

Vpliv pooperativne radioterapije pri multimodalnem zdravljenju lokalno napredovalega raka dojke

Jasna But Hadžić in Cvetka Bilban - Jakopin

Uvod

Kljub naporom za zgodnje odkrivanje ostaja lokalno napredovali rak dojke (LABC) pomemben problem in izziv za zdravljenje v svetu. LABC zajema heterogeno skupino bolnikov z napredovalimi nodalnimi zasevki (N2 ali N3, kateri koli T) ali z velikim, fiksiranim ali vnetnim tumorjem (T3, T4, kateri koli N) (1, 2). Ta merila določajo bolnike, katerim je skupen velik odstotek lokalnih ponovitev in oddaljenih zasevkov po končanem zdravljenju.

Z uvajanjem multimodalnega zdravljenja se je prognoza bolnikov z LABC v zadnjih 20 letih pomembno izboljšala. Neoadjuvantna (predoperativna) kemoterapija (NKT) je postala standard v zdravljenju teh bolnikov. Omogočila je uspešno znižanje stadija in s tem resekcijo pri večini neoperabilnih tumorjev, pri mnogih velikih operabilnih tumorjih pa je omogočila ohranitveno operacijo (breast conserving surgery, BCS).

Vpliv radioterapije (RT) pri operabilnem karcinomu dojke je bil prikazan v več raziskavah. Pri bolnikih s stadijem III je 30- do 50-odstotno tveganje, da bo prišlo do lokoregionalnega relapsa (LRR), če sta kirurgija ali obsevanje samostojno lokalno zdravljenje (3, 4, 5, 6). Multimodalno zdravljenje izboljša lokalno kontrolo na 80 % ali več za stadij IIIB ali IV raka dojke in še višje za stadij IIIA (7, 8, 9).

Pri bolnikih, pri katerih se stadij po inicialni kamoterapiji zniža, se pojavlja vprašanje, ali načrtovati obsevanje glede na patološki stadij ali glede na klinični stadij bolezni ob diagnozi.

Retrospektivno smo analizirali podatke 55 bolnic, ki so bile na Onkološkem inštitutu Ljubljana med letoma 1999 in 2004 zdravljene zaradi nevetnega LABC z NKT in operacijo, z RT ali brez nje. Pregledali smo mesto in čas prvih lokalnih ponovitev in oddaljenih zasevkov, da bi določili preživetje brez lokalne ponovitve (relapse free survival, RFS), preživetje brez ponovitve bolezni (disease free survival, DFS), celokupno preživetje (overall survival, OS) in lokoregionalni relaps (LRR). Pričakovali smo višji LRR in signifikantno nižji RFS, kadar je indikacija za RT temeljila na patološkem stadiju bolezni po inicialni KT.

Bolniki in metode

Iz Registra raka Slovenije smo pridobili podatke 2663 bolnic, zdravljenih zaradi raka dojke s kemoterapijo in operacijo med letoma 1999 in 2004. Izločitvena merila so bili vnetni rak dojke, metastatska bolezen in zdravljenje samo s kemoterapijo. Skupno 55 bolnic je prejelo neoadjuvantno KT in so bile operirane, nekatere so dobile tudi radioterapijo in hormonsko terapijo, nekatere pa ne. Klinične stadije IIIA–C in IIIB (T3N0)

smo obravnavali kot lokalno napredovale (10) in so bili vključeni v raziskavo. Diagnoza je bila potrjena s tankoigelno aspiracijo ali tkivno biopsijo.

Vse bolnice so prejele začetno kemoterapijo do najboljšega kliničnega odziva, pri operabilni bolezni zato, da bi bila možna ohranitvena operacija. Glede na znižani stadij je bila opravljena modificirana radikalna mastektomija (MRM) ali ohranitvena operacija (BCS). 41 % bolnic je prejelo 2–4 cikle adjuvantne KT. Vse bolnice s pozitivnimi hormonskimi receptori (62 %) so prejemale adjuvantno tamoksifen, s prehodom na aromatazne zaviralce ali brez njega, dve bolnici pa sta eno leto prejemale adjuvantno trastuzumab.

Aplikacija pooperativne RT je temeljila na tipu operacije, kliničnem stadiju ob diagnozi in/ali patološkem stadiju po NKT. Po MRM so bolnice prejele 45–50 Gy v 18–25 frakcijah, pet frakcij na teden, s tangentski polji na torakalno steno. Doza po BCS je bila 50 Gy v 25 frakcijah s tangentski polji na celotno dojko. Bolnice, starejše od 60 let ali s pozitivnim kirurškim robom, so prejele dodatek 10 Gy na ležišče tumorja. Supraklavikularno kotanjo smo obsevali pri bolnicah z več kot tremi pozitivnimi aksilarnimi bezgavkami, in sicer s 45–50 Gy, 2 Gy na dan, petkrat na teden.

Status hormonskih receptorjev smo rutinsko določili biokemično ali imunohistokemično, status HER pa imunohistokemično. Biološke lastnosti tumorja smo določili pred zdravljenjem ali po operaciji.

Za statistično analizo smo uporabili SPSS 15.0.

Rezultati

Zdravljenih je bilo 55 bolnic, s srednjo starostjo 55 let (29–74 let), 52 % je bilo predmenopavznih in 48 % pomenopavznih. Prevladoval je invazivni duktalni karcinom (44 bolnic), šest bolnic je imelo invazivni lobularni karcinom, v petih primerih pa histološki tip ni bil znan. Klinični stadiji ob diagnozi so bili naslednji: 11 % IIIB, 58 % IIIA, 25,5 % IIIB in 5,5 % IIIC. Večina bolnic je imela primarni tumor T3 in pazdušne bezgavke N1 ali N2. Pri treh so bili ob diagnozi zasevki v

Tumor	Status bezgavk			
	N0	N1	N2	N3
T0	0	0	1	0
T1	0	0	0	0
T2	0	0	7	1
T3	7	9	14	1
T4	4	5	5	1

Tabela 1. Bolnice glede na primarni tumor (T) in status bezgavk (N).

supraklavikularnih bezgavkah (N3) (tabela 1). Med 50 bolnicami z znanim statusom estrogenskih receptorjev (ER) jih je bilo 54 % ER-pozitivnih in 46 % ER-negativnih. Povečano ekspresijo HER-2 (3+) smo dokazali pri 49 % bolnic (tabela 2).

Patološke značilnosti		Št. bolnic
kirurški rob	negativen	53
	pozitiven	2
histološki tip	IDC	44
	ILC	6
	neznan	5
stopnja	1	4
	2	22
	3	17
	neznan	12
ER (estrogenski receptorji)	pozitivni	27
	negativni	23
	neznani	5
PR (progesteronski receptorji)	pozitivni	18
	negativni	32
	neznani	5
HER-2	pozitiven (3+)	21
	negativen	22
	neznan	12

Tabela 2. Patološke značilnosti.

Neoadjuvantna kemoterapija je do najboljšega kliničnega odgovora v povprečju trajala 4,9 cikla (2–6 ciklov). Vrednotenje odgovora na NKT je temeljilo na histologiji kirurškega vzorca dojke in pazdušnih bezgavk (tabela 3). Objektivni

Patološki stadij tumorja	Patološki stadij bezgavk				
	pN0	pN1	pN2	pN3	pNx
pT0	5	2	3	0	0
pT1	7	2	2	3	0
pT2	1	4	10	4	0
pT3	0	0	2	4	0
pT4	0	1	1	0	1
pTx	0	2	1	0	0

Tabela 3. Patološki stadij.

patološki odgovor (popolni pCR in delni pPR) je bil dosežen pri 44 bolnicah (80 %). Pet bolnic (9 %) je imelo pCR v dojki in aksili, drugih pet pa je imelo pCR v primarnem tumorju.

Tip operacije	Pooperativna RT (67 %)				Brez RT (33 %)
	25 x 2Gy	18 x 2,5Gy	Boost 10Gy	SCL	
BCS					
18 %	9	0	7	4	1
MRM					
82 %	12	16	1	22	17

BCS – ohranitvena operacija (breast conserving surgery)
 MRM – modificirana radikalna mastektomija

Tabela 4. RT glede na kirurško zdravljenje.

Vseh deset bolnic je imelo stadij IIIA. Patološko brez odziva (pNR) na NKT je bilo devet bolnic (16 %). Pri nobeni med NKT ni prišlo do napredovanja primarnega tumorja.

Pri 45 bolnicah je bila opravljena MRM, ohranitvena operacija pa je bila mogoča pri desetih. Med njimi je bilo pet pCR, štirje pPR in en pNR. Negativni kirurški rob je bil dosežen pri 53 bolnicah (96 %). Iz aksile je bilo povprečno odstranjenih 18 bezgavk (7–49), povprečno pet bezgavk (0–18) je bilo pozitivnih.

Sedemintrideset bolnic (67 %) je bilo pooperativno obsevanih (tabela 4). V primeru BCS so prejele 50 Gy na celotno dojko, sedem bolnic pa je prejelo 10 Gy dodatka na ležišče tumorja. Ena bolnica s pCR in ohranitveno operacijo ni bila obsevana, ker je RT odklonila. Po radikalni operaciji je 28 bolnic prejelo 45–50 Gy na torakalno steno, 17 bolnic pa je končalo zdravljenje brez adjuvantne RT. Pri slednjih je odločitev za lokalno zdravljenje temeljila na znižanem patološkem stadiju po NKT in operaciji (tabela 4). Šestindvajset bolnic je prejelo 45–50 Gy na supraklavikularno kotanjo.

Med analizo je bilo 37 bolnic (67 %) brez znakov ponovitve, s srednjim časom sledenja 55 mesecev. Dvanajst bolnic (22 %) je umrlo zaradi osnovne bolezni, ena zaradi drugega vzroka. Do lokoregionalne ponovitve je prišlo pri šestih bolnicah (11 %), pri 17 (31 %) do oddaljenih zasevkov (tabela 5). V skupini samo kirurško zdravljenih je bila stopnja LRR 17-odstotna, stopnja metastatske bolezni pa 44-odstotna. V skupini adjuvantno zdravljenih z RT je bil LRR 8-odstoten, stopnja metastatske bolezni pa 24-odstotna. Oddaljeni zasevki so se pojavili pri petih od šestih bolnic z LRR.

	Skupno	Krg + RT	Samo krg
št. bolnic	55	37	18
št. ponovitev	18 (33 %)	9 (24 %)	9 (50 %)
št. oddaljenih zasevkov	17 (31 %)	9 (24 %)	8 (44 %)
št. lokalnih ponovitev	6 (11 %)	3 (8 %)	3 (17 %)

Čas sledenja je bil 55 mesecev (12–103 mesece).
 Vse bolnice z lokalno ponovitvijo in oddaljenimi zasevki so v tabeli štete dvakrat.

Tabela 5. Ponovitve bolezni.

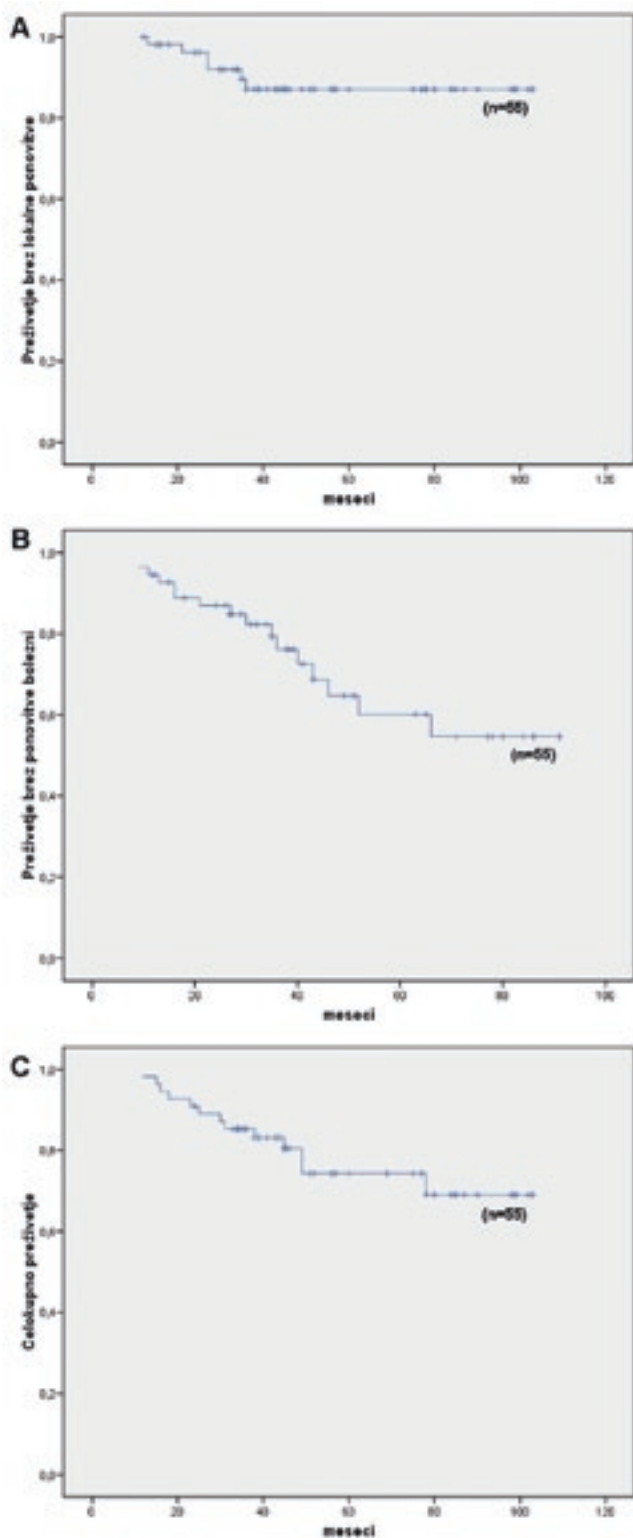
Pri 67 % bolnic z LRR je prišlo do zasevkov v supraklavikularnih (SCL) bezgavkah (tabela 6). Tri so bile lokalno zdravljene samo kirurško, ena z adjuvantno RT. V dveh primerih je prišlo do relapsa v torakalni steni (RT skupina), pri eni zunaj obsevalnega polja.

	Krg + RT	Samo krg
SCL	1	3
torakalna stena	2	

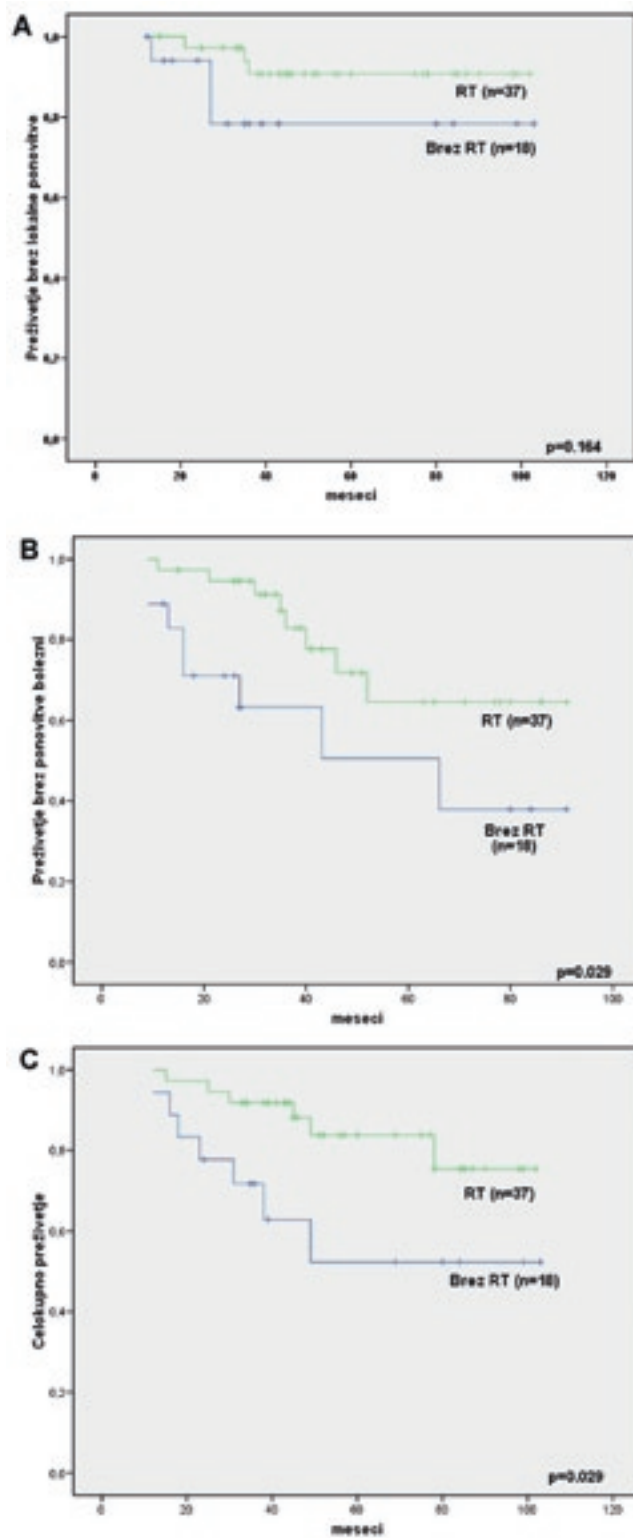
Pri petih bolnicah je pozneje prišlo do oddaljenih zasevkov.

Tabela 6. Lokoregionalna ponovitev bolezni.

Celokupno 3-letno preživetje (OS) za 55 bolnic je bilo 74-odstotno, preživetje brez ponovitve bolezni (DFS) 73-odstotno in preživetje brez lokalne ponovitve (RFS) 87-odstotno (slika 1). Test long rank med skupinama z RT in brez RT je pokazal



Slika 1. Kaplan-Meier krivulje preživetja kažejo status preživetja v mesecih za 55 bolnic z LABC, zdravljenih z neoadjuvantno KT in operacijo (A), z radioterapijo (B) ali brez nje (C).



Slika 2. Kaplan-Meier krivulje preživetja glede na status zdravljenja z radioterapijo (RT) za 55 bolnic z LABC, zdravljenih z neoadjuvantno KT in operacijo (A), z radioterapijo (B) ali brez nje (C).

signifikantno boljši OS in DFS za bolnice, ki so bile adjuvantno zdravljene z RT, s srednjim OS 89 proti 68 mesecev ($p = 0,029$) in s srednjim DFS 72 proti 54 mesecev ($p = 0,029$). Za RFS ni bilo signifikantne razlike (srednji RFS 95 proti 86 mesecev, $p = 0,164$) (slika 2).

Na krivulje preživetja niso vplivali način kirurškega zdravljenja, stadij, histološki tip tumorja, število metastatskih bezgavk, stopnja, status hormonskih receptorjev in HER-2. V skupini bolnic s pozitivnimi PR je bil OS signifikantno boljši ($p = 0,026$). Odziv na NKT je pomembno napovedoval DFS ($p = 0,021$).

Razprava

Analizirali smo podatke skupine bolnic, ki so bile zaradi nevnetnega LABC zdravljene multimodalno in smo jih spremljali povprečno 55 mesecev; te bolnice predstavljajo 2 % novo odkritih rakov dojke (incidenca LABC 5–20 %) (11). Celokupno 3-letno preživetje za 55 bolnic je bilo 74-odstotno (65–85 % v drugih študijah) (7, 12, 13), 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni 73-odstotno in preživetje brez lokalne ponovitve 87-odstotno.

Objektivni odgovor na neoadjuvantno kemoterapijo (NKT) je bil dosežen v 80 % in patološko popolni odgovor pri 9 % bolnic. Odziv na NKT je signifikantno izboljšal krivuljo preživetja brez ponovitve bolezni ($p = 0,021$).

Prisotnost in razširjenost bolezni po NKT sta bila dejavnika, ki sta potencialno vplivala na odločitev o lokalnem zdravljenju. Modificirana radikalna mastektomija (MRM) je bila opravljena pri 82 % bolnic. Klinično znižanje stadija po NKT je omogočilo 18 % ohranitvenih operacij (BCS), kar se sklada z do 23 % BCS pri LABC po NKT v literaturi (14). Tip operacije ni vplival na krivulje preživetja (OS, DFS, RFS) in lokalno kontrolo. Naši rezultati podpirajo podatke o varnosti ohranitvene operacije po NKT (14, 15, 16, 17). Možnost BCS po NKT ni vplivala na preživetje kot pri Cance in sodelavcih (18), verjetno zaradi višjega pCR (15 %) in višje stopnje ohranitvenih operacij (45 %) v njihovi skupini.

Če bi odločitev o zdravljenju temeljila na začetni razširjenosti bolezni, bi vse bolnice v naši raziskavi morale prejeti adjuvantno RT. Pri 37 pooperativno obsevanih bolnicah je indikacija za lokalno zdravljenje temeljila na kliničnem stadiju. Zaradi dobrega odziva na začetno kemoterapijo in zaradi znižanega patološkega stadija 18 bolnic ni bilo obsevanih. Pri njih sta bila signifikantno nižja OS (89 proti 68 mesecev, $p = 0,029$) in DFS (72 proti 54 mesecev, $p = 0,029$). Med skupinama ni bilo signifikantne razlike v RFS (95 proti 86 mesecev, $p = 0,164$) in LRR (17 % proti 8 %, $p = 0,349$). V skupini, v kateri so bile bolnice zdravljene samo kirurško, je bil LRR nižji kot v literaturi, in sicer 27–50 %, če sta bila kirurgija ali RT samostojno lokalno zdravljenje (3, 4, 5, 13, 19, 20). V skupini z RT je LRR ustrezal 7–11 % lokalnih ponovitev pri multimodalnem zdravljenju (13, 19, 20, 21).

Oddaljeni zasevki so se pojavili pri petih od šestih bolnic z LRR, kar verjetno kaže, da je lokalna ponovitev bolezni manifestacija biološko agresivnega tumorja. Vseh šest bolnic je imelo tumor stopnje III; stopnja ni vplivala na krivulje preživetja.

Kljub pričakovanjem nismo dokazali signifikantne razlike v LRR in RFS med obsevanimi in neobsevanimi, verjetno zaradi majhnega števila primerov (samo šest LRR) in posledično omejene statistične moči, pa tudi zaradi razmeroma kratkega časa sledenja. Večina lokalnih ponovitev po mastektomiji se namreč pojavi v prvih štirih letih, po ohranitveni operaciji pa v prvem desetletju po začetnem zdravljenju (22). Signifikantno izboljšanje OS in DFS z adjuvantno RT podpira teorijo, da je lokoregionalna mikroskopska bolezen, ki preživi mastektomijo in kemoterapijo, izvor sistemskih zasevkov in lokoregionalnega relapsa (8).

Čeprav je multimodalno zdravljenje trenutno standard za bolnike z LABC, vloga RT po mastektomiji za bolnice z odličnim odgovorom na NKT še ni popolnoma znana (23). Podatki naše raziskave kažejo, da bi morala odločitev o lokoregionalnem zdravljenju temeljiti na kliničnem obsegu bolezni pred začetnim zdravljenjem.

Sklep

Pooperativna radioterapija signifikantno prispeva k izboljšanju preživetja bolnikov z nevnetnim LABC. Adjuvantno zdravljenje z obsevanjem bi moralo biti izbor zdravljenja ne glede na odziv na začetno KT.

Viri

1. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer; 2002.
2. Pierce LJ. Postmastectomy radiotherapy in operable breast cancer. In: Singletary ES, Robb GL, Hortobagyi GN. Advanced Therapy of Breast Disease. 2nd ed. Hamilton: BC Decker Inc, 2004: pp 439–449.
3. Valagussa P, Zambetti M, Bignami PD, et al. T3b-T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality treatment. Clin Exp Metastasis 1983; 1: 191–202.
4. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. Cancer 1983; 51: 763–768.
5. Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 1988; 6: 261–269.
6. Danish Breast Cancer Cooperative Group, Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of Failure Pattern Among High-Risk Breast Cancer Patients With or Without Postmastectomy Radiotherapy in Addition to Adjuvant Systemic Therapy: Long-Term Results From the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c Randomized Studies. J Clin Oncol 2006; 40(15): 2268–2275.
7. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. Cancer 1988; 62: 2507–2516.
8. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional Radiation Therapy in Patients With High-Risk Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy: 20-Year Results of the British Columbia Randomized Trial. JNCI Journal of the National Cancer Institute 2005; 97(2): 116–126.
9. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1143–50.

10. Bilban-Jakopin C, Červek J, Čufer T, et al. Smernice zdravljenja raka dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2004: pp 48–53.
11. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, et al. Locally Advanced Breast Cancer: Is Surgery Necessary? *The Breast Journal* 2001; 7(2): 131–137.
12. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17(11): 3412–7.
13. Abdel-Wahab M, Wolfson A, Raub W, et al. The importance of postoperative radiation therapy in multimodality management of locally advanced breast cancer: a phase II trial of neoadjuvant MVAC, surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40(4): 875–80.
14. Calais G, Descamps P, Chapet S, et al. Primary chemotherapy and radiosurgical breast-conserving treatment for patients with locally advanced operable breast cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 26(1): 37–42.
15. Kuerer HM, Singletary SE, Buzdar AU, et al. Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am J Surg.* 2001; 182(6): 601–8.
16. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16(8): 2672–85.
17. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer.* 1992; 69(11): 2849–52.
18. Cance WG, Carey LA, Calvo BF, et al. Long-Term Outcome of Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Breast Carcinoma. *Ann Surg.* 2002; 236(3): 295–303.
19. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol.* 2002; 20(1): 17–23.
20. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(2): 351–357.
21. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, 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.* 2004; 22(23): 4691–4699.
22. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356(23): 2399–405.
23. Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol.* 2008; 26(5): 791–7.