

Исследование NSABP B-04 25 лет спустя: уроки для современного онколога

А.Я. Ким^{1,2}, Л.И. Маркушин^{2,3}, С.А. Волчёнков^{1,2}, В.К. Осетник^{1,2}, П.И. Сорокин^{1,2}, О.Г. Маторина^{1,2},
А.А. Гаврилюкова^{2,3}, В.В. Гушчин^{2,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²Высшая школа онкологии, Фонд профилактики рака «Не напрасно»; Россия, Санкт-Петербург;

³Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

⁴Клиника Mercy; США, Балтимор, St Paul Pl 345

Контакты: Анна Яновна Ким annayanovnakim@gmail.com

Этот критический анализ статьи Бернарда Фишера и соавт. «25-летнее обновление результатов рандомизированного исследования, сравнивающего радикальную мастэктомию, ампутиацию молочной железы и ампутиацию молочной железы с последующим проведением лучевой терапии» (2002) адресован врачам, которым интересно, как доказательная онкология подвергла серьезному сомнению теорию метастазирования и объема хирургического лечения рака молочной железы. Исследование NSABP B-04 уникально революционным дизайном, тестирующим холстедовскую теорию стадийного метастазирования рака молочной железы, а также сверхдлительным периодом наблюдения за пациентками. Детальный анализ статьи демонстрирует, как онкологи узнают о свойствах опухоли, исследуют гипотезу о путях распространения опухоли и на чем основаны современные представления о методах локального лечения рака молочной железы. Современные клинические рекомендации основаны на схожем детальном и систематическом анализе клинических исследований. В нашем анализе также приведена логика использования в клинической практике различных конечных точек исследований (например, общей и безрецидивной выживаемости). Критический анализ статьи иллюстрирует, почему это исследование смогло сломать стереотип эффективности суперагрессивного лечения рака молочной железы и почему стал актуальным вопрос снижения объема местного лечения других злокачественных опухолей. Материал подобного формата впервые публикуется на русском языке.

Ключевые слова: рак молочной железы, мастэктомия, Холстед, Фишер, NSABP B-04

Для цитирования: Ким А.Я., Маркушин Л.И., Волченков С.А. и др. Исследование NSABP B-04 25 лет спустя: уроки для современного онколога. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):52–6.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-52-56

NSABP B-04 trial 25 years later: lessons for oncologists

A.Ya. Kim^{1,2}, L.I. Markushin^{2,3}, S.A. Volchenkov^{1,2}, V.K. Osetnik^{1,2}, P.I. Sorokin^{1,2}, O.G. Matorina^{1,2}, A.A. Gavrilukova^{2,3},
V.V. Gushchin^{2,4}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement,
Saint Petersburg 197758, Russia;

²High School of Oncology, Cancer Prevention Foundation “Ne naprasno”; Saint Petersburg, Russia;

³Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies,
Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

⁴Mercy Clinic; St Paul Pl 345, Baltimore, United States

This critical analysis of the article of B. Fisher et al. “Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation” (2002) was written for physicians interested in learning how evidence based oncology has challenged the Halstedian model of breast cancer progression and the radical loco-regional treatment as the way to stop this progression. The 25-year update of the NSABP B-04 study is unique in its design and the remarkable length of follow-up. Our detailed analysis of the article provides an example how oncologists learn about biology of the disease, test the hypothesis of the metastatic spread of the tumor, and what the bases of the modern principles of loco-regional treatment of breast cancer are. Also, the modern clinical recommendations are written using similar systematic analysis of the available literature. The presented analysis explains the logic behind using various end-points. This analysis illustrates how the study helps to dismantle the stereotype that super radical surgical treatment of breast cancer was effective and to promote research in less aggressive loco-regional treatments of other tumors. To our knowledge this type of analysis has never been published before in Russian oncology literature.

Key words: breast cancer, mastectomy, Halsted, Fisher, NSABP B-04

For citation: Kim A. Ya., Markushin L. I., Volchenkov S. A. et al. NSABP B-04 trial 25 years later: lessons for oncologists. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = *Tumors of female reproductive system* 2019; 15(2):52–56.

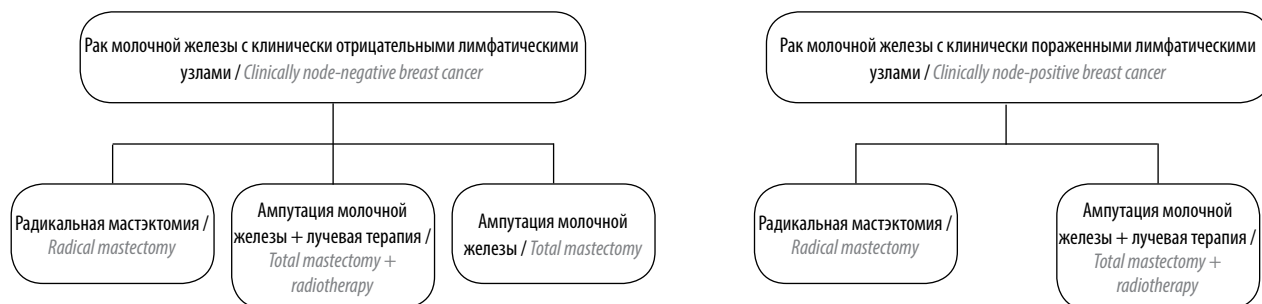
Несмотря на значительный прогресс в лечении рака молочной железы (РМЖ) за последнее десятилетие, изучение результатов одного из первых рандомизированных исследований в хирургической онкологии — знакового NSABP B-04 — представляет для современных онкологов несомненную ценность. Неудовлетворенность результатами радикальных операций при РМЖ привела онкологов к вопросу: оправдано ли агрессивное хирургическое лечение при этом заболевании? Дизайн NSABP B-04 включал 2 параллельных эксперимента: для пациенток с неопределяемыми метастазами в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) и для пациенток с клинически положительными ЛУ (см. рисунок).

В 1-м эксперименте пациентки были рандомизированы в группы радикальной мастэктомии (удаление молочной железы, ипсилатеральная подмышечная лимфодиссекция, удаление большой и малой грудных мышц), мастэктомии, или ампутации молочной железы, с облучением регионарных ЛУ и мастэктомии, или ампутации молочной железы, без воздействия на регионарные ЛУ, во 2-м эксперименте — в группы радикальной мастэктомии и мастэктомии с облучением зон регионарного лимфооттока. В 1971–74 гг., когда проводился набор пациенток в исследование, адъювантного лечения РМЖ не существовало. На сегодняшний день опубликованы результаты NSABP B-04 после 3, 5, 10 лет наблюдения [1–3], которые не показали различия в общей и безрецидивной выживаемости между группами лечения. Настоящая статья посвящена анализу 25-летнего обновления результатов этого исследования [4].

Анализ этой эпохальной статьи может быть интересен современному онкологу. Для клинициста, активно ведущего прием онкологических пациентов, будет полезен обзор различных целей лечения, представленных спектром конечных точек исследования. Для на-

учного работника это возможность изучить ход исследовательской мысли от смелого на то время вопроса до гипотез и различных способов их тестирования, прошедших испытание временем. Для преподавателей подробный анализ различных аспектов NSABP B-04 будет полезной канвой для иллюстрации современных онкологических концепций при проведении журнального клуба. Мы предлагаем следующую интерпретацию статьи, которая может служить примером критического анализа.

Традиционное представление о том, что обширное удаление здоровых тканей вокруг опухоли — основа онкологических принципов хирургии РМЖ, было подвергнуто серьезному сомнению по результатам NSABP B-04. Так, в этом исследовании подтвердилось наличие связи положительных ЛУ с худшей выживаемостью, замеченной Холстедом (пациентки из группы с клинически определяемыми ЛУ имели общую 25-летнюю выживаемость 14 %, в то время как среди тех, у кого ЛУ не пальпировались, этот показатель достигал 19–26 %), но возможность повлиять на этот процесс удалением непораженных, по мнению клинициста, ЛУ и окружающих здоровых тканей была опровергнута. Так, у пациенток с клинически отрицательными ЛУ операция Холстеда приводила к 25 % выживаемости, а мастэктомия без удаления ЛУ и лучевой терапии — к 26 % ($p = 0,72$). К тому же у половины женщин с отрицательными ЛУ появлялись отдаленные метастазы, таким образом, минуя «промежуточный» этап распространения болезни. Особой научной ценностью опубликованного исследования было включение групп сравнения с менее агрессивным местным лечением (простая мастэктомия) и длительное наблюдение без системной химиотерапии. Такая чистота клинического эксперимента, когда выявление положительных ЛУ не вело к назначению адъювантной терапии,



Дизайн исследования NSABP B-04
Design of the NSABP B-04 trial

заставила онкологов задуматься о значении понятия «радикальное хирургическое лечение РМЖ».

Исследование Бернарда Фишера стало отправной точкой на пути изменения отношения к лимфодиссекции как к профилактике развития системных метастазов. В NSABP B-04 среди групп пациенток с клинически отрицательными ЛУ ($n = 1079$) не было получено достоверного различия в выживаемости без отдаленных метастазов среди пациенток после операции Холстеда (46 %), после простой мастэктомии (43 %) и после мастэктомии с лучевой терапией (38 %) ($p = 0,63$). У пациенток с клинически положительными ЛУ также более радикальное лечение не приводило к снижению вероятности отдаленного метастазирования: в группе операции Холстеда — 32 %, в группе мастэктомии с лучевой терапией — 29 % ($p = 0,51$). Статистически значимые различия можно увидеть лишь на графике, сравнивающем частоту локального, регионарного и отдаленного рецидивов как 1-го события среди пациенток с отрицательными ЛУ [4]. Действительно, наименьшая вероятность локорегионарного прогрессирования отмечена в группе пациенток, получивших лучевую терапию ($p = 0,002$), однако на вероятность отдаленного поражения, а значит и на общую выживаемость метод лечения достоверно не влиял. Исследование NSABP B-04 опровергло давнюю основополагающую для онкологов аксиому о том, что хирургия РМЖ — это прежде всего хирургия ЛУ.

Еще одной находкой NSABP B-04, повлиявшей как на теоретические представления, так и на практику лечения РМЖ, оказались данные патологического исследования удаленных ЛУ. Так, при выполнении мастэктомии по Холстеду у 40 % пациенток с клинически отрицательными ЛУ при исследовании операционного материала в удаленных узлах все же были обнаружены метастазы. При этом регионарный рецидив произошел лишь у 20 % пациенток с отрицательными ЛУ, которым лимфодиссекция не выполнялась по условиям рандомизации. Поскольку рандомизация предполагает, что в обе группы набраны пациентки со сходными свойствами опухолей, у половины женщин, имевших occultные метастазы в ЛУ, которые не были выявлены из-за невыполнения лимфодиссекции, микрометастазы не проявились в течение 25 лет. Из этого следует, что само по себе появление клеток опухоли в ЛУ еще не означает обязательного развития клинических проявлений и последующего прогрессирования болезни. Эти наблюдения послужили одним из оснований для дальнейших исследований онкологической безопасности отказа от лимфодиссекции у пациенток с неопределяемыми метастазами и микрометастазами при РМЖ, а также поводом для дальнейшего изучения значения лимфодиссекции при других опухолях. Так, проведенные рандомизированные исследования рутинной лимфодиссекции при меланоме

[5, 6], раке желудка [7], яичника [8–10] и матки [11] не предоставили прямых данных, указывающих на то, что удаление неизмененных ЛУ ведет к улучшению общей выживаемости пациентов. С другой стороны, современные рекомендации, основанные на результатах исследования Z0011 [12], позволяют избежать калечащих последствий аксиллярных лимфаденэктомий у многих женщин.

Благодаря 25-летнему наблюдению исследование Бернарда Фишера позволило выявить неочевидную закономерность: при длительном наблюдении за пациентками после лечения операбельного РМЖ доминируют причины летальных исходов, связанные с сопутствующими заболеваниями. Так, в течение 25 лет наблюдения умерли 80 % всех 1665 женщин, участвовавших в исследовании, и из них 51 % — не от рецидива РМЖ (31 % — от других коморбидных состояний, а 20 % женщин покинули период наблюдения по неясным причинам). При анализе структуры смертности в популяции пациенток с положительными ЛУ 33 % смертельных исходов не были связаны с РМЖ, а в группе с отрицательными ЛУ 60 % летальных исходов приходились на сопутствующую патологию. Следовательно, прогноз в группе пациенток со статусом N+ в основном определяется собственно РМЖ, в то время как для пациенток с отрицательными ЛУ с течением времени становится более актуальной сопутствующая патология. Обращает на себя внимание и то, что средний возраст пациенток в исследовании был более 50 лет. Это обстоятельство хорошо объясняет то, почему при 25-летнем наблюдении на 1-е место выходят причины смерти, характерные для возрастной группы 60–80 лет. Длительный период наблюдения таких хорошо спланированных исследований, как NSABP B-04, демонстрирует важность общемедицинской помощи для онкологических пациентов.

Биологические свойства резектабельного РМЖ и влияние терапевтических вмешательств на выживаемость пациенток исследовались в NSABP B-04 с помощью различных конечных точек. Определение конечных точек в настоящее время унифицировано усилиями таких международных коллабораций, как BIG-NABCG, однако для практикующих онкологов логика выбора «случая» и «цензурированного наблюдения» в определениях часто нуждается в объяснении; ниже мы приводим такие объяснения в контексте исследования NSABP B-04. «Традиционный» показатель общей выживаемости не характеризовал течение болезни и ответ опухоли на лечение: так, за время длительного наблюдения более 50 % из умерших за время длительного наблюдения погибли не от РМЖ. Безрецидивная выживаемость — доля пациентов, обходящихся без противоопухолевой терапии после первичного лечения, — описывает склонность опухоли к развитию рецидива и эффективность лечения

в противостоянии этому агрессивному свойству. Важно обратить внимание на то, что в NSABP B-04 по-разному определены relapse-free survival и disease-free survival. На первый взгляд это синонимы, и разделение терминов не вполне понятно. Показатель relapse-free survival (выживаемость без конкретной опухоли) изолированно прослеживал свойства леченых опухолей, оставляя другие важные для пациенток события (например, смерть от других болезней, заболевание 2-м, метакронным, РМЖ) за пределами анализа. Эта выбранная авторами исследования конечная точка позволяет оценить, насколько предложенное лечение повлияло на течение заболевания без учета сопутствующих заболеваний, включая 2-й РМЖ, которые приводили к смерти пациенток. Так, график RFS (relapse-free survival) демонстрирует, что через 7–10 лет наблюдения этот показатель выживаемости выходит на плато — пролеченный РМЖ больше не рецидивирует. DFS (disease-free survival) описывает жизнь пациенток без лечения рецидива/прогрессирования РМЖ (и первичного, и метакронного) и включает в качестве «события» смерть от любой причины. График этого показателя в течение всего времени исследования постоянно идет под уклон. При анализе выживаемости без локорегионарного рецидива становится понятным, что последний не влияет на общую выживаемость; однако рецидив опухоли в отдаленных органах напрямую связан с общей выживаемостью. В NSABP B-04 вероятность зарегистрировать отдаленное прогрессирование была сопоставима среди различных групп: среди заболевших со статусом N0 этот показатель составил около 60 %, среди женщин, имевших клинически вовлеченные регионарные ЛУ, — около 70 %. Благодаря тому, что исследователи выделили выживаемость без отдаленного прогрессирования, мы можем косвенно сделать вывод о связи отдаленного прогрессирования с общей выживаемостью и возможности объема оперативного лечения повлиять на эти показатели. Согласно результатам NSABP B-04 объем операции не влиял на выживаемость без отдаленного прогрессирования. Таким образом, выбранные исследователями конечные точки характеризуют отдельные свойства РМЖ и дают возможность оценить влияние лечения на каждое из них.

Анализ фундаментальных исследований с длительным периодом наблюдения не только представляет

исторический интерес, но и может быть полезен для ответов на общеонкологические вопросы. В NSABP B-04 не было получено значимых различий в выживаемости среди групп пациенток с положительными и отрицательными ЛУ, получивших разное местное лечение. Варианты лечения, предложенные в этом исследовании и считавшиеся на тот момент кардинально отличными друг от друга, не влияли на основные исходы заболевания. Благодаря длительному наблюдению и отсутствию системной терапии в этом исследовании современные онкологи имеют возможность приблизиться к пониманию естественной истории РМЖ. Прогноз опухоли, измеряемый разными конечными точками, определяется совокупными первоначальными характеристиками опухоли, так называемой биологией опухоли; и примененные в NSABP B-04 объемы и способы местного лечения не были способны значимо повлиять на биологию РМЖ. Основные исходы определяла именно биология опухоли, а не варианты лечения, предложенные в этом исследовании. Диагноз регионарного прогрессирования опухоли с последующим удалением рецидивных узлов также не влиял на исход болезни. Таким образом, исследование NSABP B-04 продемонстрировало влияние биологии опухоли на исход заболевания и скромные возможности вариантов местного лечения изменить течение РМЖ. Понимание этих закономерностей хорошо отражено в известном высказывании Блейка Кейди, ставшем эпиграфом к развитию современной хирургической онкологии: «Свойства опухоли — это король, отбор пациентов — королева, а технические детали хирургических операций — принцы и принцессы королевства, которые часто пытаются свергнуть могущественные силы короля и королевы, что, как правило, не приносит долговременного результата, хотя и с некоторыми временными очевидными победами».

Таким образом, предложенный вариант анализа 25-летнего обновления исследования NSABP B-04 обращает внимание на важные аспекты биологии РМЖ и основополагающие концепции общей онкологии. Стадирование и лечение РМЖ, описываемые в исследовании, изменились до неузнаваемости за последние 45 лет, однако вклад авторов в описание естественного течения РМЖ и продвижение онкологической мысли сложно переоценить.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fisher B., Montague E., Redmond C. et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. Cancer 1977;39: 2827–39.
2. Fisher B., Redmond C., Fisher E.R. et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med 1985;312: 674–81.
3. Fisher B., Montague E., Redmond C. et al. Comparison of radical mastectomy

- with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1977;39:2827–39.
4. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S. et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002;347(8):567–75.
 5. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376(23):2211–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1613210.
 6. Sim F.H., Taylor W.F., Ivins J.C. et al. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer* 1978;41(3):948–56.
 7. Hartgrink H.H., van de Velde C.J., Putter H. et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2069–77. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.026.
 8. Angioli R., Plotti F., Palaia I. et al. Update on lymphadenectomy in early and advanced ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(1):34–9. DOI: 10.1097/GCO.0b013e3282f2fd68.
 9. Panici P.B., Maggioni A., Hacker N. et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(8):560–6. DOI: 10.1093/jnci/dji102.
 10. Harter P., Sehouli J., Lorusso D. et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms – a prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol* 2017;35(15 suppl):5500. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5500.
 11. ASTEC The writing committee on behalf of the ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373(9658):125–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61766-3.
 12. Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L. et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(10):918–26. DOI: 10.1001/jama.2017.11470.

Вклад авторов

А.Я. Ким: составление плана статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, общее редактирование рукописи;
Л.И. Маркушин: написание и редактирование рукописи;
С.А. Волчѐнков, В.К. Осетник, П.И. Сорокин, О.Г. Маторина, А.А. Гаврилюкова: написание текста рукописи;
В.В. Гущин: идея анализа, составление плана статьи, обзор публикаций по теме статьи, общее редактирование рукописи, научное руководство.

Authors' contributions

A.Ya. Kim: developing the plan of the article, reviewing of publications of the article's theme, article writing, general editing of the article;
L.I. Markushin: article writing and editing;
S.A. Volchenkov, V.K. Osetnik, P.I. Sorokin, O.G. Matorina, A.A. Gavrilukova: article writing;
V.V. Gushchin: idea of the analysis, developing the plan of the article, reviewing of publications of the article's theme, general editing of the article, scientific leadership.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.