

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-62-66

Неoadъювантная химиотерапия и послеоперационное облучение: взаимосвязь и перспективы

Т. В. Митин¹, Н. В. Деньгина²

1. Отделение радиационной медицины, Орегонский университет медицины и науки, Портленд, Орегон, США

2. ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, Ульяновск, Россия

Для корреспонденции: mitin@ohsu.edu

Резюме: Оксфордский мета-анализ 2005 года по результатам многих исследований не продемонстрировал преимуществ лучевой терапии после радикальной мастэктомии у больных с негативными лимфоузлами, однако показал снижение 5-летнего риска локальных рецидивов и 15-летнего риска смерти от рака молочной железы у пациенток с позитивными лимфоузлами, прошедших через адъювантное облучение. Тем не менее дебаты в отношении целесообразности проведения лучевой терапии после мастэктомии больным с ограниченным (от 1 до 3) поражением лимфоузлов до сих пор актуальны. Широко используемая в настоящее время неoadъювантная химиотерапия способна приводить к развитию клинического и патоморфологического ответа у части пациенток. Однако до сих пор было принято игнорировать информацию об ответе на неoadъювантное лечение и ориентироваться только на клинические данные до начала химиотерапии при назначении адъювантного облучения. Основная цель данной статьи – во-первых, представить очевидные данные применения лучевой терапии в более традиционной терапевтической последовательности, а во-вторых, продемонстрировать наиболее яркие сведения о том, как ответ на химиотерапию может повлиять на решение о необходимости назначения адъювантного облучения.

Ключевые слова: лучевая терапия, радикальная мастэктомия, неoadъювантная химиотерапия

Роль послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) после неoadъювантной химиотерапии (ХТ) с последующей мастэктомией – тема не новая, но заставляющая в последние годы взглянуть на нее в относительно новом контексте. Цель данной статьи – во-первых, представить очевидные данные применения ЛТ в более традиционной терапевтической последовательности, а во-вторых, продемонстрировать наиболее яркие сведения о том, как ответ на химиотерапию может повлиять на решение о необходимости назначения адъювантной ЛТ.

Наиболее ранние данные о роли ЛТ после мастэктомии относятся к исследованиям, в которых больные были пролечены без системной терапии и с применением старой радиотерапевтической техники [1, 2]. Авторы в них продемонстрировали улучшенные показатели локорегионального контроля, но никаких преимуществ в общей выживаемости. В конце 1990-х – начале 2000-х годов три крупных исследования (два датских и одно канадское) независимо друг от друга продемонстрировали улучшение общей выживаемости после радикальной мастэктомии с ЛТ среди пациенток с позитивными лимфоузлами, получавших системное лечение [3–5]. Анализы исследований 82b и 82c Датской группы по раку молочной железы (DBCG) показали преимущества ЛТ в плане раково-специфической и общей выживаемости среди всех больных (улучшение на 10% и более). Несмотря на то, что данные подверглись критике по причине неадекватной лимфодиссекции, последующий анализ 2007 года, исключивший больных с количеством удалённых и исследованных л/узлов менее 8, по-прежнему показал статистически достоверное улучшение общей выживаемости при проведении ЛТ больным с 1–3 позитивными л/узлами [6]. Исследование British Columbia trial, опубликованное в 2005 году, проде-

монстрировало статистически достоверное преимущество в выживаемости с ЛТ после радикальной мастэктомии среди больных, получавших ХТ [5]. Достоверность утрачивалась при анализе показателей общей выживаемости в зависимости от числа вовлечённых л/узлов (с HR 0.76 и 0.70, что подразумевает достижение достоверности при большей статистической выборке).

В 2005 году Оксфордская группа исследователей раннего рака молочной железы опубликовала известнейший мета-анализ индивидуальных данных больных из множества исследований [7]. Он не выявил преимуществ адъювантной ЛТ после радикальной мастэктомии для больных с негативными л/узлами. Однако у больных с позитивными л/узлами после аксиллярной лимфодиссекции 5-летний риск локального рецидива был снижен с 23% до 6%, а 15-летняя смертность от РМЖ – с 60% до 55%. Этот анализ был обновлен в 2014 году, снова с исключением больных с неадекватной лимфодиссекцией, и продемонстрировал статистически достоверное снижение 20-летнего риска смерти от рака молочной железы среди пациенток с 1–3 позитивными л/узлами после мастэктомии и системного лечения [8].

Несмотря на результаты, полученные этими рандомизированными исследованиями и крупным мета-анализом, сомнения в отношении необходимости назначения ЛТ после мастэктомии при ограниченном поражении л/узлов (1–3) существуют. Они поддерживаются данными нескольких ретроспективных исследований и, в большей степени, ретроспективным совокупным анализом 5 крупных американских исследований, каждое из которых не подразумевало проведение ЛТ после радикальной операции [9]. Анализ результатов лечения почти 6 тысяч пациенток показал относительно небольшой риск локаль-

ного рецидива (8% за 10 лет) для больных с 1–3 позитивными л/узлами. Тот же автор, Alphonse Taghian, в последующем исследовании 2006 года показал, что для T2N0 после МЭ и системной терапии риск рецидива также низок (7%) и без лучевой терапии [10].

Согласно наиболее поздней версии рекомендаций NCCN 2016 года в отношении ЛТ после радикальной мастэктомии, сформулированных практикующими экспертами в этой области, нет разногласий в отношении больных с массивным поражением л/узлов (4 и более) – они должны получать ЛТ. В случаях с опухолями менее 5 см и негативными л/узлами эксперты однозначно против ЛТ. Ситуация с 1–3 л/узлами менее ясная и вызывает немалое количество дискуссий, но для таких больных большинство экспертов рекомендуют всерьёз рассматривать необходимость проведения ЛТ после мастэктомии, опираясь на ряд дополнительных весомых факторов риска (массивная лимфоваскулярная инвазия, позитивный край резекции, низкая степень дифференцировки опухоли, молодой возраст пациентки, агрессивный молекулярный подтип опухоли).

В совместных рекомендациях трёх профессиональных онкологических сообществ ASCO, ASTRO и ASSO от 2016 года [11] эксперты обозначили категорию больных с T1–2N1, которым после радикальной мастэктомии, скорее всего, не понадобится адъювантное облучение: это пациентки в возрасте старше 40 лет с сопутствующей соматической патологией, с единичным обнаруженным лимфоузлом, поражённым микрометастазом, при отсутствии лимфоваскулярной инвазии, при высокой степени дифференцировки опухоли и высокой гормональной чувствительности, а также – что явилось новым – при условии существенного ответа на неоадъювантную ХТ. Вот тут мы и переходим к обсуждению, насколько ответ на ХТ может влиять на решение о назначении адъювантной ЛТ.

Изначальная идея неоадъювантной ХТ при раке молочной железы состоит в том, что более раннее системное воздействие способствует более своевременной эрадикации микрометастазов и, следовательно, улучшению показателей общей выживаемости. К сожалению, рандомизированное исследование NSABP B18 не показало разницы в результатах после адъювантной и неоадъювантной ХТ [12]. Однако почти 80% больных продемонстрировали клинический эффект: половина – частичный, половина – полный, и у 13% отмечен полный патоморфологический ответ, что подразумевает более высокий шанс сохранения органа.

Исследователи MD Anderson впервые постарались ответить на вопрос о значении ответа на неоадъювантную ХТ, поскольку являлись первыми адептами её в США. Самый первый ретроспективный анализ результатов лечения 150 больных с II и III стадиями рака молочной железы показал очень высокий риск локального рецидива в отсутствие адъювантной ЛТ – 27% [13]. Среди тех больных, у которых удалось достичь полного патоморфологического ответа, процент рецидивов был ниже, но все же непри-

емлемо высок – 19%. В последующей публикации Huang 2004 года эти данные были подтверждены: даже среди пациентов с достигнутым полным патоморфологическим ответом риск рецидива был высок в отсутствие адъювантного облучения (33% против 3% с ЛТ, $p=0,006$). При этом большинство рецидивов были зафиксированы у больных с изначальной III стадией процесса или с опухолями T3 вне зависимости от достижения pCR [14]. До сих пор общее представление по данному вопросу подразумевало игнорирование информации об ответе на ХТ с рекомендацией назначения адъювантной ЛТ на основе изначальных клинических данных, как если бы пациентка сначала прошла через радикальную мастэктомию.

В 2007 году исследователи MD Anderson обновили свой анализ, включив в него 106 больных с полным патоморфологическим ответом. Они не выявили локальных рецидивов среди больных с изначальной II стадией процесса, независимо от того, получали они адъювантную ЛТ или нет. Однако среди пациенток с III стадией эта зависимость прослеживалась очень четко: 7% локальных рецидивов при проведении ЛТ и 33% – без неё [15]. На основании этих данных современная тактика в MD Anderson подразумевает однозначное проведение адъювантного облучения всем больным с изначальной III стадией, даже при достижении полного патоморфологического ответа.

Наконец, мы приблизились к наиболее интригующей части нашего разговора – результатам исследования, способного изменить существующую практику, и выводы которого нам стоит обсуждать с пациентами, говоря о необходимости и оправданности послеоперационной ЛТ в той или иной ситуации [16]. Как было упомянуто ранее, несколько ретроспективных мультицентрических американских исследований не подразумевали проведение ЛТ после МЭ. Два из них – B18 и B27 – включали более 3 000 больных, получивших неоадъювантную ХТ с последующей органосохраняющей операцией или мастэктомией. Абсолютное большинство из них (90%) изначально имели I или II стадии опухолевого процесса, подтвержденные методами клинической диагностики. Анализ был построен на результатах лечения больных после обоих видов оперативных вмешательств, но мы обратим внимание только на тех, которые прошли через мастэктомию. Среди больных с клинически вовлеченными лимфоузлами, у которых был достигнут полный патоморфологический ответ и в молочной железе, и в лимфоузлах, не было отмечено локальных рецидивов, независимо от размеров первичной опухоли.

Важно отметить, что число таких больных в анализе было невелико. Наиболее высокий риск рецидива (20% и более) отмечен среди тех пациенток, у которых, несмотря на проведенную неоадъювантную ХТ, сохранялись жизнеспособные опухолевые клетки в лимфоузлах. Именно им в первую очередь рекомендована адъювантная ЛТ. У больных с полным патоморфологическим ответом (в основном с I или II стадией на момент диагностики;

мы помним, что только 10% больных из анализа имели III стадию) риск рецидива оказался менее 5% и ЛТ им, скорее всего, не показана. Больные с «промежуточным (неполным) ответом», т. е. без признаков опухоли по лимфоузлам, но резидуальной опухолью в молочной железе, имели промежуточный риск локального рецидива (порядка 10%), и таким пациенткам можно предоставить право принять собственное решение в данной ситуации.

Частота полного патоморфологического ответа неодинакова среди различных биологических подтипов рака молочной железы. Фактически этот показатель наиболее низок среди благоприятных в плане прогноза пациенток с индолентными опухолями Люминального А подтипа (7,5%) и наиболее высок среди самых агрессивных HER-2 позитивных (50,3%) и трижды негативных опухолей (33,6%). Назначение трастузумаба в неоадъюванте увеличивает частоту полных ответов среди Her-2-neu позитивных пациенток. Эти данные следуют из обобщенного анализа Cortazar и соавт. 2014 года по результатам 12 исследований с неоадъювантной ХТ, в который были включены почти 10 000 больных [17]. Исследование Mamounas, данные которого были представлены в прошлом году, но пока опубликованы только в виде абстракта, имело основной целью проследить показатели локального контроля в зависимости от различных факторов по результатам 12 исследований по неоадъювантной ХТ [18]. Точных данных в отношении того, кто получал ЛТ после мастэктомии, а кто – нет, у авторов не было, предположительно, одна треть больных прошла через адъювантную ЛТ после радикального оперативного вмешательства. Кроме того, 38% HER2 позитивных больных получали трастузумаб неоадъювантно и 45% – в адъюванте.

В целом авторы обнаружили очень схожее соотношение между ответом на лечение и риском локорегионального рецидива, с наименьшим риском среди пациентов без выявленных опухолевых клеток в лимфатических узлах или молочной железе (3,3%) и с наивысшим риском рецидива среди пациентов с остаточными опухолевыми клетками в лимфоузлах (13,1%). Риск локального рецидива был также оценен по биологическому подтипу. Сниженный риск рецидива был выявлен у пациентов с люминальным А подтипом опухоли (4,2%). Самая высокая степень риска была у пациентов с HR-/HER2+ и тройной негативной опухолью (14,8% и 12,2% соответственно). В этом анализе возраст и изначальная стадия процесса не являлись предикторами локального рецидива, и снова мы не знаем, каким образом назначалась ЛТ у этих пациенток, но наиболее вероятно, что именно пациенты с III стадией преимущественно получали ЛТ после мастэктомии.

Биологические подтипы и ответ на ХТ явились независимыми предикторами локального рецидива в мультивариантном анализе. Больные с люминальным В подтипом имели более высокий риск локального рецидива в сравнении с люминальными А опухолями, особенно при наличии вовлеченных лимфоузлов, несмотря на проведенную ХТ

(13,9% против 5,3%). Среди HER2+ больных отрицательный рецепторный статус был ассоциирован с более высоким риском локорегионального рецидива (24,4% при наличии резидуальной опухоли в лимфоузлах); он был также высок и у трижды негативных пациенток (до 22,1%). Использовать эти данные рутинно в клинике в настоящий момент невозможно, хотя бы по той причине, что они пока не опубликованы. Однако они дают немалую пищу для размышлений, в частности, в отношении больных с промежуточным риском локального рецидива. Так, для больных с трижды негативным или HER2+ подтипом опухоли, возможно, стоит более уверенно рекомендовать адъювантную ЛТ в случае полного ответа со стороны лимфоузлов и неполной регрессии опухоли в молочной железе.

Радиационные онкологи, а особенно те, кто занимается лечением РМЖ, – люди, как правило, весьма консервативные. То же самое относится и к специалистам, дебатующим и голосующим при обсуждении текущих рекомендаций NCCN. Так, потребовалось не менее 10 лет для осознания и принятия результатов канадского и европейских исследований по гипофракционированию, чтобы убедить радиотерапевтов в приемлемости этого режима лучевой терапии после органосохраняющих операций. Скорее всего, консерваторы придадут большее значение недостаточным проспективным данным по отказу от ЛТ, нежели ретроспективному анализу B18/B27. Нынешние рекомендации утверждают, что решение о проведении ЛТ после мастэктомии должно базироваться на клинических данных до начала ХТ. Однако теперь мы знаем, что ретроспективные исследования противоречат этим рекомендациям и предполагают, что окончательная патоморфологическая оценка способна повлиять на проведение либо отказ от ЛТ.

Вот так может выглядеть алгоритм решений в отношении адъювантной ЛТ для больных с II стадией рака молочной железы после мастэктомии при отсутствии опухолевых клеток в лимфоузлах или молочной железе, с остаточной опухолью в лимфоузлах и совместное решение по поводу пациенток с промежуточным риском рецидива, с учетом биологического подтипа опухоли – табл. 1.

В настоящее время 2 рандомизированных исследования, призванных обеспечить солидный уровень доказательности комитету экспертов NCCN, производят набор больных в США. Первое набирает больных с T1–3N1 без признаков опухоли в лимфоузлах после неоадъювантной ХТ и мастэктомии для проведения ЛТ на грудную стенку и регионарные зоны или отказа от нее. Второе – Alliance – отбирает больных, не подходящих для первого исследования из-за наличия признаков жизнеспособной опухоли в лимфоузлах по данным биопсии сторожевого лимфоузла, и рандомизирует их либо в группу ЛТ, либо комбинации ее с аксиллярной лимфодиссекцией (уровни 1 и 2).

После многих лет дебатов, появления результатов 3 крупных рандомизированных исследований и большого мета-анализа мы практически выяснили, какие больные

Таблица 1. Интерпретация ретроспективных данных для возможного практического применения в отношении больных с II стадией рака молочной железы после неоадъювантной ХТ и радикальной мастэктомии в зависимости от опухолевого ответа

	Да	Возможно	Нет
ypT0 ypN0			√
ypT любая ypN+	√*		
ypT1–3 ypN0		√**	

Примечание: * не очевидно для люминального A подтипа; ** более очевидно для трижды негативного и HER2+ подтипов.

нуждаются в адъювантной ЛТ после мастэктомии, и сформировали рекомендации. Однако вошедшая в широкую практику неоадъювантная ХТ вновь «спутала карты» и сбита с толку врачей и пациенток. И снова мы анализируем ретроспективные исследования и ждем новых про-

спективных результатов. Тем не менее вполне вероятно, что возможность отказа от ЛТ у пациенток при изначально пораженных лимфоузлах и клиническом ответе на ХТ может стать самым значительным, если не единственным, преимуществом неоадъювантной ХТ.

Информация об авторах

Тимур В. Митин, доктор, радиационный онколог, отдел радиационной медицины, e-mail: mitin@ohsu.edu

Наталья В. Деньгина, к.м.н., заведующая радиологическим отделением, e-mail: indigo171201@yahoo.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-62-66

For citation: Mitin T., Dengina N.V. Neoadjuvant chemotherapy and postoperative irradiation in breast cancer: interrelation and prospects. Malignant Tumours 2017; 2: 62–66. (In Russ.)

Neoadjuvant chemotherapy and postoperative irradiation in breast cancer: interrelation and prospects

T.V. Mitin ¹, N.V. Dengina ²

1. Department of Radiation Medicine, Oregon Health and Science University, USA

2. Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russia

For correspondence: mitin@ohsu.edu

Abstract: In 2005 the Oxford meta-analysis of individual patient data from many trials showed no benefit to postmastectomy radiotherapy in node-negative breast cancer patients but reduced 5-year local recurrence and 15-year breast cancer mortality in patients with node-positive disease who underwent axillary lymphnode dissection. Despite these data, there is still some debate over the appropriateness of postmastectomy radiotherapy in patients with 1 to 3 involved lymph nodes. Neoadjuvant chemotherapy leads to clinical and pathological response in a certain proportion of patients. So far, the universal approach was to ignore the information on response to chemotherapy and recommend postmastectomy radiotherapy based on pre-chemo clinical disease status. The main goal of this article is first to summarize the evidence for the use of postmastectomy radiotherapy in a more traditional treatment sequence, and then show new evidence that highlights how information about the response to chemotherapy can be incorporated into the decision regarding the need and benefit of postmastectomy radiotherapy in the context of neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: radiotherapy, radical mastectomy, neoadjuvant chemotherapy

Information about the authors

Timur V. Mitin, MD, PhD, radiation oncologist, Department of Radiation Medicine, e-mail: mitin@ohsu.edu

Natalia Dengina, MD, PhD, head of radiotherapy department, e-mail: indigo171201@yahoo.com

Литература • References

1. Fisher B., Slack N. H., Cavanaugh P. J., Gardner B., Ravdin R. G., Cooperating Investigators: Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: Results of the NSABP clinical trial, *Ann. Surg.*, 1970, No. 172, pp. 711–730.
2. Tapley N. D., Spanos W. J., Fletcher J. H., Montague E. D., Schell S., Oswald M. J. Results in patients with breast cancer treated by radical mastectomy and postoperative irradiation with no adjuvant chemotherapy, *Cancer*, 1982, Vol. 49, No. 6, pp. 1316–1319.
3. Overgaard M., Hansen P. S., Overgaard J. C., Andersson M., Bach F., Kjaer M. et al., for the Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. Postoperative Radiotherapy in High-Risk Premenopausal Women with Breast Cancer Who Receive Adjuvant Chemotherapy, *N. Engl. J. Med.*, 1997, No. 337, pp. 949–955.
4. Overgaard M., Jensen M. B., Overgaard J., Hansen P. S., Rose C., Andersson M. et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial, *Lancet*, 1999, Vol. 353, No. 9165, pp. 1641–8.
5. Ragaz J., Olivetto I. A., Spinelli J. J., Phillips N., Jackson S. M., Wilson K. S. et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, Vol. 97, No. 2, pp. 116–26.
6. Overgaard M., Nielsen H. M., Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials, *Radiother. Oncol.*, 2007, No. 82, pp. 247–53.
7. Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans V. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials, *Lancet*, 2005, Vol. 366, No. 9503, pp. 2087–106.
8. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials, *Lancet*, 2014, No. 383, pp. 2127–35.
9. Taghian A., Jeong J. H., Mamounas E., Anderson S., Bryan J., Deutsch M., Wolmark N. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials, *J. Clin. Oncol.*, 2004, No. 22, pp. 4247–4254.
10. Taghian A. G., Jeong J. J., Mamounas E. P., Parda D. S., Deutsch M., Costantino J. P., Wolmark N. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials, *J. Clin. Oncol.*, 2006, No. 24, pp. 3927–3932.
11. Recht A., Comen E. A., Fine R. E. et al. Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update, *Practical Radiation Oncology*, 2016 (article in press).
12. Rastogi P., Anderson S. J., Bear H. D. et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols B-18 and B-27, *J. Clin. Oncol.*, No. 26, pp. 778–785.
13. Buchholz T. A., Tucker S. L., Masullo L. et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation, *J. Clinical Oncol.*, 2002, Vol. 20, No. 1, pp. 17–23.
14. Huang E. H., Tucker S. L., Strom E. A. et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy, *J. Clin. Oncol.*, No. 22, pp. 4691–4699.
15. McGuire S. E., Gonzalez-Angulo A. M., Huang E. H. et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, Vol. 68, No. 4, pp. 1004–9.
16. Mamounas E. P., Anderson S. J., Dignam J. J. et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27, *J. Clin. Oncol.*, No. 30, pp. 3960–3966.
17. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis, *Lancet*, 2014, Vol. 384, No. 9938, pp. 164–172.
18. Mamounas E. P., Cortazar P., Zhang L. et al. Locoregional recurrence (LRR) after neoadjuvant chemotherapy (NAC): Pooled-analysis results from the collaborative trials in neoadjuvant breast cancer (CTNeoBC), *J. Clin. Oncol.*, 2014, Vol. 32 (suppl. 26, abstr. 61).