2014;16(7):991–8. DOI:10.1093/neuonc/not318
- Алиев М.Д. Онкоортопедия вчера, сегодня, завтра. *Вестник онкологического общества*. 2013;5(598):3–4 [Aliev MD. Reports on current problems of orthopaedics and the state-of-the-art in the management of bone and soft tissues sarcomas. *Vestnik onkologicheskogo obshchestva*. 2013;5(598):3–4 (in Russian)].
- Guerrieri AN, Montesi M, Sprio S, et al. Innovative Options for Bone Metastasis Treatment: An Extensive Analysis on Biomaterials-Based Strategies for Orthopedic Surgeons. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:589964. DOI:10.3389/fbioe.2020.589964
- Wei LY, Kok SH, Lee YC, et al. Prognosis of medication-related osteonecrosis of the jaws in metastatic prostate cancer patients. *Oral Dis*. 2022;28(1):182–92. DOI:10.1111/odi.13737
- Иванов С.А., Клименко А.А., Курильчик А.А., и др. Комбинированное лечение метастаза почечно-клеточного рака в плечевой кости с реконструктивно-пластическим хирургическим этапом. *Исследования и практика в медицине*. 2014;1(1):80–3 [Ivanov SA, Klimenko AA, Kurilchik AA, et al. Combined treatment of renal cell carcinoma metastasis located in the humerus with reconstructive plastic surgery stage. *Research and Practical Medicine Journal*. 2014;1(1):80–3 (in Russian)]. DOI:10.17709/2409-2231-2014-1-1-80-83
- Janssen SJ, van der Heijden AS, van Dijke M, et al. 2015 Marshall Urist Young Investigator Award: Prognostication in Patients With Long Bone Metastases: Does a Boosting Algorithm Improve Survival Estimates? *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(10):3112–21. DOI:10.1007/s11999-015-4446-z
- Katagiri H, Okada R, Takagi T, et al. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer Med*. 2014;3(5):1359–67. DOI:10.1002/cam4.292
- Bauer HC. Controversies in the surgical management of skeletal metastases. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(5):608–17. DOI:10.1302/0301-620X.87B5.16021
- Zhang L, Hou G, Gao M, et al. Novel survival nomograms for patients with lung metastatic clear cell renal cell carcinoma: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(52):e23465. DOI:10.1097/MD.00000000000023465
- Li Y, Hu C. Prevalence and prognosis of synchronous distant metastatic tonsil squamous cell carcinomas. *Int J Med Sci*. 2021;18(2):528–33. DOI:10.7150/ijms.50966
- Owari T, Miyake M, Nakai Y, et al. External validation of a genitourinary cancer-specific prognostic scoring system to predict survival for patients with bone metastasis (modified B-FOM scoring model): Comparison with other scoring models in terms of accuracy. *J Bone Oncol*. 2021;26:100344. DOI:10.1016/j.jbo.2020.100344

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.11.2022