

Отдаленные онкологические результаты органосохраняющего лечения без послеоперационной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы старше 65 лет

Д.Р. Ортабаева¹, А.Д. Зикиряходжаев¹⁻³, Е.А. Рассказова¹, Э.К. Сарибекян¹, А.Д. Каприн^{1,3}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

Контакты: Елена Александровна Рассказова rasskaz2@yandex.ru

Послеоперационная лучевая терапия после органосохраняющих операций является стандартным методом лечения рака молочной железы (РМЖ), однако в последнее время обсуждается вопрос о ее деэскалации у больных старше 65 лет в связи с сопутствующей патологией, меньшей ожидаемой продолжительностью жизни и возможным развитием постлучевых осложнений. Результаты некоторых зарубежных исследований доказывают отсутствие статистически значимой разницы в безрецидивной и общей выживаемости у больных ранним РМЖ старше 65 лет с относительно благоприятными клинико-морфологическими характеристиками без послеоперационной лучевой терапии. Нами проведен анализ отдаленных онкологических результатов у больных РМЖ старше 65 лет после органосохраняющего хирургического лечения без послеоперационной лучевой терапии. Результаты исследования показали, что проведение послеоперационной лучевой терапии у больных старше 65 лет при IA стадии pT1N0M0 РМЖ люминального иммунофенотипа А не улучшает отдаленные онкологические показатели. Таким образом, исключение послеоперационной лучевой терапии из плана лечения данной группы больных является онкологически безопасным и экономически обоснованным.

Ключевые слова: рак молочной железы, послеоперационная лучевая терапия, рак молочной железы у больных старше 65 лет, органосохраняющее лечение рака молочной железы

Для цитирования: Ортабаева Д.Р., Зикиряходжаев А.Д., Рассказова Е.А. и др. Отдаленные онкологические результаты органосохраняющего лечения без послеоперационной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы старше 65 лет. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):24–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-24-28

Long-term oncological outcomes of organ-sparing treatment of patients with early breast cancer aged 65 years and older who had no postoperative radiation therapy

D.R. Ortabaeva¹, A.D. Zikiryakhodzhayev¹⁻³, E.A. Rasskazova¹, E.K. Saribekyan¹, A.D. Kaprin^{1,3}

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Rasskazova rasskaz2@yandex.ru

Postoperative radiation therapy after breast-conserving surgery is a standard method of treating breast cancer, but recently the issue of its de-escalation in patients older than 65 due to concomitant pathology, lower life expectancy and possible development of post-radiation complications has been discussed. The results of some foreign studies prove the absence of a statistically significant difference in relapse-free and overall survival in patients with early breast

cancer older than 65 years with relatively favorable clinical and morphological characteristics without postoperative radiation therapy. We analyzed the long-term oncological results in patients with breast cancer older than 65 years after breast-conserving surgery without postoperative radiation therapy. The results of the study showed that postoperative radiation therapy in patients over 65 years of age with stage IA pT1N0M0 breast cancer of luminal immunophenotype A does not improve long-term oncological indicators. Thus, the exclusion of postoperative radiation therapy from the treatment plan of this group of patients is oncologically safe and economically justified.

Keywords: breast cancer, postoperative radiation therapy, breast cancer in patients older than 65, breast-conserving surgery

For citation: Ortabaeva D.R., Zikiryakhodzhayev A.D., Rasskazova E.A. et al. Long-term oncological outcomes of organ-sparing treatment of patients with early breast cancer aged 65 years and older who had no postoperative radiation therapy. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(3):24–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-24-28

Введение

Послеоперационная лучевая терапия (ПОЛТ) при органосохраняющих операциях (ОСО) на молочной железе снижает частоту местных рецидивов у пациенток с инвазивным раком молочной железы (РМЖ) [1–3]. Данное заключение нашло подтверждение во многих исследованиях, рассматривающих ПОЛТ как стандарт лечения при ОСО. Однако, несмотря на эффективность и относительно хорошую переносимость, ПОЛТ может быть причиной отдаленных осложнений и ряда финансовых трудностей. Более того, крупные исследования показывают, что не все пациентки получают одинаковую пользу от ПОЛТ [3]. Были предприняты попытки по выявлению групп пациенток с низким риском, которые могли бы отказаться от проведения ПОЛТ.

В исследовании NSABP B-21 рассматривают возможность исключения ПОЛТ из схемы лечения РМЖ с опухолями малых размеров и интактными лимфатическими узлами за счет адъювантной гормонотерапии (ГТ) тамоксифеном [1]. 1009 пациенток после ОСО были рандомизированы в 3 группы: 1) ПОЛТ с адъювантной ГТ тамоксифеном; 2) только ПОЛТ без адъювантной ГТ; 3) только адъювантная ГТ тамоксифеном без ПОЛТ. Кумулятивная частота местных рецидивов за 8 лет наблюдения составила 16,5 % в группе тамоксифена без ПОЛТ, 9,3 % в группе ПОЛТ без тамоксифена и 2,8 % в группе ПОЛТ с тамоксифеном ($p = 0,01$).

В канадское исследование (T. Whelan и соавт.) были включены только женщины старше 50 лет с ранним РМЖ (без поражения регионарного лимфоколлектора), получавшие лечение в 1992–2000 гг. 769 пациенток были рандомизированы в 2 группы: ПОЛТ с тамоксифеном и тамоксифен без ПОЛТ [4]. 5-летняя частота местных рецидивов в группе тамоксифена составила 7,7 % против 0,6 % в группе ПОЛТ + тамоксифен ($p < 0,001$), показывая преимущество от проведения ПОЛТ.

Исследование CALGB 9343 показало результаты, позволившие сделать шаг в сторону отказа от ПОЛТ у определенной группы больных РМЖ.

Дизайн исследования CALGB 9343 был разработан совместно исследовательскими группами ECOG

и RTOG. Проанализированы данные 600 пациенток старше 70 лет с эстрогенположительными опухолями малых размеров (до 2 см). После ОСО все пациентки получали тамоксифен и были рандомизированы в 2 группы: с ПОЛТ и без ПОЛТ. За 10-летний период наблюдения частота местных рецидивов была разной в 2 группах: 2 % в группе ПОЛТ + тамоксифен и 10 % в группе без ПОЛТ. В то же время не было выявлено статистически значимой разницы в отношении частоты отдаленного метастазирования и общей выживаемости между 2 исследованиями [5, 6].

Эти исследования проведены в эпоху ныне устаревших методов лекарственного лечения. С усовершенствованием методов визуализации, лекарственного лечения и хирургии частота местных рецидивов после ОСО снизилась до 5–10 % [7–9].

За последние годы подходы к стратификации риска совершенствуются, при этом постоянно предпринимаются шаги по деэскалации лечения пациентов с наименьшим риском [10]. Результаты молекулярного профилирования показали, что РМЖ не однородное заболевание, а класс отдельных биологических подтипов опухоли, которые обладают разными клинико-прогностическими характеристиками [11–14].

В основу деления подтипов РМЖ легли такие маркеры, как экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону, экспрессия HER2/neu и индекс пролиферативной активности Ki-67 вместе с учетом степени дифференцировки опухолевых клеток G. Наиболее благоприятным биологическим подтипом РМЖ является люминальный А, характеризующийся наличием рецепторов к эстрогену и прогестерону, отсутствием экспрессии HER2/neu, низким значением Ki-67 [7, 15, 16]. Опухоли люминального А подтипа являются наиболее благоприятным подтипом РМЖ и проявляют наименьшую частоту местного рецидивирования.

В настоящее время за рубежом продолжается несколько крупных исследований (PRECISION, EXPERT), нацеленных на выявление групп больных низкого риска и деэскалацию ПОЛТ.

В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2016 г. был утвержден протокол научно-исследовательской работы «Разработка варианта лечения рака молочной железы IA стадии у больных старше 65 лет».

Целью настоящего исследования явилось повышение качества жизни больных РМЖ пожилого и старческого возраста при сохранении высокого уровня противоопухолевой эффективности лечения.

Материалы и методы

В исследовании проведен анализ данных 136 пациенток старше 65 лет после ОСО по поводу РМЖ IA стадии pT1N0M0, люминального типа A с ПОЛТ и ГТ или ГТ без ПОЛТ. В качестве методов контроля использованы исторический контроль, контроль исходного состояния и активный контроль.

По этическим соображениям у каждой пациентки проспективной группы перед началом исследования было получено информированное добровольное согласие с общим планом лечения. Пациентки после нерадикального хирургического лечения (R1), при сочетании низкой степени дифференцировки опухоли G₃ и лимфоваскулярной инвазии LVI, а также при наличии микрометастазов в регионарных лимфатических узлах pN1mi из исследования исключались.

Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от объема лечения.

Пациентки I группы (*n* = 50) получили комплексное лечение: ОСО (в том числе онкопластические резекции) с ПОЛТ на оставшуюся часть молочной железы и адъювантную ГТ в 2006–2016 гг.

Пациентки II группы (*n* = 86) получили комбинированное лечение: ОСО (в том числе онкопластические резекции) с последующей ГТ в 2006–2021 гг.

В качестве ГТ пациентки ретроспективной группы получали тамоксифен 20 мг внутрь ежедневно или ингибиторы ароматазы (анастрозол 1 мг или летрозол 2,5 мг внутрь ежедневно). Пациенткам проспективной группы назначались только препараты группы ингибиторов ароматазы.

В исследование были включены больные в возрасте от 65 до 85 лет. Средний возраст пациенток на момент первичного (хирургического) лечения в обеих группах составил 69,9 года (в I группе – 67,5, во II группе – 71,4) (см. таблицу).

Все пациентки, включенные в исследование, до первичного лечения с целью объективизации характера и распространенности опухолевого процесса проходили комплексное обследование, включающее клинико-инструментальные и лабораторные методы. Через 3, 6, 12 мес после операции и далее каждые 12 мес пациентки проходили плановое контрольное обследование в соответствии с программой наблюдения больных РМЖ.

С целью исключения отдаленного метастазирования выполнялось обследование, включающее рентге-

нографию органов грудной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.

Для оценки онкологических показателей был использован статистический метод множественных оценок Каплана–Мейера.

Характеристика пациенток

Characteristics of the patients

Показатель Parameter	Группа I (ОСО + ПОЛТ + ГТ), <i>n</i> = 50 Group I (OSS + PRT + HT), <i>n</i> = 50	Группа II (ОСО + ГТ), <i>n</i> = 86 Group II (OSS + HT), <i>n</i> = 86
Средний возраст, лет Mean age, years	67,5 (65–77)	71,4 (65–85)
Стадия заболевания IA, <i>n</i> (%) Disease stage IA, <i>n</i> (%)	50 (100)	86 (100)
Объем операции, <i>n</i> (%): Surgery, <i>n</i> (%): радикальная резекция radical resection резекция + биопсия сторожевого лимфатичес- кого узла resection + sentinel lymph node biopsy	47 (94,0) 3 (6,0)	42 (48,9) 44 (51,1)
Вид гормонотерапии, <i>n</i> (%): Type of hormone therapy, <i>n</i> (%): селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов selective estrogen receptor modulators ингибиторы ароматазы aromatase inhibitors	27 (54,0) 23 (46,0)	2 (0,3) 84 (99,7)

Примечание. ПОЛТ – послеоперационная лучевая терапия; ОСО – органосохраняющие операции; ГТ – гормонотерапия.
Note. PRT – postoperative radiation therapy; OSS – organ-sparing surgery; HT – hormone therapy.

Результаты

За 10-летний период наблюдения (медиана наблюдения – 77,5 мес) в группе комплексного лечения (ОСО + ПОЛТ + ГТ) отдаленное метастазирование было выявлено у 2 (4 %) пациенток: у одной пациентки – в виде метастатического поражения костей, у другой – в виде вторичного поражения печени.

Местный рецидив в области послеоперационного рубца был диагностирован у 2 (4 %) пациенток.

За 5-летний период наблюдения в группе комбинированного лечения (ОСО + ГТ) лишь у 1 (1,2 %) пациентки было зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде метастазирования в кости. Показатель

5-летней выживаемости без признаков местного рецидива составил 100 % в группе комбинированного лечения и 98,2 % в группе комплексного лечения. Показатель 5-летней выживаемости без признаков отдаленного метастазирования составил 98,8 % в группе комбинированного лечения и 96,3 % в группе комплексного лечения.

Время до возникновения местных рецидивов у пациенток группы комплексного лечения составило 4 года 7 мес, время до проявления отдаленного метастазирования — 7 лет 1 мес. Время до проявления отдаленного метастазирования в группе комбинированного лечения составило 1 год 4 мес.

Таким образом, онкологические результаты в исследуемых группах были статистически сопоставимы ($p > 0,05$).

Обсуждение

Практически во всех исследованиях, изучавших отдаленные результаты у больных РМЖ пожилого возраста с факторами низкого риска без ПОЛТ при ОСО, получены статистически сопоставимые результаты по онкологическим показателям.

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению РМЖ (2018 г.), проведение курса дистанционной ПОЛТ после ОСО является обязательным. Однако у больных РМЖ старше 70 лет с распространенностью заболевания cT1N0M0 и люминальным А фенотипом опухоли при отсутствии неблагоприятных факторов прогноза возможно рассмотреть отказ от проведения дистанционной лучевой терапии на оставшуюся часть молочной железы после ОСО при условии дальнейшей длительной гормонотерапии.

Предварительные результаты нашего исследования не показали статистически значимой разницы по показателям безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования между группами ОСО + ПОЛТ + ГТ и ОСО + ГТ.

Выводы

Исключение лучевой терапии из схемы лечения после ОСО у больных старше 65 лет при РМЖ I стадии pT1N0M0 люминального А фенотипа является безопасным, эффективным и экономически более выгодным вариантом лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233–41. DOI: 10.1056/NEJMoa022152
2. Fyles A.W., McCready D.R., Manchul L.A. et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):963–70. DOI: 10.1056/NEJMoa040595
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S., McGale P. et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2
4. Whelan T.J., Olivetto I.A., Parulekar W.R. et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4):307–16.
5. Hughes K.S., Schnaper L.A., Bellon J.R. et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2382–7. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2615
6. Hughes K.S., Schnaper L.A., Berry D. et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):971–7. DOI: 10.1056/NEJMoa040587
7. Arvold N.D., Taghian A.G., Niemierko A. et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2011;29(29):3885–91.
8. Miles R.C., Gullerud R.E., Lohse C.M. et al. Local recurrence after breast-conserving surgery: multivariable analysis of risk factors and the impact of young age. *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1153–9.
9. Canavan J., Truong P.T., Smith S.L. et al. Local recurrence in women with stage I breast cancer: declining rates over time in a large, population-based cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(1):80–6.
10. Smith S.L., Truong P.T., Lu L. et al. Identification of patients at very low risk of local recurrence after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(3):556–62.
11. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52.
12. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(19):10869–74. DOI: 10.1073/pnas.191367098
13. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(14):8418–23.
14. Fan C., Oh D.S., Wessels L. et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(6):560–9. DOI: 10.1093/annonc/mds080
15. Nguyen P.L., Taghian A.G., Katz M.S. et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2373–8. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4287
16. Voduc K.D., Cheang M.C., Tyldesley S. et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1684–91. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.9284

Вклад авторов

А.Д. Зикиряходжаев: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи;
Д.Р. Ортабаева: сбор и анализ данных, написание текста статьи, обзор литературы по теме статьи;
Е.А. Рассказова, Э.К. Сарибекян, А.Д. Каприн: редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.D. Zikiryakhodzaev: development of research design, editing of the article;
D.R. Ortabaeva: data collection and analysis, writing the article, literature review on the topic of the article;
E.A. Rasskazova, E.K. Saribekyan, A.D. Kaprin: editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.