



# **AXSANA**

**(AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment)  
(Neoadyuvant Kimyaterapiyadan Sonrakı Aksilyar Cərrahiyyə)**

**-EUBREAST 3-**

Neoadyuvant kimyaterapiya ilə müalicə olunan klinik olaraq limfa düyünü pozitiv süd vəzi xərçəngi xəstələrində müxtəlif aksilyar mərhələndirmə üsullarını (gözətçi limfa düyününün biopsiyası, hədəflənmiş aksilyar disseksiya, aksilyar disseksiya) qiymətləndirmək üçün prospektiv çoxmərkəzli qrup tədqiqatı

## **Tədqiqat protokolu**

Clinical Trials.gov

NCT 04373655

Versiya 5.0.8

13.03.2021

18 səhifə

## **İçindəkilər**

Tədqiqatın idarəetməsi	3
Lüğət və qisaltmalar	7
Giriş / Əsaslandırma	8
Tədqiqatın quruluşu	11
Tədqiqatın məqsədləri	11
Daxiledilmə və xaricedilmə meyarları	13
Qeydiyyat və müalicə	13
Həyat keyfiyyətinin qiymətləndirilməsi	14
Tədqiqatın gedişat sxemi	15
Məlumatların idarə edilməsi və təhlili	16
Statistik mülahizələr	15
Maliyyələşdirmə	16
Hədəflənən say	16
Tədqiqat müddəti	16
Dəyişikliklər	17
İstinadlar	18

## Tədqiqatın İdarəetməsi

**Beynəlxalq İdarəetmə Komitəsi Beynəlxalq İdarə Heyətinin üzvlərindən, Təşkilat Komitəsindən və bütün Milli İdarəetmə Komitələrinin Rəhbərlərindən ibarətdir.**

## Beynəlxalq İdarə Heyəti

Prof. Dr. med. Thorsten Kühn Sədr	Klinikum Esslingen GmbH Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Department of Obstetrics and Gynecology Hirschlandstr. 97 73730 Esslingen, Almaniya Tel.: (+49) 711/3103-3051 Fax: (+49) 711/3103-3052
Ass. Prof. Jana de Boniface Həmsədr	Karolinska Institutet and Cario St. Göran's Hospital SE-17176 Stockholm, İsveçre Tel.: (+46) (0)8-5177 0000
Dott. Oreste Gentilini Həmsədr	San Raffaele Hospital Milan Via Olgettina Milan, 60 20132 Milano MI, İtaliya Tel.: (+39) 0226433999
Univ.- Prof. Dr. med. Elmar Stickeler Həmsədr	Universitätsklinikum Aachen Pauwelsstraße 30 52074 Aachen, Almaniya Tel.: (+49) 241/90-88400 Fax: (+49) 241/80-82476

## Təşkilat Komitəsi

Prof. Dr. med. Thorsten Kühn	Klinikum Esslingen GmbH Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Department of Obstetrics and Gynecology Hirschlandstr. 97 73730 Esslingen, Almaniya
Priv.-Doz. Dr. Maggie Banys-Paluchowski	Department of Gynecology Asklepios Klinik Barmbek Rübenkamp 220 22307 Hamburg, Almaniya
Dr. Steffi Hartmann	Department of Gynecology and Obstetrics Klinikum Südstadt Rostock University of Rostock Südring 81 18059 Rostock, Almaniya

## Milli İdarəetmə Komitələrinin Rəhbərləri (əlifba sırası ilə)

Albaniya	Prof.As. Helidon Nina Oncology Hospital University Hospital Center “Nene Tereza” Tirania Albaniya
Avstriya	Univ.-Prof. Dr. Florentia Peintinger Medical University of Graz Neue Stiftingtalstraße 6 8010 Graz Avstriya
Azərbaycan	Ass.Prof. Hagigat Valiyeva Qanimat Azerbaijan Medical University Oncology Department Azərbaycan
Çex Respublikası	Lukas Dostalek,MD Gynecologic Oncology Center Department of Obstetrics and Gynecology First Faculty of Medicine Charles University General University Hopital Prague Çex Respublikası
Finlandiya	Dr. Laura Niinikoski Breast Surgery Unit Comprehensive Cancer Center Helsinki University Hospital University of Helsinki Finlandiya
Fransa	Prof. Jean-Marc Classe Institut de cancerologie de l'Ouest Nantes Department of surgical oncology Bd. Jacques Monod – 44805 Saint Herblain Fransa
Almaniya	Priv.-Doz. Dr. Maggie Banys-Paluchowski Department of Gynecology Asklepios Klinik Barmbek Rübenkamp 220 22307 Hamburg Almaniya
Yunanıstan	Prof. Dr. Michalis Kontos 1st Department of Surgery University of Athens, Laiko Hospital 17 Agiou Thoma Street 11527 Athens Yunanıstan
Macarıstan	Dr. habil. Zoltan Matrai National Institute of Oncology Rath Gy. u. 7-9., 1122 Budapest Macarıstan
Hindistan	Dr. Geeta Kadayaprath, MS FRCS Breast Surgical Oncology and Oncoplastic Surgery

	Max Institute of Cancer Care Max Healthcare Dehli Hindistan
İtaliya	Dott. Oreste Gentilini San Raffaele Hospital Milan Via Olgettina Milano, 6020132 Milano MI İtaliya
Polşa	Prof. Dr. Dawid Murawa Collegium Medicum University of Zielona Goraul. Zyty 28, 65-046 Zielona Góra Polşa
Portuqaliya	Dr. David Pinto Fundação Champalimaud Avenida Brasília 1400-038 Lisboa Portuqaliya
Rumıniya	Dr. Eduard-Alexandru Bonci Prof. Dr. Ion Chiricuta Institute of Oncology 34-36 Republicii street 400015 Cluj-Napoca Rumıniya
Rusiya	Prof. Dr. Petr Krivorotko Petrov Research Institute of Oncology Pesochny, ul. Leningradskaya, 68 197758 Saint-Petersburg Rusiya
İspaniya	Dr. Isabel Rubio Breast Surgical Unit Clínica Universidad de Navarra Av. Marquesado de Santa Marta 1 28027 Madrid İspaniya
İsveç	Ass. Prof. Jana de Boniface Karolinska Institutet and Capio St. Göran's Hospital SE-17176 Stockholm, İsveç
İsveçrə	Dr. Maria Luisa Gasparri Department of Gynecology and Obstetrics University of the Italian Switzerland Ente Ospedaliero Cantonale of Lugano Lugano, İsveçrə
Türkiyə	Prof. Guldeniz Karadeniz Cakmak Zonguldak BEUN The School of Medicine General Surgery Department Breast and Endocrine Unit Kozlu/Zonguldak 67600 Türkiyə

## Həyat keyfiyyəti və Yuxarı Ətraf Xəstəliyi Komitəsi

Ass. Prof. Jana de Boniface	Karolinska Institutet and Catio St. Göran`s Hospital Stockholm, İsveç
Prof. Yvonne Wengström	Karolinska Institutet Stockholm, İsveç
Helena Ikonomidis Sackey	Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital Stockholm, İsveç
Matilda Appelgren	Karolinska Institutet Stockholm, İsveç

### Onkoloji nəticələrə dair statistik təhlil

Prof. Dr. rer. nat. Michael Hauptmann  
Brandenburg Medical School Theodor Fontane  
Institut für Biometrie und Registerforschung, Campus Neuruppin, Haus O  
Fehrbelliner Straße 38  
16816 Neuruppin  
Almaniya

### Məlumatların idarə olunması

EUBREAST (European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists

- Avropa Süd Vəzi Xərçəngi Tədqiqatçıları Dərnəyi)

Sədr: Prof. Dr. Thorsten Kühn  
Klinikum Esslingen  
Hirschlandstr. 97  
MI D-73730 Esslingen, Almaniya

EUBREAST Founding Location  
Via Monte Napoleone 29  
I 20121 Milano  
İtaliya

## Lüğət və Qısaltmalar

<b>ACOSOG</b>	Amerika Cərrahlar Kollegiyasının Onkoloji Qrupu
<b>AGO</b>	Alman Ginekoloji Onkoloji Tədqiqat Qrupu (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie)
<b>ALND</b>	aksilyar (qoltuqaltı) limfa düyünü disseksiyası
<b>cN0</b>	ilkin klinik neqativ limfa düyün vəziyyəti
<b>cN+</b>	ilkin klinik pozitiv limfa düyün vəziyyəti
<b>CRF</b>	xəstə hesabat forması
<b>DFS</b>	xəstəliksiz sağ qalma
<b>FNR</b>	yalançı neqativlik dərəcəsi
<b>iDFS</b>	invaziv xəstəliksiz sağ qalma
<b>NCCN</b>	Milli Hərcəhətli Xərçəng Şəbəkəsi (National Comprehensive Cancer Network)
<b>NACT</b>	neoadyuvant kimyaterapiya
<b>OS</b>	ümumi sağ qalma
<b>pCR</b>	patoloji tam remissiya
<b>pN0</b>	patoloji neqativ limfa düyün vəziyyəti
<b>pN+</b>	patoloji pozitiv limfa düyün vəziyyəti
<b>post-NACT</b>	neoadyuvant kimyaterapiyadan sonrakı vəziyyət
<b>SLN</b>	sentinel (gözətçi) limfa düyünü
<b>SLNB</b>	sentinel (gözətçi) limfa düyünü biopsiyası
<b>TLN</b>	hədəf limfa düyünü = işarələnmiş şübhəli limfa düyünü
<b>TLNB</b>	hədəf limfa düyünü biopsiyası = işarələnmiş limfa düyününün hədəflənmiş çıxarılması
<b>TAD</b>	hədəflənmiş aksilyar disseksiya = TLNB + SLNB
<b>ycN0</b>	neoadyuvant kimyaterapiyadan sonrakı klinik neqativ limfa düyün vəziyyəti
<b>ycN+</b>	neoadyuvant kimyaterapiyadan sonrakı klinik pozitiv limfa düyün vəziyyəti
<b>ypN+</b>	neoadyuvant kimyaterapiyadan sonrakı patoloji pozitiv limfa düyün vəziyyəti
<b>ypN0</b>	neoadyuvant kimyaterapiyadan sonrakı patoloji neqativ limfa düyün vəziyyəti

## Giriş / Əsaslandırma

Onilliklər boyu aksilyar limfa düyünü disseksiyası (ALND) süd vəzi xərçəngi (SV) xəstələrinin müalicəsində standart üsul sayılır. Bu prosedur adyuvant müalicə qərarlarına rəhbərlik etmək üçün pN vəziyyətinin (diaqnostika / mərhələ qoyulması) qiymətləndirilməsinə və müvafiq olaraq yerli-regional nəzarətin (terapevtik) təmin edilməsinə yönəlmişdir. Lakin ALND yüksək xəstələnmə ilə əlaqələndirilir və bu səbəbdən SV xəstələrində həyat keyfiyyətinin aşağı düşməsinə səbəb ola bilər (1).

Birincili cərrahi əməliyyat keçirən qadınlarda, bir mərhələndirmə vasitəsi olan ALND-ni daha az invaziv olan və xəstəliksiz və ya ümumi sağ qalmanı (DFS, OS) təhlükəyə atmadan sentinel limfa düyünü biopsiyası əvəzləmişdir. O vaxtdan bəri, sentinel limfa düyünündə (SLN) klinik gizli metastazı olan xəstələrdə ALND-nin terapevtik faydası da mübahisəlidir. Mövcud milli və beynəlxalq təlimatlara görə (məsələn, ESMO, NCCN, Alman S3 rəhbərliyi və AGO tövsiyələri) ALND 1-2 pozitiv sentinel limfa düyünü olan seçilmiş xəstələrdə ALND təhlükəsiz şəkildə edilməyə bilər (2,3,4,5).

SLNB-nin neoadyuvant kimyaterapiyadan (NACT) sonra mümkünlüyü və təhlükəsizliyi, xüsusilə əvvəlcə pozitiv limfa düyünləri (cN +) ilə müraciət edən və NACT-dən sonra ycN0-a çevrilən qadınlarla əlaqədar mübahisəli bir şəkildə müzakirə edilmişdir. Bu xəstələrdə, iki böyük prospektiv çoxmərkəzli tədqiqat, yalnız neqativ dərəcəni (FNR) sırasıyla 12 və 14% (6,7) olaraq bildirmiş, beləliklə ümumi qəbul edilmiş 10%-lik sərhəddi aşmışdır. FNR > 10% olmasının klinik əhəmiyyəti və onkoloji son nöqtələrə (DFS, OS) təsiri aydın deyil. Bu səbəbdən, çox sayda milli təlimatlar bu xəstələrdə ALND-ni hələ də tövsiyə edir (3,4).

Son illərdə, cN + xəstələrdə FNR-nin daha da azaldılmasının mümkün yolları geniş müzakirə edilmişdir. 2016-cı ildə Caudle və başqaları NACT-dən əvvəl metastatik limfa düyününə bir işarənin (məsələn, klip və ya radioaktiv işarələyici) qoyulmasından ibarət olan yeni bir cərrahi yanaşma (TAD = hədəflənmiş aksilyar disseksiya) haqqında məlumat verdi. İşarələnmiş limfa düyününün (hədəf limfa düyünü = TLN) və sentinel limfa düyününün müvəffəqiyyətlə çıxarıldığı xəstələrdə FNR 1,4 % qədər aşağı oldu (8). Prospektiv bir registrdən alınan bu retrospektiv olaraq təhlil edilmiş məlumatlar, TAD-ın SLNB-yə nisbətən aşağı müvəffəqiyyət dərəcələrini yaxşılaşdıracağı və neoadyuvant kimyaterapiyadan sonra aksilyar cərrahiyyə keçirən xəstələrin uzunmüddətli xəstələnməsini azalda biləcəyi fərziyyəsini dəstəkləyir.

Ümumi (sistem) müalicə strategiyalarının optimallaşdırılması son illərdə patoloji tam remissiya (pCR) dərəcələrinin artmasına səbəb oldu. Alt qruplarda 70%-ə qədər pCR dərəcələrinə çatılmışdır (9). Başlanğıcda metastatik limfa düyünü diaqnozu qoyulub neoadyuvant müalicəyə başlanılan xəstələrin 50%-də neqativ limfa düyünü vəziyyətinə çevirmə müşahidə edilə bilər (7,10). Bu səbəbdən NACT-dən sonra neqativ limfa düyünlərinə baxmayaraq ALND keçirən xəstələrin sayı artmaqdadır.



Onkoloji təhlükəsizliyi təmin etmək və həddindən artıq müalicədən qaçmaq məqsədi ilə beynəlxalq səviyyədə NACT-dən sonra müxtəlif aksilyar mərhələndirmə cərrahi üsulları (ALND, TAD, SLNB) istifadə olunur. Müvafiq texnikanın seçilməsi ümumiyyətlə milli panellər / assosiasiyalar və cərrahlar tərəfindən verilən tövsiyələrdən asılıdır.

ABŞ-ın Amerika Milli Xərçəng Məlumatlar Bazasından 12.965 qadının təhlilinə görə, bu vəziyyətdə yalnız SLNB olma xəstələrin nisbəti 2012 ilə 2015 arasında 22,8% -dən 42,2%-ə yüksəlmişdir. Eyni zamanda, çıxarılan düyünlərin sayı da artmışdır (hadisələrin 63.8 %-də > 2 düyün), baxmayaraq ki, əvvəlki böyük tədqiqatlarda aşkar olunan gözətçi düyünlərinin sayı ikidən çox deyildi (11). Bu məlumatlar bu xəstə alt qrupunda standartlaşma çatışmazlığını göstərir. Cərrahi yanaşma daha çox cərrahın şəxsi seçimlərindən asılıdır.

TAD-ın klinik qaydada istifadəsi artsa da, prospektiv tədqiqatlardan alınan məlumatlar hələ də məhduddur.

Hartmann və başqaları 30 xəstə daxil olmaqla prospektiv təkmərkəzli tədqiqatda TLN-nin identifikasiya dərəcəsini qiymətləndirdi (12). TLN ultrasəs müayinəsində 30 xəstədən 25-də (83.3%) müəyyən edilə bildi. 30-dan 9-da (30%) qadın klipin çıxarılması rentgenoqrafiyada təsdiqlənmədi. Müəlliflər, NACT-dən sonra limfa düyünün aşağı görülə bilmə və identifikasiya dərəcəsi səbəbindən TLN-nin klip ilə işarələnməsinin klinik rutin üçün uyğun bir texnika olmadığı qənaətinə gəldilər.

Siso və başqaları Klip işarələnməsi olunmuş 46 xəstənin TLN biopsiyalarını incələmişdirlər. 46 xəstənin 2-də (4.3 %) əməliyyatdan əvvəl klip müəyyən edilə bilməmişdir. 46 xəstədən 44-də TLN ultrasəsdə aşkar edilərək çıxarılmışdır. Yalançı neqativlik 4.1% təşkil etmişdir.

Bir neçə doğrulama tədqiqatı hələ davam edir. Aşağıdakı tədqiqatlar TAD-ın təkrarlanabilirliyini və fərqli işarələmə texnikalarının (karbon boya, klip, radioaktiv toxum) mümkünlüyünü qiymətləndirməyi hədəfləyir (14)

<b>Tədqiqat</b>	<b>Ölkə</b>	<b>İşarələmə texnikası</b>
RISAS (NCT 02800317)	Hollandiya	Radioaktiv toxum
SENTA (NCT 03012307)	Almaniya	Klip
TATTOO (DRKS 00013169) GANEA 3 (NCT 01221688)	Almaniya/İsveç Fransa	Karbon boya Klip

Hal-hazırda istifadə olunan aksilyar mərhələləndirmə üsulları ilə bağlı bəzi məsələlərə hələ aydınlıq gətirilməyib. Qeyri-müəyyən dəlillərə əsasən cN + → ycN0 xəstələri üçün təlimat tövsiyələri kəskin şəkildə fərqlənir. Mövcud ESMO təlimatlarında (1) SLNB-nin seçilmiş xəstələrdə aparıla biləcəyi və neqativ olarsa, daha çox aksilyar cərrahiyyənin qarşısını alına biləcəyi və (2) yalnız SLNB-nin FNR-nin biopsiya edilmiş pozitiv limfa düyünləri işarələnməklə çıxarılmasının təsdiq edilməsi ilə yaxşılaşdırıla biləcəyi bildirilir. Almaniyada S3 təlimatı (son versiya: 2019) ilkin limfa düyün metastazı olan xəstələrdə ALND tövsiyə edir. Bunun əksinə, Alman OnkoGinekoloji İşçi qrupu (AGO) 2019-cu ildə tövsiyələrini dəyişdirdi və TAD-ı bu xəstənin alt qrupu üçün seçim üsulu olaraq təsdiqlədi. Bir sıra Avropa ölkələrində (İsveç, Norveç, Finlandiya) ALND hələ də bu xəstələrə standart olaraq qəbul edilir. İtaliya kimi digərlərində isə əksər xəstələrdə hədəf limfa düyününü işarələmədən və çıxarmadan təkbaşına SLNB aparılır. Mövcud NCCN təlimatlarında TAD istəyə bağlı bir üsul olaraq qəbul edilir. Mümkünlük, təhlükəsizlik, xəstələnmə və cərrahi müdaxilə ilə bağlı müxtəlif üsulları müqayisə edən prospektiv bir təhlilə ehtiyac vardır. Mürəkkəb və uyğunsuz tövsiyələr səbəbiylə, müxtəlif üsulları müqayisə edən randomizə edilmiş bir tədqiqat çətin ki, mümkün olsun və bu səbəbdən müəyyən bir müddət hazırda açıq olan məsələlərə aydınlıq gətirilməyəcəkdir.

Müxtəlif milli və institusional standartlar arasındakı uyğunsuzluğa və bu mövzuda kifayət qədər dəlil olmadığı üçün, EUBREAST tədqiqat qrupu ([www.eubreast.com](http://www.eubreast.com)), NACT-dan sonra aksilyar mərhələləndirmə ilə əlaqədar məlumatların müqayisəli şəkildə qiymətləndirilməsini hədəf alan beynəlxalq bir layihə olaraq prospektiv bir qrup tədqiqatına başlamağa qərar verdi.

## **Tədqiqatın quruluşu**

Avropa prospektiv qrup tədqiqatı

## **Tədqiqatın məqsədləri**

Tədqiqatın birinci məqsədləri:

- Müxtəlif aksilyar mərhələləndirmə üsulları (ALND, TAD, SLNB, TLNB) ilə müalicə edilən CN + → ycN0 xəstələrdə 5 illik invaziv xəstəliksiz sağ qalmanın (iDFS) qiymətləndirilməsi
- Müxtəlif aksilyar mərhələləndirmə üsulları (ALND, TAD, SLNB, TLNB) ilə müalicə edilən CN + → ycN0 xəstələrdə 3 illik aksilyar residiv dərəcəsinin qiymətləndirilməsi
- Müxtəlif aksilyar mərhələləndirmə üsulları ilə müalicə edilən xəstələrdə həyat keyfiyyəti və yuxarı ətraf xəstəliyinin qiymətləndirilməsi

### Tədqiqatın ikinci məqsədləri:

- Aşağıdakılarla bağlı müxtəlif aksilyar mərhələndirmə üsullarının mümkünlüyünün qiymətləndirilməsi:
  - SLNB-nin aşkarlanma dərəcəsi
  - TLN-nin aşkarlanma dərəcəsi
  - SLN + TLN-nin aşkarlanma dərəcəsi
- Müxtəlif aksilyar mərhələndirmə üsulları istifadə edilərək limfa düyününün mərhələndirilməsində müvəffəqiyyət dərəcəsinin qiymətləndirilməsi
- Müxtəlif aksilyar mərhələndirmə üsulları istifadə edilərək çıxarılan limfa düyünü sayının və onların şikayətlərlə, yuxarı ətraf xəstəliyi və həyat keyfiyyəti ilə korrelyasiyasının qiymətləndirilməsi
- Əməliyyat müddətinin cərrahi mənbələr üçün əvəzedici parametr kimi qiymətləndirilməsi
- İstifadə olunan üsula görə limfa düyün pozitiv xəstə dərəcəsinin qiymətləndirilməsi (FNR üçün əvəzedici parametr olaraq)
- TLN-nin uğurlu aşkarlanması ilə bağlı faktorların (işarələmə üsulu) qiymətləndirilməsi
- Mərkəzlərin təcrübələrinin TAD müvəffəqiyyət dərəcələrinə təsirinin qiymətləndirilməsi
- Müxtəlif Avropa ölkələrində cərrahi müalicə standartlarının qiymətləndirilməsi
- NAKT-dan sonra ypN+ vəziyyətində müalicə qərarlarının qiymətləndirilməsi (ALND-nin qarşısında radioterapiya)
- ALND və ya radioterapiya və ya hər ikisini birdən alan ypN+ vəziyyəti olan xəstələrdə iDFS-nin qiymətləndirilməsi
- Həyat keyfiyyətinin azalmasına və yuxarı ətraf xəstəliyinin subyektiv əlamətlərinə təsir göstərən amillərin təhlili, məsələn əsas yaşayış keyfiyyəti və tutarlılıq hissi, qoltuqaltı cərrahiyyənin dərəcəsi və alınan digər yerli və sistem müalicələr
- Müxtəlif aksilyar mərhələndirmə üsulları üçün tələb olunan iqtisadi mənbələrin qiymətləndirilməsi (maddi xərclər, əməliyyat müddəti və s.)

## **Daxiledilmə və xaricedilmə meyarları**

### Daxiledilmə meyarları

- İmzalı məlumatlandırılmış razılıq forması
- Birincili invaziv süd vəzi xərçəngi (iynə biopsiya ilə təsdiqlənmiş)
- cN+ (iynə biopsiyası, incə iynə aspirasion biopsiya ilə təsdiq edilmiş və ya radioloji müayinələrdə yüksək şübhəli aksilyar düyün(lər) varlığı)
- Aksilyar limfa düyününə(lərinə) minimal invaziv biopsiya aparılması və neqativ və ya yetərli olmayan nəticə halında radioloji və patoloji korrelyasiyadan sonra son təsnifatda cN+ olan xəstələr daxil edilə bilər
- cT1-cT4
- Neoadyuvant kimyaterapiya planlanmış xəstələr
- Qadın / Kişi xəstə  $\geq 18$  yaş

### Xaricedilmə meyarları

- Uzaq metastaz
- Residiv süd vəzi xərçəngi
- İltihabi süd vəzi xərçəngi
- Ekstramammar süd vəzi xərçəngi
- İkitərəfli süd vəzi xərçəngi
- Anamnezdə invaziv süd vəzi xərçəngi, DCİS (duktal karsinoma in situ) və ya digər invaziv xərçəng
- Təsdiq edilmiş və ya şübhəli supraklavikulyar limfa düyünü metastazı
- Təsdiq edilmiş və ya şübhəli parasternal limfa düyünü metastazı
- NAKT-dan əvvəl aksilyar cərrahiyyə (məsələn, SLNB və ya düyün nümunəsi)
- Hamiləlik
- Əməliyyatdan əvvəl tətbiq olunan 4 kursdan az kimyaterapiya
- Cərrahi müalicə üçün uyğun olmayan xəstələr

## **Qeydiyyat və müalicə**

Histoloji olaraq təsdiqlənmiş invaziv süd vəzi xərçəngi və ultrasəs müayinədə və / və ya klinik müayinədə şübhəli ipsilateral aksilyar limfa düyünləri olan bütün xəstələrə AXSANA tədqiqatında mümkün iştirak barədə məlumat verilməlidir. Daxiledilmə və xaricedilmə meyarları tədqiqatçı tərəfindən yoxlanılır və xəstədən yazılı məlumatlı razılıq alınır. Şübhəli düyünün terapevtik qiymətləndirilməsi biopsiya və ya incə iynə aspirasiyası ilə aparılır.

Cərrahi müalicə, patoloji qiymətləndirmə və əməliyyatdan sonrakı yerli-regional və sistem müalicə institusional və milli standartlara uyğun aparılmalıdır. AXANA tədqiqatı müalicəyə müdaxilə etməyən bir sınaq olduğundan, tədqiqat yerləri heç bir zaman öz institusional protokollarından kənara çıxmır.

Aksilyar toxuma aydın şəkildə SLN, TLN və ya qeyri-SLN olaraq təyin edilməlidir. SLN və TLN eyni düyündürsə, bu sənədləşdirilməlidir.

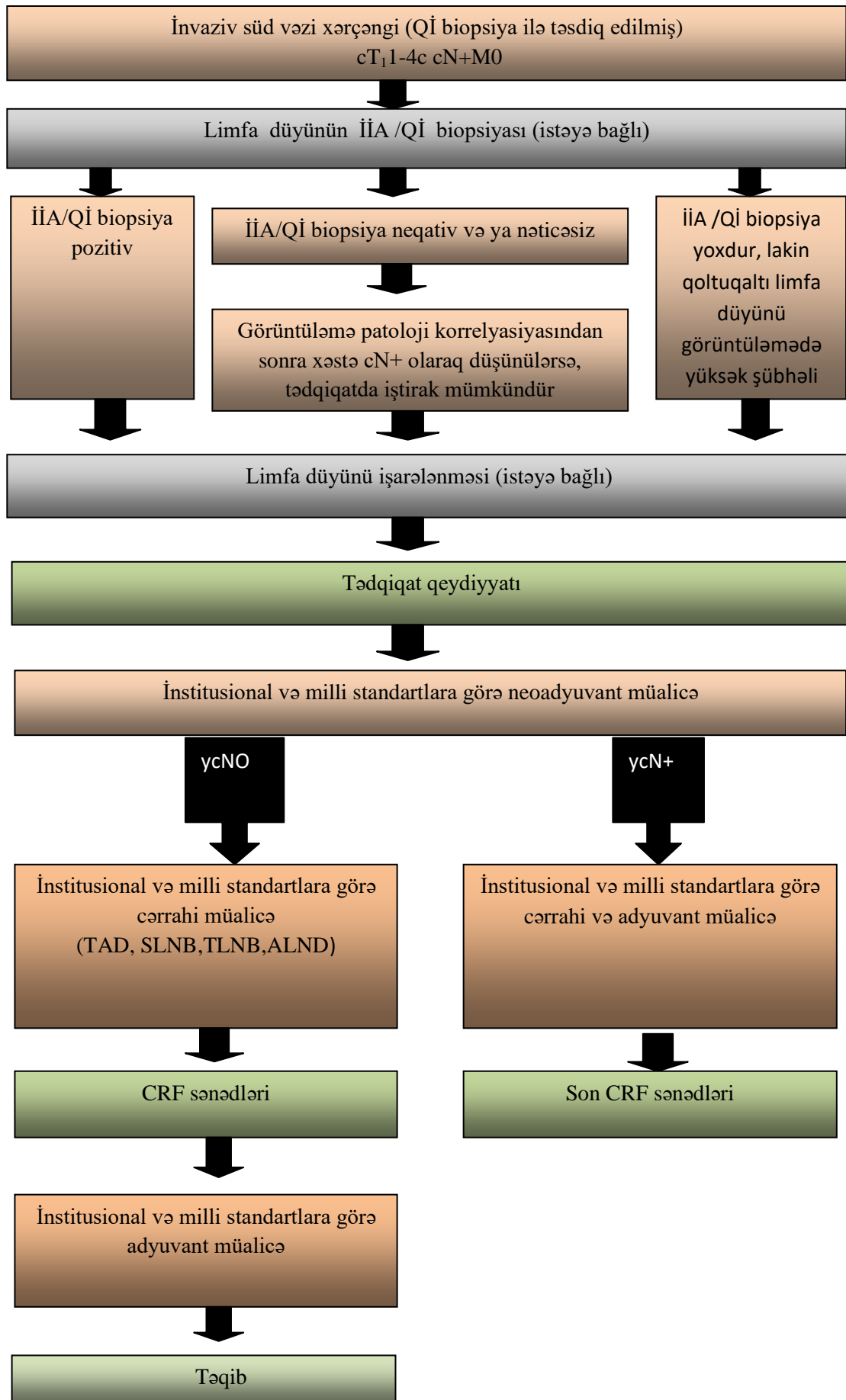
Xəstənin vəziyyətinin təqibi əməliyyatdan sonrakı ilk 5 il ərzində illik olaraq aparılır. Yuxarı ətraf xəstəliyi və həyat keyfiyyətinin təqibi ilkin mərhələdə (yeni əməliyyatdan əvvəl 4 həftə ilə əməliyyat günü arasında) və 1, 3 və 5 ildən sonra aparılır.

## **Həyat keyfiyyətinin qiymətləndirilməsi**

Həyat keyfiyyəti, CRF-yə daxil edilən standartlaşdırılmış formalar istifadə etməklə qiymətləndiriləcəkdir.

- EORTC QLQ-C 30
- EORTC QLQ BR 23
- Limfa ICF
- Tutarlılıq hissi (SoC)
- Bədən tərbiyəsi və siqaretlə bağlı üç sual

# AXSANA gedişat sxemi



## **Məlumatları idarə edilməsi və təhlili**

Məlumatların idarə edilməsi və təhlili EUBREAST tədqiqat qrupu və onunla bağlı qurumlar tərəfindən aparılır. Daxiledilmə meyarlarını yerinə yetirən bütün xəstələr, tədqiqat yerində olan araşdırma siyahısında qeyd edilməlidir. Əlavə təhlil üçün anonimləşdirilmiş məlumatlar ya tədqiqat yeri tərəfindən CRF-də doldurulur və elektron məlumat bazasına daxil edilməsi üçün Almaniyanın Klinikum Esslingen-ə göndərilir və ya eCRF vasitəsilə birbaşa tədqiqat saytı vasitəsilə ötürülür. Məlumatlar əvvəlcədən təyin olunmuş tədqiqat məqsədlərinin qiymətləndirilməsi üçün yetərli deyilsə, mərkəzdən daha anonimləşdirilmiş cərrahi və patoloji detallar təqdim etməsi istəniləcəkdir.

### **Statistik mülahizələr**

Təhlil təsviri statistikadan istifadə edilərək aparılacaqdır.

### **Maliyyələşdirmə**

Tədqiqat AGO-B (Alman Onkoginekoloji Tədqiqat qrupu), AWOGyn (OnkoGinekologiyada Rekonstruktiv Cərrahiyyə üzrə İşçi Qrup) və Claudia von Schilling Süd vəzi Xərçəngi Araşdırmaları Fondunun qrantı ilə dəstəklənəcəkdir. Əlavə qrantlar üçün müraciət edilə bilər.

### **Hədəflənən say**

3000

### **Tədqiqat müddəti**

10 il (5 il xəstə qeydiyyatı və 5 il təqib müddəti)

## Dəyişikliklər

<p>Dəyişiklik 1 (26.10.2020)</p>	<p>Daxiledilmə meyarları:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• “cN+ (iyne biopsiyası və ya incə iynə aspirasion biopsiya ilə təsdiq edilmiş)” “cN+ (iyne biopsiyası və ya incə iynə aspirasion biopsiya ilə təsdiq edilmiş və ya radioloji müayinələrdə yüksək şübhəli aksilyar düyün(lər) varlığı)” şəklində dəyişdirildi.</li><li>• Əlavə edildi “Aksilyar limfa düyününə(lərinə) minimal invaziv biopsiya aparılması və neqativ və ya yetərli olmayan nəticə halında radioloji və patoloji korrelyasiyadan sonra son təsnifatda cN+ olan xəstələr daxil edilə bilər.”</li><li>• “cT1-3” ifadəsi “cT1-cT4” olaraq dəyişdirildi.</li></ul> <p>Aşağıdakı xaricedilmə meyarları əlavə edildi.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• İkitərəfli süd vəzi xərçəngi</li><li>• Anamnezdə invaziv süd vəzi xərçəngi, DCİS (duktal karsinoma in situ) və ya digər invaziv xərçəng</li><li>• Təsdiq edilmiş və ya şübhəli supraklavikulyar limfa düyünü metastazı</li><li>• Təsdiq edilmiş və ya şübhəli parasternal limfa düyünü metastazı</li><li>• NAKT-dan əvvəl aksilyar cərrahiyyə (məsələn, SLNB və ya düyün nümunəsi)</li></ul> <p>Həyat keyfiyyətinin qiymətləndirilməsi üçün “Bədən tərbiyəsi və siqaretlə bağlı üç sual” əlavə edildi.</p> <p>AXSANA Gedişat sxemi yeni daxiledilmə və xaricedilmə meyarlarına uyğun olaraq dəyişdirildi.</p> <p>Maliyyələşdirmə: “Əlavə qrantlar üçün müraciət edilə bilər” əlavə edildi.</p> <p>Hədəflənən say əlavə edildi.</p> <p>Tədqiqat müddəti əlavə edildi.</p>
--------------------------------------	--



## **İstinadlar**

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 27<sup>th</sup> 2019, [www.nccn.org](http://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-
11. 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