

AXSANA (AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment)

-EUBREAST 3-

Проспективное мультицентровое когортное исследование по оценке различных методов стадирования аксиллярной области (биопсия сигнальных лимфатических узлов, таргетная аксиллярная лимфодиссекция, полная аксиллярная лимфодиссекция) у больных раком молочной железы категории cN+ (до начала лечения) после проведения неoadъювантной химиотерапии.

Протокол Исследования

Clinical Trials.gov NCT 04373655

Версия 5.0.5 08.01.2021 16 страниц

Оглавление

| | |
|------------------------------------|----|
| Главные исследователи | 3 |
| Глоссарий и сокращения | 6 |
| Введение / Обоснование | 7 |
| Дизайн исследования | 9 |
| Цели исследования | 9 |
| Критерии включения и исключения | 11 |
| Регистрация пациентов и их лечение | 11 |
| Оценка качества жизни | 12 |
| Схема исследования | 13 |
| Управление данными и анализ | 14 |
| Статистическая обработка | 14 |
| Финансирование | 14 |
| Ссылки | 15 |

Главные исследователи

Prof. Dr. med. Thorsten Kühn Chair

Klinikum Esslingen GmbH Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Department of Obstetrics and Gynecology Hirschlandstr.

97 73730 Esslingen, Germany Tel.: (+49) 711/3103-3051 Fax: (+49) 711/3103-3052

Ass. Prof. Jana de Boniface Co-Chair

Karolinska Institutet and Capio St. Göran's Hospital

SE-17176 Stockholm, Sweden Tel.: (+46) (0)8-5177 0000

Dott. Oreste Gentilini Co-Chair

San Raffaele Hospital Milan

Via Olgettina Milano, 60 20132 Milano MI, Italy Tel.: (+39) 0226433999

Univ.- Prof. Dr. med. Elmar Stickeler Co-Chair

Universitätsklinikum

Aachen Pauwelsstraße 30 52074 Aachen, Germany Tel.: (+49) 241/90-88400 Fax: (+49) 241/80-82476

Руководители национальных исследовательских комитетов (в алфавитном порядке)

Austria

Univ.-Prof. Dr. Florentia Peintinger

Medical University of Graz Neue Stiftingtalstraße 6 8010 Graz Austria

Denmark

Ass. Prof. Dr. Tove Filtenborg Tvedskov

Department of Clinical Medicine Rigshospitalet Udefunktion Herlev, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark

France

Prof. Emmanuel Barranger

Centre Antoine-Lacassagne 33 Avenue de Valombrose 06189 Nice Cedex 2 France

Germany

PD Dr. Maggie Banys-Paluchowski

*Department of Gynecology Asklepios Klinik Barmbek Rübenkamp 220 22307 Hamburg
Germany*

Greece

Prof. Dr. Michalis Kontos

*1st Department of Surgery University of Athens, Laiko Hospital 17 Agiou Thoma Street 11527
Athens Greece*

Hungary

Dr. habil. Zoltan Matrai

National Institute of Oncology Rath Gy. u. 7-9., 1122 Budapest Hungary

Italy

Dott. Oreste Gentilini

San Raffaele Hospital Milan Via Olgettina Milano, 60 20132 Milano MI Italy

Poland

Prof. Dr. Dawid Murawa

Collegium Medicum University of Zielona Gora ul. Zyty 28, 65-046 Zielona Góra Poland

Portugal

Dr. David Pinto

Fundação Champalimaud Avenida Brasília 1400-038 Lisboa Portugal

Russia

Prof. Dr. Petr Krivorotko

*Petrov Research Institute of Oncology Pesochny, ul. Leningradskaya, 68 197758 Saint-
Petersburg Russia*

Spain

Dr. Isabel Rubio

*Breast Surgical Unit Clínica Universidad de Navarra Av. Pío XII, 36, 31008 Pamplona
(Navarra) Spain*

Sweden

Ass. Prof. Jana de Boniface

Karolinska Institutet and Capio St. Göran's Hospital SE-17176 Stockholm, Sweden

Switzerland

Dr. Maria Luisa Gasparri

*Department of Gynecology and Obstetrics University of the Italian Switzerland Ente
Ospedaliero Cantonale of Lugano Lugano, Switzerland*

**Комитет по оценке качества жизни пациентов и функционального
поражения верхней конечности**

Ass. Prof. Jana de Boniface

Karolinska Institutet and Capio St. Göran's Hospital Stockholm, Sweden

Prof. Yvonne Wengström

Karolinska Institutet Stockholm, Sweden

Helena Ikonomidis Sackey

Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital Stockholm, Sweden

Matilda Appelgren

Karolinska Institutet Stockholm, Sweden

Управление данными

EUBREAST (European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists)

Chairman

Prof. Dr. Thorsten Kühn

Klinikum Esslingen

Hirschlandstr. 97

D-73730 Esslingen

Germany

EUBREAST Founding Location

Via Monte Napoleone 29

I 20121 Milano MI

Italy

Глоссарий и сокращения

ACOSOG American College of Surgeons Oncology Group

AGO German Working Group Gynecological Oncology

АЛД Аксиллярная лимфодиссекция

cN0 клинически негативные лимфатические узлы до начала лечения

cN+ клинически позитивные лимфоузлы до начала лечения

CRF форма учета клинического случая

DFS безрецидивная выживаемость

FNR частота ложно-отрицательных результатов

iDFS безрецидивная выживаемость (относительно инвазивного рака)

NCCN National Comprehensive Cancer Network

НХТ неoadъювантная химиотерапия

OS общая выживаемость

pCR полный патоморфологический регресс

pN0 патоморфологически негативные лимфатические узлы

pN+ патоморфологически позитивные лимфатические узлы

пост-НХТ статус после неoadъювантной химиотерапии

СЛУ сигнальный лимфатический узел

БСЛУ биопсия сигнальных лимфатических узлов

ТЛУ таргетный лимфатический узел = подозрительный лимфатический узел, который был промаркирован

ТБЛУ таргетная биопсия лимфатических узлов = прицельное удаление промаркированных лимфатических узлов

ТАД таргетная аксиллярная лимфодиссекция = ТБЛУ + БСЛУ

ycN0 клинически негативные лимфатические узлы после НХТ

ycN+ клинически позитивные лимфатические узлы после НХТ

ypN+ патоморфологически негативные лимфатические узлы после НХТ

ypN0 патоморфологически позитивные лимфатические узлы после НХТ

Введение/Обоснование

В течение многих десятилетий полная аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) считалась стандартом лечения больных раком молочной железы. Данная процедура была нацелена на оценку статуса регионарных лимфатических узлов pN (диагностика / стадирование) для принятия решений по адъювантной терапии, а также на обеспечение адекватного локорегионального контроля над заболеванием. Однако АЛД связана с высокой травматичностью и, следовательно, может привести к снижению качества жизни пациентов с РМЖ (1).

У больных РМЖ, перенесших хирургическое вмешательство, АЛД в качестве инструмента определения стадии заболевания, была заменена менее инвазивной биопсией сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) без ущерба для безрецидивной или общей выживаемости (DFS, OS). С тех пор терапевтическая польза АЛД у пациентов с клинически скрытыми метастазами в сигнальном лимфатическом узле (СЛУ) также подвергалась сомнению. В соответствии с действующими национальными и международными руководящими принципами (например, ESMO, NCCN, немецким руководством S3 и рекомендациями AGO) полную АЛД можно безопасно не выполнять у отдельных пациентов с 1-2 позитивными сигнальными лимфатическими узлами (2,3,4,5).

Возможность и безопасность выполнения БСЛУ после неoadъювантной химиотерапии (НХТ) неоднократно обсуждались, особенно в отношении пациентов, которые изначально имели позитивные лимфатические узлы (cN+) до начала лечения и преобразовались в ycN0 после НХТ. У этих пациентов в двух крупных проспективных многоцентровых исследованиях сообщалось о частоте ложноотрицательных результатов (FNR) 12 и 14% соответственно (6,7), что превышает общепринятый (хотя и произвольно выбранный) порог в 10%. Клиническая значимость $FNR > 10\%$ и ее влияние на исследуемые онкологические конечные точки (DFS, OS) остаются неясными. По этой причине многочисленные национальные руководства по-прежнему рекомендуют АЛД пациентам, категории ycN0 после НХТ (3,4).

В последние годы широко обсуждаются возможные способы дальнейшего снижения FNR у пациентов с cN+. В 2016 году Caudle et al. сообщили о новом хирургическом подходе (ТАД = прицельная подмышечная диссекция), который заключается во введении маркера (например, клипсы или радиоактивного трасера) в метастатический лимфатический узел перед началом НХТ. Пациенты, у которых маркированный лимфатический узел (таргетный лимфатический узел = ТЛУ) и сигнальный лимфатический узел были успешно удалены, показали частоту FNR всего лишь 1,4% (8). Эти ретроспективно проанализированные данные проспективных исследований подтверждают гипотезу о том, что ТАД может улучшить относительно низкие показатели успешности БСЛУ и снизить долгосрочную травматичность хирургического вмешательства у пациентов, перенесших операцию на подмышечной области после неoadъювантной химиотерапии.

Оптимизация стратегий системного лечения больных РМЖ привела к увеличению частоты полных патологических регрессов (pCR). В различных исследуемых подгруппах частота показателя pCR достигает 70% (9). Переход к негативному статусу лимфатических узлов у пациентов, получающих неoadъювантную терапию, у которых

первоначально было диагностировано их поражение, может наблюдаться почти у 50% больных (7,10). Таким образом, количество пациентов, перенесших АЛД, несмотря на негативные лимфатические узлы после НХТ, увеличивается.

В настоящее время во всем мире, с целью обеспечения онкологической безопасности и предотвращения чрезмерного лечения, используются различные виды хирургических вмешательств на аксиллярной области после НХТ (АЛД, ТАД, БСЛУ). Выбор подходящей техники обычно зависит от рекомендаций национальных панелей экспертов / ассоциаций и хирургов.

Согласно анализу 12 965 женщин из Американской национальной базы данных рака США, процент пациентов, перенесших только БСЛУ после НХТ, увеличился в период с 2012 по 2015 год с 22,8% до 42,2%. В то же время количество удаленных узлов также увеличилось (> 2 узлов в 63,8% случаев), хотя количество обнаруживаемых сигнальных узлов в предыдущих крупных исследованиях не превышало двух (11). Эти данные показывают отсутствие стандартизации для этой подгруппы пациентов. Хирургический подход во многом зависит от личных предпочтений онколога.

Хотя частота использования ТАД в повседневной клинической практике увеличивается, данные проспективных исследований все еще ограничены.

Hartmann et al. оценили частоту выявления ТЛУ в проспективном одноцентровом исследовании с участием 30 пациентов (12). ТЛУ удалось идентифицировать на УЗИ у 25 из 30 пациентов (83,3%). У 9 из 30 (30%) больных удаление клипсы не удалось подтвердить на рентгенограмме. Авторы пришли к выводу, что маркировка ТЛУ клипсой не является подходящей техникой для повседневной клинической практики из-за низкой визуализации и скорости идентификации таргетного лимфоузла после НХТ.

Siso et al. обследовали 46 пациентов, которым выполнялась маркировка ТЛУ при помощи клипсы (13). У 2 из 46 (4,3%) пациентов клипсу не удалось идентифицировать до операции. У 44 из 46 пациентов ТЛУ был обнаружен на УЗИ и удален. Частота ложноотрицательных результатов составила 4,1%.

Несколько подтверждающих исследований все еще продолжаются. Следующие исследования направлены на оценку воспроизводимости ТАД и возможности использования различных методов маркировки (угольные чернила, радиоактивные, радиоактивные зерна) (14):

| Исследование | Страна | Техника маркировки |
|------------------------|-----------------|---------------------|
| RISAS (NCT 02800317) | Нидерланды | Радиоактивное зерно |
| SENTA (NCT 03012307) | Германия | Клипса |
| TATTOO (DRKS 00013169) | Германия/Швеция | Угольные чернила |
| GANEA 3 (NCT 01221688) | Франция | Клипса |

Некоторые вопросы, касающиеся используемых в настоящее время методов стадирования аксиллярной области, еще предстоит прояснить. Основываясь на неуточненных данных,

рекомендации для пациентов cN + → ycN0 сильно различаются. Текущие руководящие принципы ESMO заявляют, что (1) БСЛУ может выполняться в отдельных случаях, и при наличии негативных СЛУ, можно избежать дальнейшей подмышечной хирургии. Частота FNR только БСЛУ может быть улучшена путем маркировки биопсированных позитивных до начала НХТ лимфатических узлов. В Германии руководство S3 (последняя версия: 2019 г.) рекомендует АДД у пациентов с начальным поражением лимфатических узлов до начала НХТ. Напротив, Немецкая рабочая группа по гинекологической онкологии (AGO) изменила свои рекомендации в 2019 году и одобрила ТАД как метод выбора для этой подгруппы пациентов. В нескольких европейских странах (Швеция, Норвегия, Финляндия) АДД до сих пор считается стандартом лечения этих пациентов. В других странах, таких как Италия, большинству пациентов выполняется только БСЛУ без маркировки и удаления таргетного лимфатического узла. В текущих рекомендациях NCCN ТАД считается необязательной методикой. В текущей ситуации, специалистам-онкологам срочно необходим проспективный анализ, сравнивающий различные методы аксиллярной хирургии в отношении осуществимости, безопасности, травматичности и хирургической сложности. Из-за наличия противоречивых рекомендаций рандомизированное испытание, сравнивающее различные методы аксиллярной хирургии после НХТ, вряд ли возможно провести и, следовательно, оно не сможет прояснить текущие открытые вопросы в разумные сроки.

Из-за отсутствия достаточных доказательств и расхождений между различными национальными и институциональными стандартами исследовательская группа EUBREAST (www.eubreast.com) решила инициировать проспективное когортное исследование в качестве международного проекта, который направлен на сравнительную оценку данных по стадированию аксиллярной области после НХТ.

Дизайн исследования

Европейское проспективное когортное исследование

Цели исследования

Первичные конечные точки:

- Оценка 5-летней инвазивной безрецидивной выживаемости (iDFS) у пациентов cN + → ycN0, получавших различные методы стадирования аксиллярной области (АДД, ТАД, БСЛУ, ТБЛУ)
- Оценка 3-летней частоты рецидивов в подмышечной области у пациентов с cN + → ycN0, получавших различные методы стадирования аксиллярной области (АДД, ТАД, БСЛУ, ТБЛУ)
- Оценка качества жизни и травматизации верхней конечности у пациентов, получавших различные методы определения стадии подмышечной области

Вторичные конечные точки:

- Оценка возможности применения различных методов стадирования аксиллярной области в отношении:

- о частоты обнаружения БСЛУ
- о скорости обнаружения ТЛУ
- о скорости обнаружения СЛУ + ТЛУ
- оценка степени успешности определения аксиллярной стадии заболевания с использованием различных хирургических методов
- Оценка количества удаленных лимфатических узлов с использованием различных методов аксиллярного стадирования и их взаимосвязи с осложнениями, травматизации верхней конечности и качеством жизни
- Оценка продолжительности операции как суррогатного параметра затратности хирургических ресурсов
- Оценка количества пациентов с позитивными лимфоузлами в соответствии с использованным методом (в качестве суррогатного параметра для определения FNR)
- Оценка факторов (техника маркировки), связанных с успешным обнаружением ТЛУ
- Оценка влияния опыта центров на показатели успешности ТАД
- Оценка хирургических стандартов онкологической помощи в различных Европейских странах
- Оценка решений о виде дальнейшей терапии в случае статуса урN + после НХТ (АЛД против лучевой терапии)
- Оценка iDFS у пациентов со статусом урN +, получавших АЛД или лучевую терапию, или и то, и другое
- Анализ факторов, способствующих снижению качества жизни и субъективных симптомов нарушения функциональности верхней конечности, т. е. исходное качество жизни и оценка качества жизни после проведенного хирургического вмешательства на аксиллярной области и других полученных местных и системных методах лечения
- Оценка затратности экономических ресурсов, необходимых для различных форм аксиллярного стадирования (материальные затраты, время операции и т. д.)

Критерии включения и исключения

Критерии включения

- Подписанная форма информированного согласия
- Первичный инвазивный рак молочной железы (подтвержденный трепан-биопсией)
- cN + (подтвержденный трепан-биопсией или тонкоигольной аспирационной биопсией, либо очень подозрительный в отношении МТС по данным обследований)
- cT1-4c
- Кандидаты для неoadьювантной системной терапии
- Пациенты женского / мужского пола ≥ 18 лет

Критерии исключения

- Отдаленные метастазы
- Рецидив рака молочной железы
- Воспалительные формы РМЖ
- Экстрамаммарный рак молочной железы
- Билатеральный рак молочной железы
- В анамнезе рак молочной железы или любой другой вид рака
- Проведенное хирургическое вмешательство на аксиллярной области до НХТ
- Подтвержденное поражение надключичных лимфатических узлов
- Подтвержденное поражения парастеральных лимфатических узлов
- Беременность
- Проведение менее 4 циклов НХТ
- Пациенты, не подходящие для хирургического лечения

Регистрация пациентов и их лечение

Все пациенты с гистологически подтвержденным инвазивным раком молочной железы и подозрительными ипсилатеральными подмышечными лимфатическими узлами при ультразвуковом и / или клиническом обследовании должны быть проинформированы о возможном участии в исследовании AXSANA. Критерии включения и исключения проверяются исследователем, и пациент получает письменное информированное согласие. Предварительная оценка подозрительного лимфатического узла проводится с помощью трепан-биопсии или тонкоигольной аспирационной биопсии.

Хирургическое лечение, патоморфологическое исследование, а также послеоперационная локорегиональная и системная терапия должны проводиться в соответствии с институциональными и национальными стандартами. Поскольку исследование AXSANA проводилось в рамках неинтервенционного исследования, исследовательские центры ни в коем случае не отклоняются от своего собственного институционального протокола.

Ткань аксиллярной области должна быть четко идентифицирована как СЛУ, ТЛУ или не-СЛУ. Если СЛУ и ТЛУ являются одним и тем же узлом, это должно быть задокументировано.

Наблюдение за состоянием пациента проводится ежегодно в течение первых 5 лет после операции. Наблюдение за функциональными ограничениями верхней конечности и качеством жизни пациентов проводится на исходном этапе и через 1, 3 и 5 лет.

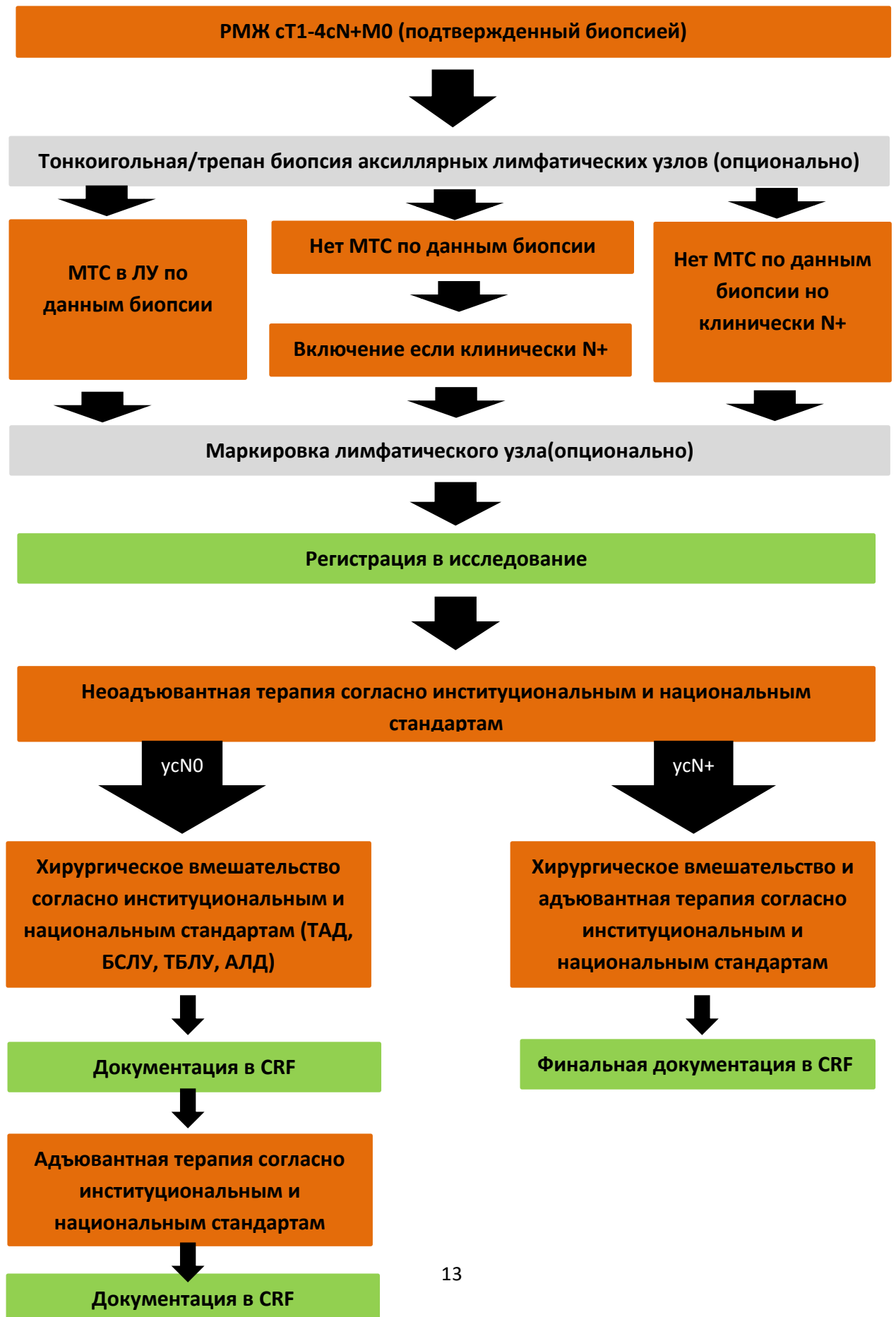
Оценка качества жизни

Качество жизни должно оцениваться с использованием стандартизированных форм, которые включены в CRF:

- EORTC QLQ-C 30
- EORTC QLQ BR 23
- Lymph ICF
- Sense of coherence (SoC)

Схема исследования

AXSANA



Управление данными и анализ

Управление данными и анализ проводятся исследовательской группой EUBREAST и ее филиалами. Все пациенты, соответствующие критериям включения, должны быть внесены в идентификационный список исследования, который остается в исследовательском центре. Для дальнейшего анализа псевдонимизированные данные либо заполняются в CRF центром исследования и отправляются в клинику Эссlingen, Германия для включения в электронную базу данных, либо передаются непосредственно центром исследования через электронную форму CRF. Если данных недостаточно для оценки заранее определенных целей исследования, от центра потребуются предоставить дополнительные псевдонимизированные хирургические и патоморфологические данные.

Статистический анализ

Анализ будет проводиться с использованием описательной статистики.

Финансирование

Исследование будет поддержано AGO-B (исследовательская группа Немецкой рабочей группы по гинекологической онкологии), AWOgyn (Немецкая рабочая группа по реконструктивной хирургии в онкологии-гинекологии) и грантом Фонда Клаудии фон Шиллинг по исследованию рака молочной железы.

ССЫЛКИ

1. Kühn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, Dahlbender R, Wendt I, Kreienberg R. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients – clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64(3):275-286
2. Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer. Published by AGO Breast Committee (represented by: Wolfgang Janni) of the German Working Group Gynecological Oncology 2019
3. German S3 guideline on breast cancer. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (accessed: Dec 11th 2019)
4. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer, Version 3.2019 – September 6, 2019, accessed: Dec 27th 2019, www.nccn.org
5. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 30: 1194– 1220, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz173
6. Boughey J, Suman V, Mittendorf E et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310(14):1455-1461
7. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicenter cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):609-618
8. Caudle AS, Wang WT, Krishnamurthy S et al. Improved Axillary Evaluation after Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Node-Positive Breast Cancer using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol* 2016; 34:1072-8
9. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A et al. NAB – Paclitaxel Improves Disease Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69 – GeparSepto. *J Clin Oncol* 2019 doi: 10.1200/JCO.18.01842

10. Boughey J, McCall L, Ballman K et al. Tumor biology correlates with rates of breast conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg* 2014;260(4):608-614
11. Wong SM, Weiss A, Mittendorf EA, King TA, Golshan M. Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol* 2019; Jul24. Doi:10.1245/s10434-019-07583
12. Hartmann S, Reimer T, Gerber B et al. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic treatment. *Eur J Surg Oncol* 2018; 34:1072-78
13. Siso C, Torres J, Esgueva-Colmenarejo A et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip with Neoadjuvant Therapy (IRINA Trial). *Ann Surg Oncol* 2018; 25:784-91
14. Banys-Paluchowski M, Gruber IV, Hartkopf A et al. Axillary ultrasound for prediction of response to neoadjuvant therapy in the context of surgical strategies to axillary dissection in primary breast cancer: a systematic review of the current literature. *Arch Gyn Obstet* 2020, DOI: 10.1007/s00404-019-05428-x