

# Obsevanje bolnic z eno do tremi pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami po mastektomiji – da ali ne

Jasna But Hadžić in Cvetka Bilban Jakopin

## Povzetek

Obsevanje po modificirani radikalni mastektomiji (MRM) pri bolnicah z 1-3 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami je že vrsto let predmet strokovnih razprav. Kljub čedalje pogostejšim dokazom o dobrobiti obsevanja po MRM pri bolnicah s t. i. vmesnim tveganjem za lokalno ponovitev pa še vedno ostajajo številna protislovja in nerešena vprašanja o pomenu učinka izboljšane lokalne kontrole na preživetje, o posledicah pozne kardiotoksičnosti obsevanja ob uporabi sodobnih sistemskih zdravil ter o izbiri območja obsevanja in podskupin bolnic, primernih za obsevanje. Večina mednarodnih smernic in sporazumov svetuje obsevanje po MRM v podskupinah bolnic z 1-3 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami, s tehtnim premislekom med koristjo in tveganjem tega zdravljenja.

## Uvod

Dopolnilno zdravljenje z obsevanjem po modificirani radikalni mastektomiji (MRM) pri bolnicah z rakom dojke je indicirano pri več kot 3 zasevkih v pazdušnih bezgavkah, s čimer izboljšamo lokalno kontrolo in tako vplivamo na boljše preživetje bolnic brez ponovitve bolezni in celotno preživetje. Preprečevanje lokoregionalne ponovitve bolezni (LRR) je pomemben cilj v onkološkem zdravljenju, saj so lokalne ponovitve težko obvladljive in povečujejo tveganje za oddaljene zasevke. Obsevanje po mastektomiji zmanjša možnost LRR za dve tretjini, kar pomeni, da za 4 preprečene LRR rešimo 1 življenje (1). Bolnicam z visokim tveganjem za LRR (> 4 pozitivne pazdušne bezgavke, tabela 1) naj bi obsevanje najbolj koristilo. Ker verjetnost za lokalno ponovitev bolezni raste s številom pozitivnih bezgavk, je bilo obsevanje bolnic z 1-3 pozitivnimi bezgavkami po mastektomiji na splošno odsvetovano (2).

**Tabela 1.** Stopnja tveganja za lokoregionalno ponovitev bolezni (LRR) glede na status pazdušnih bezgavk.

| Stopnja tveganja za LRR     | 10-letno tveganje za LRR | Status pazdušnih bezgavk           |
|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| skupina z nizkim tveganjem  | < 10 %                   | negativne pazdušne bezgavke        |
| skupina z vmesnim tveganjem | 10–20 %                  | 1 do 3 pozitivne pazdušne bezgavke |
| skupina z visokim tveganjem | > 20 %                   | > 4 pozitivne pazdušne bezgavke    |

V zadnjih letih so bili objavljeni številni dokazi o koristi obsevanja po MRM pri bolnicah s t. i. vmesnim tveganjem za lokalno ponovitev (1-3 pozitivne pazdušne bezgavke, tabela 1). To je sprožilo razprave na strokovnih srečanjih in v literaturi (3–5) ter vodilo v prilagoditev večine mednarodnih smernic zdravljenja (tabela 2). Kljub prepričanju nekaterih avtorjev, da bi moralo

biti obsevanje po MRM standard v zdravljenju vseh bolnic s pozitivnimi bezgavkami (6), pa mnogi o tem niso prepričani, saj so v objavljenih podatkih številna protislovja in nerešena vprašanja (7), ki jih bomo v nadaljevanju na kratko predstavili.

**Tabela 2.** Priporočila za obsevanje po modificirani radikalni mastektomiji pri 1 do 3 pozitivnih pazdušnih bezgavkah.

| Mednarodne smernice (leto objave) | Priporočilo za obsevanje pri 1 do 3 pozitivnih pazdušnih bezgavkah                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCCN (2010)                       | Močno razmisliti v prid obsevanju. Priporočeno obsevanje prsne stene in kotanje SCL, razmisliti o obsevanju intramamarnih bezgavk (IMN)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| NICECG80 (2009)                   | Razmisliti o vključitvi bolnic z vmesnim tveganjem za LRR v raziskavo SUPREMO. Bolnice z vmesnim tveganjem so tiste z 1 do 3 pozitivnimi bezgavkami, LVI, histološko G III tumorji, ER-negativnimi tumorji in bolnice, mlajše od 40 let. Ponuditi obsevanje SCL kotanje v primeru dodatnih slabih prognostičnih dejavnikov in dobre kondicije. Ne obsevati intramamarnih bezgavk. Ne obsevati pazduhe pri odstranitvi bezgavk v pazduhi v nivoju I in II. |
| St. Gallen (2009)                 | Obsevanje je primerno za mlade bolnice in tiste z drugimi slabimi prognostičnimi dejavniki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ASCO (2001)                       | Ni dovolj dokazov za priporočila ali nasvete za rutinsko obsevanje prsne stene in bezgavk.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

SCL – supraklavikularne bezgavke; IMN – intramamarne bezgavke; LRR – loko-regionalna ponovitev; SUPREMO – Selective Use of Postoperative Radiotherapy after Mastectomy trial; LVI – limfovaskularna invazija; G – gradus; ER – estrogenski receptorji

\* IMN morajo biti obsevane pri klinično in patološko pozitivnih IMN, v nasprotnem primeru po preudarku lečečega radioterapevta. V primeru obsevanih IMN mora biti RT načrtovana s CT.

## Lokoregionalna kontrola in vpliv na preživetje

Največ dokazov o koristi obsevanja po MRM prispevata dve klinični raziskavi, ki sta bolnice po mastektomiji in sistemskem zdravljenju randomizirali v skupino obsevanih in neobsevanih. Danska raziskava (DBCG 82 b&c) je prikazala, da je absolutna korist za celotno preživetje pri obsevanih bolnicah po 10 letih 7 do 12 % (8, 9). Podobni so bili rezultati kanadske raziskave (BCCA) po 20 letih sledenja (10). Analiza podskupin je pokazala enako absolutno izboljšanje preživetja v skupini bolnic z 1-3 pozitivnimi bezgavkami in v skupini s 4 ali več pozitivnimi bezgavkami. Danska raziskava je bila kritizirana zaradi slabe kakovosti kirurgije, saj so povprečno odstranili le 7 bezgavk. Navajajo velik odstotek LRR (30 %), še posebno v pazdušnih bezgavkah. Danci so leta 2007 analizirali podskupino bolnic s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami, ki so imele pregledanih 8 ali več pazdušnih bezgavk (11). Izboljšanje celotnega preživetja pri skupini obsevanih bolnic z > 4 oziroma

skupini z 1-3 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami je bilo po 15 letih enako (za 9 % v primerjavi z neobsevanimi bolnicami) kljub veliki razliki v izboljšanju stopnje lokalne kontrole, ki je znašala v navedenih skupinah 39 % oziroma 23 %.

Na podlagi teh podatkov so danski avtorji prepričani, da bi morali zaradi nesorazmerne povezave med izboljšanjem lokalne kontrole in preživetja obsevanje po MRM predlagati večini bolnic s pozitivnimi bezgavkami (6). To so prikazali tudi v analizi podskupin danske raziskave leta 2009 (tabela 3) (12). V skupini bolnic s slabo prognozo (50 % LRR) kljub 36 % izboljšanju lokalne kontrole po 5 letih ni bilo izboljšanja 15-letnega preživetja. Nasprotno pa je obsevanje pri bolnicah z dobro prognozo vodilo v 11 % izboljšanje lokalne kontrole in 11 % zmanjšanje smrtnosti zaradi raka dojke; za 1 preprečen LRR je bilo rešeno 1 življenje. V skupini bolnic s slabo prognozo ni bilo vpliva izboljšanja lokalne kontrole na preživetje, ker se z naraščajočim številom pozitivnih bezgavk ne veča le verjetnost za LRR, ampak tudi verjetnost za sistemski razsoj bolezni, kar močno omejuje učinkovitost lokalnega zdravljenja. Z današnjim učinkovitejšim sistemskim zdravljenjem naj bi se dobiti obsevanja pri tej skupini bolnic povečala. Pri bolnicah z manjšim številom pozitivnih bezgavk pričakujemo večji vpliv obsevanja po MRM na preživetje, čeprav je vpliv na LRR manjši.

**Tabela 3.** Tveganje za 5 letno lokoregionalno ponovitev (LRR) glede na analizo podskupine danske raziskave.

| Stopnja tveganja za LRR     | 5-letno tveganje za LRR | Napovedni dejavniki tveganja za LRR                                                                                                     |
|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| skupina z nizkim tveganjem  | 11 %                    | vsaj 4 od 5 ugodnih dejavnikov:<br>œ 3 pozitivne bezgavke<br>tumor œ 2 cm<br>gradus I<br>HR-pozitivni tumorji<br>HER2-negativni tumorji |
| skupina z visokim tveganjem | 50 %                    | vsaj 2 od 3 neugodnih dejavnikov:<br>3 pozitivne bezgavke<br>tumor > 5 cm<br>gradus III                                                 |

HR – hormonski receptorji

Nasprotno pa mnogi avtorji menijo, da so rezultati danske raziskave precenjeni zaradi velikega odstotka LRR in zastrelega sistemskega zdravljenja. Kemoterapijo po shemi CMF je danes zamenjala kemoterapija z antraciklini, ki ne samo učinkoviteje zmanjšujejo pogostnost pojavljanja oddaljenih zasevkov, ampak tudi lokalnih zasevkov. Trenutna ocena verjetnosti LRR za skupino bolnic z vmesnim tveganjem je 5 do 16 % (7). Tveganje naj bi bilo premajhno, da bi opravičilo obsevanje bolnic po MRM.

### Negativni vpliv obsevanja po MRM na preživetje

Previdnost pri preširoki uporabi obsevanja po MRM narekuje znana kardiotoksičnost po obsevanju prsne stene. V poročilu iz leta 2000 je EBCTCG predstavil 20-letne rezultate spremljanja 20.000 bolnic iz 40 randomiziranih kliničnih raziskav (1). Opazovali so zmanjšanje lokalne ponovitve bolezni za dve tretjini in nobenih razlik v celotnem preživetju med skupino obsevanih in neobsevanih bolnic. Smrtnost zaradi raka dojke je bila med obsevanimi bolnicami statistično značilno

zmanjšana, povečana pa je bila smrtnost zaradi drugih vzrokov, večinoma kardiovaskularnih. Tveganje za smrt zaradi kardiotoksičnosti je preseglo korist obsevanja pri bolnicah, starejših od 60 let, in pri bolnicah z majhno verjetnostjo za LRR. Vendar pa so bile v raziskavah, vključenih v metaanalizo, uporabljene starejše obsevalne tehnike s kobaltom-60 in 250 kV X-žarki, ki so vključevale tudi obsevanje intramamarnih bezgavk (IMN). Analiza podatkov registra SEER iz poznih 80. let ni pokazala nobenih razlik v 15-letni smrtnosti bolnic zaradi kardiovaskularnih vzrokov pri obsevanju leve ali desne dojke (13). Tudi v danski raziskavi niso ugotovili povečanja poznih srčnih smrti po 12 letih sledenja (11). Torej sodobne obsevalne tehnike, ki temeljijo na uporabi računalniške tomografije za določanje obsevalnega volumna, omogočajo natančnejše načrtovanje obsevanja in zato zmanjšanje odmerka ionizirajočega sevanja na srce, s tem pa zmanjšanje kardiotoksičnosti. Še vedno pa ostaja vprašanje, kakšen je vpliv sinergističnega delovanja obsevanja in visoko kardiotoksičnih antraciklinov, taksanov in trastuzumaba.

### Določanje območja obsevanja

Dosežen je bil splošen dogovor o obsevanju bolnic po MRM z > 4 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami. Območje obsevanja naj bi vsebovalo prsno steno in SCL kotanjo, pazdušne in intramamarne bezgavke pa samo v primeru slabe kirurgije ali pozitivnih intramamarnih bezgavk (2, 14–16). Kaj obsevat pri bolnicah z 1-3 pozitivnimi bezgavkami pa ni tako jasno. Ker večina LRR nastane na prsni steni, je vprašanje, ali je izboljšanje celotnega preživetja pri bolnicah z 1-3 pozitivnimi bezgavkami v danski raziskavi posledica izboljšanja lokalne ali regionalne (obsevanja območnih bezgavk) kontrole. Velja namreč, da je verjetnost LRR v območnih bezgavkah v tej skupini bolnic zelo majhna, 4 % v bezgavkah SCL, 2 % v pazdušnih bezgavkah in manj kot 1 % v intramamarnih bezgavkah (17). Tudi v omenjeni danski raziskavi je bila stopnja LRR v SCL kotanji razmeroma nizka (8 %) kljub visoki, 28 %, ponovitvi v pazduhi zaradi slabe kirurgije (18). Če je vpliv obsevanja bolnic po MRM na celotno preživetje posledica izboljšanja lokalne kontrole, potem bi se z obsevanjem samo prsne stene izognili visokemu odmerku na srce. V retrospektivni raziskavi je MacDonald s sodelavci leta 2009 prikazal enako 10-letno dobiti obsevanja bolnic po MRM z 1-3 pozitivnimi bezgavkami, ne glede na to, ali so obsevali samo prsno steno ali tudi območne bezgavke (19). Vendar pa v tej raziskavi v skupini obsevanih bolnic, ki je bila majhna, niso ugotovili nobenega LRR.

### Izbira bolnic za obsevanje po MRM

Številni avtorji se strinjajo, da je delitev po številu pozitivnih bezgavk morda neustrezna (4, 6), in predlagajo mogoče ustrežnejšo delitev po deležu pozitivnih bezgavk (4). Truong s sodelavci je leta 2005 objavil analizo podatkov randomizirane kanadske raziskave o neugodnih napovednih dejavnikih za LRR in celotnem preživetju pri bolnicah z 1-3 pozitivnimi bezgavkami, zdravljenih z MRM in sistemsko terapijo (20). Z multivariatno analizo so prikazali statistično zelo značilno povezavo med deležem pozitivnih bezgavk in LRR ter celotnim preživetjem. Opazili so velik preskok v stopnji LRR pri bolnicah z več kot 25 % pozitivnih bezgavk (30 % LRR) in pri bolnicah z največ 25 % pozitivnih bezgavk (15 % LRR). Drugi neugodni napovedni dejavniki za LRR so bili starost pod 45 let, tumorji T2, limfovaskularna invazija, pri univariatni analizi pa tudi negativni hormonski receptorji in medialna lega tumorja. Stopnja LRR za celotno skupino je po 7,7 letih

opazovanja znašala 11 %. Pri bolnicah, mlajših od 40 let, je bila stopnja LRR 23 %, če pa so istočasno imele več kot 25 % pozitivnih bezgavk, pa je narasla na 47 %. Visoko stopnjo LRR (34 %) so opazovali tudi pri bolnicah z največ 25 % pozitivnih bezgavk in medialno lego tumorja. Pri bolnicah, starejših od 40 let, je stopnja LRR znašala 10 %, če so istočasno imele več kot 25 % pozitivnih bezgavk, je narasla na 20 %, če pa so imele poleg tega še negativne estrogenske hormonske receptorje, je znašala 48 %.

V skupini z vmesnim tveganjem za LRR so torej številne podskupine, pri katerih se lahko tveganje za LRR poveča tudi za 50 %. Glede na rezultate danske raziskave pa ostaja vprašanje, ali je obsevanje po MRM res primerno samo za bolnice z zelo velikim tveganjem za LRR.

### Sklep

Vlogo obsevanja po MRM v skupini bolnic z vmesnim tveganjem za LRR naj bi razjasnila randomizirana klinična raziskava SUPREMO (Selective Use of Postoperative Radiotherapy after Mastectomy trial), ki je v teku. Vendar pa so pričakovani rezultati vsaj še desetletje daleč, tako da se moramo pri načrtovanju zdravljenja za to skupino bolnic opirati na do sedaj objavljene dokaze. Zaradi številnih protislovij in nerešenih vprašanj o obsevanju po MRM pri bolnicah z 1-3 pozitivnimi bezgavkami so priporočila ASCO nespremenjena (tabela 3) (2). Saintgallenski sporazum iz leta 2009 pa priznava, da je verjetnost dobrobiti obsevanja po MRM za določeno podskupino bolnic 1 : 1 (za 1 preprečen LRR rešeno 1 življenje), in obsevanje po MRM svetuje pri mlajših bolnicah in tistih s slabimi prognozičnimi dejavniki (16). Angleške smernice pozivajo k vključitvi bolnic v raziskavo SUPREMO in opredeljujejo dodatne slabe prognozične dejavnike. Ker vsi današnji dokazi o koristi obsevanja po MRM temeljijo na lokalnem in regionalnem obsevanju, svetujejo vključitev kotanje SCL v obsevalno polje, medtem ko je obsevanje intramamarnih in pazdušnih bezgavk, v primeru ustrezne kirurgije, odsvetovano (15). Tudi smernice NCCN priporočajo, naj razmislimo v prid obsevanju po MRM, ne opredeljujejo pa podskupin bolnic. Priporočajo obsevanje prsne stene in kotanje SCL ter edine ne odsvetujejo obsevanja intramamarnih bezgavk (14).

Kljub številnim razpravam o indikacijah za obsevanje bolnic po MRM pri 1-3 pozitivnih bezgavkah ter kljub različnim priporočilom mednarodnih smernic pa so si avtorji enotni v tem, da je treba pred vsako odločitvijo o obsevanju pretehtati koristi in tveganje zdravljenja v luči starosti in drugih prognozičnih dejavnikov ter vrste sistemskega zdravljenja.

### Viri

1. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1757–70.
2. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539–69.
3. Marks LB, Zeng J and Prosnitz LR. One to three versus four or more positive nodes and postmastectomy radiotherapy: time to end the debate. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2075–7.
4. Russell NS, Kunkler IH, van Tienhoven G, Canney PA, et al. Postmastectomy radiotherapy: will the selective use of postmastectomy radiotherapy study end the debate? *J Clin Oncol* 2009; 27: 996–7; author reply 997–8.
5. Kunkler I. Adjuvant chest wall radiotherapy for breast cancer: Black, white and shades of grey. *Eur J Surg Oncol* 2009;
6. Poortmans P, Overgaard M and Overgaard J. Postmastectomy radiotherapy should be the standard of care for all women with involved axillary nodes. *Radiotherapy and Oncology* 2007; 84: 102–105.
7. Kunkler I, Tienhoven G, Dixon M, Prescott R, et al. Postmastectomy radiotherapy should not be standard of care for women with 1-3 involved nodes. *Radiother Oncol* 2007; 84: 102–105.
8. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949–55.
9. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641–8.
10. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956–62.
11. Overgaard M, Nielsen HM and 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; 82: 247–53.
12. Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM, Sorensen FB, et al. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009; 90: 74–9.
13. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 419–24.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Dosegljivo na [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf).
15. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer. Dosegljivo na <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CC80FullGuideline.pdf>.
16. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319–29.
17. Cheng JC, Chen CM, Liu MC, Tsou MH, et al. Locoregional failure of postmastectomy patients with 1-3 positive axillary lymph nodes without adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 980–8.
18. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, et al. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer – risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol* 2006; 79: 147–55.
19. Macdonald SM, Abi-Raad RF, Alm El-Din MA, Niemierko A, et al. Chest wall radiotherapy: middle ground for treatment of patients with one to three positive lymph nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1297–303.
20. Truong PT, Berthelet E, Lee J, Kader HA, et al. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer* 2005; 103: 2006–14.