



## **AXSANA**

AXillary Surgery After Neoadjuvant Treatment

EUBREAST 3

Προοπτική πολυκεντρική μελέτη σειράς για την εκτίμηση διαφορετικών μεθόδων σταδιοποίησης της μασχάλης (βιοψία φρουρού λεμφαδένα, στοχευμένη λεμφαδενεκτομή μασχάλης, λεμφαδενικός καθαρισμός) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες που λαμβάνουν προεγχειρητική χημειοθεραπεία

Πρωτόκολλο Μελέτης  
Clinical Trials.gov  
NCT 04373655

Έκδοση 5.0  
26.10.2020

## Διεύθυνση της μελέτης

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

## Επικεφαλές των Εθνικών Επιτροπών (με αλφαβητική σειρά)

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
-------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### **Επιτροπή για την ποιότητα της ζωής και τη νοσηρότητα του άνω άκρου**

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

### **Διαχείριση δεδομένων**

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

## Εισαγωγή

Για πολλές δεκαετίες ο λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης αποτελούσε καθιερωμένη πρακτική στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Η επέμβαση αποσκοπούσε στην ακριβή σταδιοποίηση της μασχάλης και τον έλεγχο της τοπικοπεριοχικής νόσου. Ωστόσο, συνυφασμένη με αυτή ήταν και η σημαντική νοσηρότητα του άνω άκρου που επηρέαζε της ποιότητα της ζωής των ασθενών (1).

Με την πάροδο του χρόνου η παραπάνω πρακτική άλλαξε. Πλέον, στις γυναίκες με κλινικά αρνητικούς λεμφαδένες που αντιμετωπιζόταν με χειρουργική αφαίρεση ως πρώτη θεραπεία χρονικά, η βιοψία φρουρού λεμφαδένα (ΒΦΛ) αντικατέστησε τον λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης χωρίς επιδείνωση του ογκολογικού αποτελέσματος. Στη συνέχεια, το θεραπευτικό όφελος του λεμφαδενικού καθαρισμού ακόμα και σε ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις που όμως δεν είναι κλινικά ανιχνεύσιμες τέθηκε επ' αμφιβόλω. Σήμερα, και σύμφωνα με πολλές διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, ο λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης μπορεί με ασφάλεια να αποφευχθεί σε επιλεγμένες ασθενείς με 1 ή θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες (2-5).

Η δυνατότητα πραγματοποίησης και η ασφάλεια της ΒΦΛ μετά από προεγχειρητική χημειοθεραπεία έχει συζητηθεί πολύ και ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου θετικοί λεμφαδένες υποστρέφουν και μετατρέπονται σε αρνητικοί με τη θεραπεία. Για αυτές τις ασθενείς, δύο μεγάλες μελέτες αναφέρουν ψευδώς αρνητική ΒΦΛ 12 και 14% που είναι πάνω από το διεθνώς αποδεκτό όριο του 10% (6, 7). Για το λόγο αυτό πολλές εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό σε αυτές τις ασθενείς (3, 4).

Πιθανοί τρόποι μείωσης των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στις περιπτώσεις αυτές έχουν συζητηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια. Το 2016 η Caudle πρότεινε τη στοχευμένη λεμφαδενεκτομή που περιλαμβάνει την τοποθέτηση σήμανσης (πχ κλιπ ή ραδιενεργό υλικό) μέσα στο μεταστατικό λεμφαδένα πριν τη χημειοθεραπεία. Στις ασθενείς στις οποίες αφαιρούνται με επιτυχία ο φρουρός λεμφαδένας αλλά και ο σημασμένος λεμφαδένας, τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι 1,4% (8). Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν ότι η στοχευμένη

λεμφαδενεκτομή βελτιώνει τα αποτελέσματα της ΒΦΛ μετά την προεγχειρητική χημειοθεραπεία καθώς και νοσηρότητα των ασθενών αυτών.

Η βελτίωση της συστηματικής θεραπείας έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των ποσοστών της πλήρους παθολογοανατομικής απόκρισης τα τελευταία χρόνια. Σε ορισμένες ομάδες ασθενών αυτή έχει φτάσει και το 70% (9). Η μετατροπή των θετικών λεμφαδένων σε αρνητικούς σε ασθενείς που λαμβάνουν προεγχειρητική θεραπεία μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και στο 50% των ασθενών (7, 10). Έτσι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό παρά τους αρνητικούς λεμφαδένες αυξάνουν.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι σταδιοποίησης της μασχάλης μετά από προεγχειρητική χημειοθεραπεία με σκοπό την αποφυγή της υπερ-θεραπείας αλλά και της ογκολογικής ασφάλειας. Η επιλογή της κατάλληλης τεχνικής εξαρτάται από διάφορες εθνικές επιστημονικές οργανώσεις και τους χειρουργούς.

Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι για τις ασθενείς αυτές λείπει προς το παρόν η τυποποιημένη και καθολικά αποδεκτή θεραπεία. Επίσης, σχετικά με τη στοχευμένη λεμφαδενεκτομή, αν και η χρήση της αυξάνεται, δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα από προοπτικές μελέτες. Προς το παρόν υπάρχουν διάφορες μελέτες εγκυρότητας (validity trials) σε εξέλιξη (11-14):

Μελέτη	Χώρα	Μέθοδος σήμανσης
RISAS (NCT 02800317)	Ολλανδία	Ραδιενεργό σπορίο
SENTA (NCT 03012307)	Γερμανία	Κλιπ
TATOO (DRKS 00013169)	Γερμανία/Σουηδία	Ανθρακούχος χρωστική
GANEA 3 (NCT 01221688)	Γαλλία	Κλιπ

Ακριβώς λόγω της έλλειψης στοιχείων, οι κατευθυντήριες οδηγίες που εκδίδονται από διεθνείς οργανισμούς και εθνικές αρμόδιες επιστημονικές επιτροπές (πχ ESMO, Γερμανικές Οδηγίες S3, German Working Group Gynecological Oncology AGO, οδηγίες στη Σουηδία, τη Νορβηγία και τη Φινλανδία, NCCN), για την αντιμετώπιση ασθενών που παρουσιάζονται με θετική μασχάλη κλινικά η οποία αρνητικοποιείται με την προεγχειρητική χημειοθεραπεία, διαφέρουν σημαντικά

μεταξύ τους. Εξαιτίας της πολυπλοκότητας και των διαφορετικών πρακτικών μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη για τη σύγκριση των διαφορετικών τεχνικών είναι μάλλον αδύνατο να πραγματοποιηθεί σε ένα λογικό χρονικό διάστημα.

Εξαιτίας αυτής της έλλειψης ικανοποιητικών δεδομένων και των διαφορών μεταξύ εθνικών και διεθνών συστάσεων και πρακτικών η EUBREAST ([www.eubreast.com](http://www.eubreast.com)) αποφάσισε να ξεκινήσει μια διεθνή προοπτική μελέτη σειράς που αποσκοπεί τη σύγκριση των δεδομένων σχετικά με τη σταδιοποίηση της μασχάλης μετά από προεγχειρητική χημειοθεραπεία.

## **Είδος της μελέτης**

Ευρωπαϊκή προοπτική μελέτη σειράς

## **Στόχοι της μελέτης**

### Πρωτογενείς στόχοι:

- Εκτίμηση της 5ετούς επιβίωσης ελεύθερης από διηθητική νόσο (iDFS) σε ασθενείς με κλινικά θετική μασχάλη που αρνητικοποιείται μετά τη χημειοθεραπεία οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαφορετικά είδη σταδιοποίησης της μασχάλης (πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός, στοχευμένη λεμφαδενεκτομή, ΒΦΛ, βιοψία μόνο του μαρκαρισμένου λεμφαδένα).
- Εκτίμηση του ποσοστού υποτροπής στη μασχάλη στα 3 έτη στις ασθενείς με κλινικά θετική μασχάλη που αρνητικοποιείται μετά τη χημειοθεραπεία οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαφορετικά είδη σταδιοποίησης της μασχάλης (πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός, στοχευμένη λεμφαδενεκτομή, ΒΦΛ, βιοψία μόνο του μαρκαρισμένου λεμφαδένα).
- Εκτίμηση της ποιότητας ζωής και της νοσηρότητας του άνω άκρου.

### Δευτερεύοντες στόχοι:

- Εκτίμηση της δυνατότητας πραγματοποίησης διαφορετικών τεχνικών σταδιοποίησης της μασχάλης σχετικά με το:
  - ποσοστό ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα
  - ποσοστό ανίχνευσης του σημασμένου λεμφαδένα
  - ποσοστό ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα + του σημασμένου λεμφαδένα
- Εκτίμηση του ποσοστού επιτυχίας της λεμφαδενικής σταδιοποίησης με διαφορετικές τεχνικές
- Εκτίμηση του αριθμού των λεμφαδένων που αφαιρούνται με διαφορετικές τεχνικές και συσχέτιση με τις επιπλοκές, τη νοσηρότητα του άνω άκρου και την ποιότητα της ζωής
- Εκτίμηση του χειρουργικού χρόνου ως δείκτη χρησιμοποίησης των χειρουργικών πόρων
- Εκτίμηση του ποσοστού των ασθενών με θετικούς λεμφαδένες σε σχέση με την τεχνική που χρησιμοποιήθηκε (ως δείκτη του ποσοστού των ψευδώς αρνητικών)
- Εκτίμηση των παραμέτρων (τεχνική σήμανσης) που σχετίζονται με την επιτυχή ανίχνευση του σημασμένου λεμφαδένα
- Εκτίμηση της επίπτωσης της εμπειρίας των κέντρων στα ποσοστά επιτυχίας της στοχευμένης λεμφαδενεκτομής
- Εκτίμηση των χειρουργικών προτύπων φροντίδας σε διαφορετικές Ευρωπαϊκές χώρες
- Εκτίμηση των θεραπευτικών αποφάσεων στις περιπτώσεις που η μασχάλη παραμένει θετική μετά την προεγχειρητική χημειοθεραπεία (πλήρης καθαρισμός έναντι ακτινοβολίας)
- Εκτίμηση της επιβίωσης ελεύθερης από διηθητική νόσο σε ασθενείς με θετική μασχάλη μετά τη χημειοθεραπεία που αντιμετωπίστηκαν με καθαρισμό, με ακτινοβολία ή και με τα δύο.



- Ανάλυση των παραγόντων που προκαλούν επιδείνωση της ποιότητας της ζωής και υποκειμενικά συμπτώματα νοσηρότητας του άνω άκρου, όπως για παράδειγμα την αρχική ποιότητα της ζωής και την αίσθηση της συνεκτικότητας, την έκταση της επέμβασης στη μασχάλη και τις άλλες τοπικοπεριοχικές και συστηματικές θεραπείες που χορηγήθηκαν.
- Εκτίμηση των οικονομικών πόρων που χρειάζονται για την πραγματοποίηση διαφορετικών τύπων σταδιοποίησης της μασχάλης (υλικά κόστη, χειρουργικός χρόνος κλπ)

### **Κριτήρια ένταξης και κριτήρια αποκλεισμού**

#### Κριτήρια ένταξης

- Υπογεγραμμένο έντυπο συναίνεσης
- Πρωτοπαθής διηθητικός καρκίνος μαστού (με διάγνωση με βιοψία πυρήνα)
- Κλινικά θετική μασχάλη επιβεβαιωμένη με βιοψία πυρήνα ή με αναρρόφηση με λεπτή βελόνα (FNA) ή παρουσίας πολύ ύποπτων για διήθηση λεμφαδένα/ων στην απεικόνιση
- Στην περίπτωση που η ελάχιστη επεμβατική βιοψία του/των μασχαιλαιίου/ων λεμφαδένα/ων που πραγματοποιήθηκε ανέδειξε αρνητικό ή ασαφές αποτέλεσμα, οι ασθενείς μπορεί να συμμετέχουν εάν η τελική κατάταξη κατόπιν συνεκτίμησης της απεικόνισης και του ιστολογικού αποτελέσματος είναι cN+.
- cT1-cT4c
- Προγραμματισμένη προεγχειρητική συστηματική θεραπεία
- Γυναίκες ή άνδρες ασθενείς 18 ετών και πάνω

### Κριτήρια αποκλεισμού

- Απομακρυσμένες μεταστάσεις
- Υποτροπή καρκίνου μαστού
- Φλεγμονώδης καρκίνος μαστού
- Καρκίνος μαστού έξω από το μαζικό αδένα
- Αμφοτερόπλευρος καρκίνος μαστού
- Ιστορικό διηθητικού καρκινώματος του μαστού, DCIS ή οποιουδήποτε άλλου διηθητικού καρκίνου
- Επιβεβαιωμένες ή υποψία για μεταστάσεις στους υπερκλείδειους λεμφαδένες
- Επιβεβαιωμένες ή υποψία για μεταστάσεις στους έσω μαστικούς λεμφαδένες
- Επέμβαση στη μασχάλη πριν τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία [πχ βιοψία φρουρού λεμφαδένα ή λεμφαδενική δειγματοληψία (sampling)]
- Κύηση
- Χορήγηση λιγότερων από 4 κύκλων προεγχειρητικής χημειοθεραπείας
- Ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση

### **Εγγραφή στη μελέτη και θεραπεία**

Όλοι οι ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο διηθητικό καρκίνο μαστού και έναν ή περισσότερους ύποπτους σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες στον υπέρηχο και/ή στην κλινική εξέταση θα πρέπει να ενημερωθούν για την πιθανή συμμετοχή στη μελέτη AXSANA. Τα κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού επιβεβαιώνονται από τον ερευνητή και λαμβάνεται από τον ασθενή γραπτή συναίνεση συμμετοχής. Η προθεραπευτική εκτίμηση του ύποπτου λεμφαδένα πραγματοποιείται με βιοψία πυρήνα ή αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης.

Η χειρουργική αντιμετώπιση, η παθολογοανατομική εκτίμηση και η μετεγχειρητική τοπικοπεριοχική και συστηματική θεραπεία θα πρέπει να γίνουν σε συμφωνία με τις κατευθυντήριες οδηγίες του κέντρου ή της χώρας. Από τη στιγμή που η μελέτη AXSANA είναι μη παρεμβατική, τα κέντρα δεν παρεκκλίνουν από τα πρωτόκολλα που ακολουθούν σε κανένα σημείο.

Ιστός από τη μασχάλη θα πρέπει να καθορίζεται ως φρουρός λεμφαδένας, σημασμένος λεμφαδένας ή μη φρουρός λεμφαδένας. Στις περιπτώσεις που ο φρουρός λεμφαδένας και ο σημασμένος λεμφαδένας συμπίπτουν, αυτό θα πρέπει να αναφέρεται.

Η παρακολούθηση της κατάστασης των ασθενών, της νοσηρότητας του άνω άκρου και της ποιότητας της ζωής πραγματοποιείται στην αρχή και μετά από 1, 3 και 5 έτη.

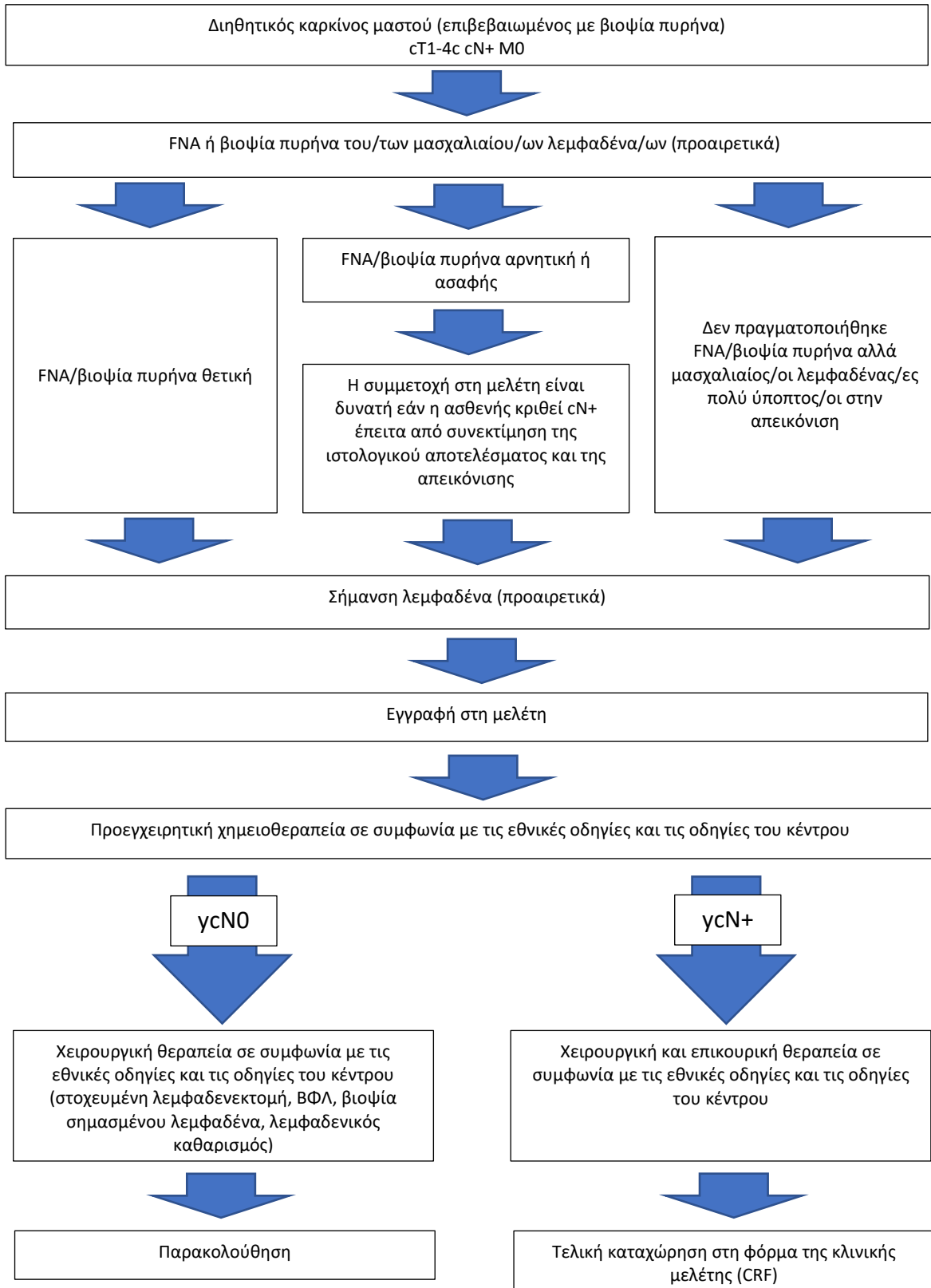
### **Εκτίμηση της ποιότητας της ζωής**

Η εκτίμηση της ποιότητας της ζωής πραγματοποιείται με προτυποποιημένες φόρμες που συμπεριλαμβάνονται στη φόρμα κλινικής μελέτης (CFR):

- EORTC QLQ-C30
- EORTC QLQ BR 23
- Lymph ICF
- Sense of Coherence (SoC)
- Τρεις επιπλέον ερωτήσεις σχετικές με την σωματική άσκηση και το κάπνισμα

# AXSANA

## Διάγραμμα



## **Διαχείριση των δεδομένων και ανάλυση**

Η διαχείριση των δεδομένων και η ανάλυση θα πραγματοποιηθούν από την ομάδα μελέτης EUBREAST και τους συνεργάτες της. Όλοι οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένταξης θα πρέπει να καταγράφονται σε συγκεκριμένη λίστα (study identification list) η οποία θα παραμένει στο κέντρο. Για περαιτέρω ανάλυση, τα δεδομένα χωρίς τα στοιχεία των ασθενών θα καταχωρούνται στη φόρμα κλινικής μελέτης (CRF) από το κέντρο και θα προωθούνται στη Klinikum Esslingen, Germany για καταχώρηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων ή θα καταχωρούνται κατευθείαν στην ηλεκτρονική φόρμα της μελέτης (eCRF). Εάν τα δεδομένα είναι ανεπαρκή, θα ζητείται από τα κέντρα να στείλουν επιπλέον στοιχεία με σεβασμό στην ανωνυμία των ασθενών.

## **Στατιστική ανάλυση**

Η στατιστική ανάλυση θα πραγματοποιηθεί με χρήση περιγραφικής στατιστικής.

## **Χρηματοδότηση**

Η μελέτη θα υποστηριχθεί από την AGO-B (study group of the German Working Group Gynecological Oncology), την AWOgyn (the German Working Group for Reconstructive Surgery in Oncology – Gynecology) και από το Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research. Μπορεί να υπάρξουν αιτήσεις για περαιτέρω χρηματοδότηση.

## **Στόχος συμμετοχής**

3000 ασθενείς

## **Διάρκεια της μελέτης**

10 έτη (5 έτη εγγραφών νέων ασθενών και 5 έτη παρακολούθηση)

## Μεταβολές από το προηγούμενο πρωτόκολλο

<p>Μεταβολή 1 (26.10.2020)</p>	<p>Κριτήρια ένταξης:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ΤΟ: Κλινικά θετική μασχάλη επιβεβαιωμένη με βιοψία πυρήνα ή με αναρρόφηση με λεπτή βελόνα (FNA) ΜΕΤΑΤΡΑΠΗΚΕ ΣΕ: Κλινικά θετική μασχάλη επιβεβαιωμένη με βιοψία πυρήνα ή με αναρρόφηση με λεπτή βελόνα (FNA) ή παρουσίας πολύ ύποπτων για διήθηση λεμφαδένα/ων στην απεικόνιση</li><li>• ΠΡΟΣΘΗΚΗ: Στην περίπτωση που η ελάχιστη επεμβατική βιοψία του/των μασχαλιαίου/ων λεμφαδένα/ων που πραγματοποιήθηκε ανέδειξε αρνητικό ή ασαφές αποτέλεσμα, οι ασθενείς μπορεί να συμμετέχουν εάν η τελική κατάταξη κατόπιν συνεκτίμησης της απεικόνισης και του ιστολογικού αποτελέσματος είναι cN+.</li><li>• ΤΟ: cT1-T3</li><li>• ΜΕΤΑΤΡΑΠΗΚΕ ΣΕ: cT1-cT4c</li></ul>
	<p>Τα παρακάτω κριτήρια αποκλεισμού προστέθηκαν:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Αμφοτερόπλευρος καρκίνος μαστού</li><li>• Ιστορικό διηθητικού καρκινώματος του μαστού, DCIS ή οποιουδήποτε άλλου διηθητικού καρκίνου</li><li>• Επιβεβαιωμένες ή υποψία για μεταστάσεις στους υπερκλειδίειους λεμφαδένες</li><li>• Επιβεβαιωμένες ή υποψία για μεταστάσεις στους έσω μαστικούς λεμφαδένες</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Επέμβαση στη μασχάλη πριν τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία [πχ βιοψία φρουρού λεμφαδένα ή λεμφαδενική δειγματοληψία (sampling)]</li></ul> <p>Εκτίμηση της ποιότητας της ζωής: τρεις ερωτήσεις σχετικές με τη σωματική άσκηση και το κάπνισμα προστέθηκαν</p> <p>Το διάγραμμα της AXSANA άλλαξε σύμφωνα με τα νέα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού</p> <p>Χρηματοδότηση: προστέθηκε «Μπορεί να υπάρξουν αιτήσεις για περαιτέρω χρηματοδότηση»</p> <p>Στόχος συμμετοχής προστέθηκε</p> <p>Διάρκεια της μελέτης προστέθηκε</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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 breastconserving 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

