

Další postupný ústup od axilární disekce u časného karcinomu prsu

Continuing Progress in Withdrawal of Axillary Dissection in Early Stage Breast Cancer

Vrána D.^{1,2}, Gatěk J.^{3,4}, Cwiertka K.¹, Šrámek V.¹

¹ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

² Oddělení toxikogenomiky, Centrum toxikologie a zdravotní bezpečnosti, Státní zdravotní ústav, Praha

³ Chirurgické oddělení, Nemocnice Atlas, Zlín

⁴ Fakulta humanitních studií, Univerzita T. Bati ve Zlíně

Souhrn

Axilární disekce představuje již řadu let standardní přístup k axilárnímu stagingu v případě pozitivní sentinelové uzliny či v případě klinicky pozitivní axilární uzliny. V posledních letech se stále více zdůrazňuje morbidita tohoto výkonu s ohledem na dlouhodobé přežívání patientek s časným karcinomem prsu. Ze stejného důvodu byly iniciovány dvě velké studie, a to studie AMAROS a Z0011, které měly zodpovědět otázku, zda v případě pozitivní sentinelové uzliny je nutné doplnění axilární disekce s ohledem na skutečnost, že více než 70 % těchto patientek bude mít v axilární disekci negativní uzliny a vlastní výkon pouze zvyšuje morbiditu bez jakéhokoliv přínosu pro pacientky. Dle výsledků těchto studií se zdá, že v případě dodržení inkluzních kritérií je možné axilární disekci vynechat bez zásadního efektu na přežívání patientek. Podobný výsledek přinesla studie IBCSG 23-01 v případě mikrometastáz v axilární sentinelové uzlině.

Klíčová slova

axilární disekce – karcinom prsu – radioterapie – prs zachovné výkony

Summary

For a long period of time, axillary dissection represented a standard approach for axillary node management in the case of sentinel node biopsy positivity during early stage breast cancer treatment. In recent years, there has been a trend to highlight the morbidity of such an axillary procedure considering long-term survival of early stage breast cancer patients. Two big trials, AMAROS and Z0011, were initiated to answer the question whether axillary dissection should be performed in the case of positivity of axillary sentinel node considering the fact that more than 70% of these patients will have no metastasis found during the axillary dissection and such a procedure only increases the morbidity of the surgery. Considering the results of the above mentioned trials, axillary dissection may be avoided in the case of fulfilling of inclusion criteria of these trials without any impact on the patient survival. IBCSG 23-01 study brought similar conclusion in the case of micrometastasis in axillary sentinel node.

Key words

axillary dissection – breast cancer – radiotherapy – breast-conserving surgery

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. David Vrána, Ph.D.
Onkologická klinika LF UP
a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: davvrana@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 13. 1. 2014

Přijato/Accepted: 16. 2. 2014

Moderní chirurgická léčba axily u karcinomu prsu prochází postupným vývojem a má velmi dlouhou historii, která míří až do konce 19. století. W. Halsted zavedl koncept radikální mastektomie s odstraněním prsu, pektorálního svalu a stejnostranných axilárních uzlin. Následně postupy zvyšovaly radikalitu lymfadenektomie, včetně odstranění mamárních uzlin, byly prováděny množstvím komplikací, avšak nepřinesly žádaný efekt v prodloužení délky života, a proto byly opuštěny. Zásadní význam v poznání smyslu disekce axily měla studie NSABP B-04. Studie neprokázala u klinicky negativních axilárních uzlin rozdíl v přežití při srovnání tří ramen s různým přístupem k axile (radikální mastektomie, mastektomie + radioterapie, totální mastektomie + disekce axily u následně klinicky pozitivních uzlin). Studie také prokázala, že pouze polovina z předpokládaných metastáz v uzlinách se klinicky projevila, což potvrdilo, že ne každá metastáza se manifestuje a že léčebný efekt lymfadenektomie je omezený. Smyslem disekce tak bylo stanovení prognózy onemocnění a prevence regionální recidivy. S nástupem mamografického screeningu jsou však diagnostikovány stále časnější stadia onemocnění, která jsou provázena minimálním postižením axilárních uzlin, takže je logická snaha se disekci axily vyhnout. Biopsie sentinelové uzliny byla zásadní změnou v chirurgickém léčení časného karcinomu prsu směrem k omezení radikality chirurgického výkonu v axile a další individualizaci léčby. Přitom zůstává plně zachování informací z axily vedoucích k určení stadia a prognózy onemocnění. Množství nerandomizovaných a nyní i randomizovaných studií (zvláště studie B-32) prokázalo bezpečnost uvedeného postupu. Metodika biopsie sentinelové uzliny na rozdíl od disekce axily umožňuje velmi podrobné vyšetření uzliny, zvláště imunohistochemickou technikou. Výsledkem jsou minimální nálezy, jako jsou izolované tumorózní buňky a mikrometastázy. Narůstá počet případů, kdy při pozitivní sentinelové uzlině jsou při následné disekci všechny nonsentinelové uzliny negativní. V dalším vývoji tak pokračuje snaha opět vyčlenit nálezy, které dále umožňují vyhnout se di-

sekcí axily bez nepříznivého dopadu na vznik lokálních recidiv a délku přežití. Na základě dalších studií je upuštěno od disekce axily v přítomnosti izolovaných maligních buněk a mikrometastáz u příznivých typů nádorů. Zásadní změnou je však studie ACOSOG Z0011, která upouští od disekce axily při výskytu dvou makrometastáz v sentinelových uzlinách. Závěry studie vyvolaly zásadní a rozsáhlou diskuzi o dalším vývoji a smyslu radikálního výkonu v axile [1]. V posledních 10 letech zaznávají stále častější hlasy, zda axilární disekce u všech pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou není zatížena příliš vysokou morbiditou ve smyslu nejen lymfedému horní končetiny, ale také ve smyslu možných komplikací chirurgického výkonu a s tím souvisejícího zhoršení výsledného estetického efektu nebo prodloužení hospitalizace. Byly iniciovány zejména dvě velké studie, a to Z0011 a studie AMAROS. Studie Z0011 organizovaná American College of Surgeons Oncology Group – ACOSOG-Z011 [2] randomizovala pacientky do skupiny s axilární disekcí a bez axilární disekce. Studie prokázala všeobecně známý fakt, že asi 70 % pacientek s pozitivní sentinelovou axilární uzlinou bude mít negativní axilární disekci. Jinak řečeno u více než 70 % pacientek axilární disekce nepřináší žádný léčebný benefit a představuje pro tyto pacientky pouze zvýšené riziko morbidit výkonu. Konkrétně ve studii Z0011 byly nonsentinelové uzliny histopatologicky pozitivní v 27,3 %. Po 6,3 roku sledování bylo 5leté celkové přežití (overall survival – OS) 91,8 % u pacientek, které podstoupily axilární disekci, a 92,5 % bez ní; 5leté přežití bez příznaků (disease free survival – DFS) bylo u pacientek s axilární disekcí 82,2 % a 83,9 % bez disekce se samotným samplingem sentinelové uzliny. Z těchto dat se zdá, že je možné od axilární disekce v indikovaných případech upustit, nicméně je třeba zdůraznit i několik slabých míst studie – při pohledu na soubor zařazených pacientek je zřejmé výrazně vyšší zastoupení pacientek s karcinomem prsu s méně rizikovým fenotypem, možná jako důsledek obavy indikujících lékařů z výsledku studie (většina pacientek je T1, starší 50 let, s pozitivními hormonálními receptory),

dalším velkým problémem je nejasná indikace systémové léčby, která závisela pouze na zvyklostech pracoviště, a současně možná snaha radiačních onkologů přizpůsobit tangenciální pole při radioterapii prsu k většímu pokrytí axily. V tomto ohledu nebyl design studie plně dořešen a dává prostor k možným diskuzím [3]. Opět je nutno zdůraznit, že výsledky studie v žádném případě nelze slepě aplikovat na všechny případy pozitivních sentinelových uzlin u časného karcinomu prsu (jako např. pro případ tří pozitivních sentinelových uzlin, v případě provedení mastektomie, klinicky pozitivní uzliny). Tyto závěry jsou v souladu s konsenzem učiněným na konferenci v St. Galen v roce 2013 [4].

Druhou studií, jejíž snahou je objasnit význam axilární disekce, je studie AMAROS. Studie AMAROS randomizovala pacientky s klinicky negativní axilou do dvou větví, a to do větve, ve které pacientky podstoupily axilární disekci, a větve s pouhou radioterapií. Hlavním cílem studie bylo prokázat, zda pouhá radioterapie přinese srovnatelné výsledky jako dosud obvyklý postup, tedy axilární disekce a eventuální radioterapie v případě positivity tří a více axilárních uzlin. Studie je organizována EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a již vlastní název vyjadřuje celý program studie – After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery, tedy AMAROS. Opět je nutno zdůraznit jeden problém studie, a to ten, že systémová léčba v rámci studie nebyla specifikována a závisela pouze na úsudku indikujícího lékaře či zvyklostech pracoviště. Radioterapie byla plánována pro všechny tři etáže axily a oblast supraklavikulárních uzlin. Do roku 2010 bylo do studie zařazeno 1 425 pacientek s pozitivní axilární sentinelovou uzlinou. Do ramene s axilární disekcí bylo zařazeno 744 pacientek a do ramene s pouhou adjuvantní radioterapií 681 pacientek. Po 6,1 roku mediánu sledování došlo ke čtyřem lokálním recidivám ve skupině s axilární disekcí a sedmi lokálními recidivám po radioterapii bez axilární disekce (0,54 % vs 1,03 %). Na tomto místě je nutno zmínit jeden zajímavý fakt, a to, že riziko lokální recidivy u pacientek s negativitou senti-

nelové uzliny, a tedy bez dalšího řešení axily, bylo v této studii 0,8 % [5].

Obě výše uvedené studie se zabývaly metastázami v sentinelové uzlině, které byly klasifikovány jako makrometastázy, tedy metastázy větší než 2 mm v průměru. Problematikou mikrometastáz (metastázy větší než 0,2 mm, ale menší než 2 mm) a izolovaných nádorových buněk (méně než 0,2 mm v průměru, event. méně než 200 nádorových buněk) u pacientek s primárním nádorem menším než 5 cm se zabývala studie IBCSG 23-01. Tato studie fáze III randomizovala pacientky do dvou větví s nebo bez následné axilární disekce. Studie byla designovaná k průkazu non-inferiority vynechání axilární disekce. V průběhu let 2001–2010 bylo do studie zařazeno celkem 934 pacientek – 465 pacientek podstoupilo axilární disekci a 469 bylo ponecháno bez axilární

disekce. Pětileté přežití bez nemoci bylo 87,8 % ve skupině pacientek s axilární disekcí vs 84,4 % ve skupině bez axilární disekce [6]. Na základě výše uvedených výsledků je možno konstatovat, že vynechání axilární disekce je v případě mikrometastatického postižení axily možnou metodou volby.

Závěr

Studie ACOSOG Z0011 a AMAROS jsou dalším krokem k omezení radikálních výkonů v axile, a tím k zabránění výskytu závažných komplikací, které výkon provázejí. Rozhodování by mělo být však uvážlivé a na základě zhodnocení všech dosud známých faktorů, které mají vliv na prognózu pacienta, a mělo by respektovat individualitu nádoru a pacienta. Podmínkou pro odpovědné rozhodování je kvalifikovaný tým sestávající ze všech odborností, které se na léčbě podílejí. Další

budoucí posun v omezování disekce axily by měl být podpořen novými studiemi.

Literatura

1. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349(9069): 1864–1867.
2. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305(6): 569–575. doi: 10.1001/jama.2011.90.
3. Sabel SM. Re-evaluating the use of ALND in the context of Z0011. *Breast Cancer Symposium* 2013.
4. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)* 2013; 8(2): 102–109. doi: 10.1159/000351193.
5. Eortc.org [homepage on the Internet]. EORTC – The future of cancer therapy. Available from: //www.eortc.org/news/eortc-study-shows-radiotherapy-and-surgery-provide-excellent-regional-control-breast-cancer-pat.
6. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(4): 297–305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4.

Nový diagnostický kit!!!

CE-IVD diagnostická souprava pro detekci 3 polymorfismů TPMT na bázi RT-PCR

Výrobce: **YBUX s.r.o.**

<http://tpmt.ybux.eu>

Projekt byl realizován za finanční podpory z prostředků státního rozpočtu prostřednictvím Ministerstva průmyslu a obchodu.

