



# **AXSANA**

**(AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment)  
(Neoadjuvan Tedavi Sonrası Aksiller Cerrahi)**

**-EUBREAST 3-**

Neoadjuvan Kemoterapi ile tedavi edilen klinik olarak nod-pozitif meme kanseri hastalarında farklı cerrahi aksiller evreleme yöntemlerini (sentinel lenf nodu biyopsisi, hedeflenmiş aksiller diseksiyon, aksiller diseksiyon) değerlendirmek için prospektif çok merkezli bir kohort çalışması

## **Çalışma protokolü**

Clinical Trials.gov  
NCT 04373655

Versiyon 5.0  
26.10.2020  
17 pages

## İçindekiler

Çalışma yöntemi	3
Sözlük ve kısaltmalar	6
Giriş / Gerekçe	7
Çalışma dizaynı	9
Çalışma hedefleri	9
Dahil etme ve dışlama kriterleri	11
Kayıt ve tedavi	11
Hayat kalitesi değerlendirmesi	12
Çalışma akış şeması	13
Veri yönetimi ve analizi	14
İstatistiksel hususlar	14
Finansman	14
Gerçek Hedef	14
Çalışma süresi	14
Değişiklikler	15
Referanslar	16

## Çalışma Yöntemi

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

## Ulusal Yönetim Kurulu Başkanları (alfabetik sıra ile)

Avusturya	Univ.-Prof. Dr. Florentia Peintinger Medical University of Graz Neue Stiftingtalstraße 6 8010 Graz Avusturya
Fransa	Prof. Emmanuel Barranger Centre Antoine-Lacassagne 33 Avenue de Valombrose 06189 Nice Cedex 2 Fransa
Almanya	PD Dr. Maggie Banys-Paluchowski Department of Gynecology Asklepios Klinik Barmbek Rübenkamp 220 22307 Hamburg Almanya
Yunanistan	Prof. Dr. Michalis Kontos 1st Department of Surgery University of Athens, Laiko Hospital 17 Agiou Thoma Street 11527 Athens Yunanistan
Macaristan	Dr. habil. Zoltan Matrai National Institute of Oncology Rath Gy. u. 7-9., 1122 Budapest Macaristan
İtalya	Dott. Oreste Gentilini San Raffaele Hospital Milan

	Via Olgettina Milano, 60 20132 Milan MI İtalya
Polonya	Prof. Dr. Dawid Murawa Collegium Medicum University of Zielona Gora ul. Zyty 28, 65-046 Zielona Góra Polanya
Portekiz	Dr. David Pinto Fundação Champalimaud Avenida Brasília 1400-038 Lisbon Portekiz
Romanya	Dr. Eduard-Alexandru Bonci Prof. Dr. Ion Chiricuta Institute of Oncology 34-36 Republicii street 400015 Cluj-Napoca Romanya
Rusya	Prof. Dr. Petr Krivorotko Petrov Research Institute of Oncology Pesochny, ul. Leningradskaya, 68 197758 Saint-Petersburg Rusya
İspanya	Dr. Isabel Rubio Breast Surgical Unit Clínica Universidad de Navarra Av. Marquesado de Santa Marta 1 28027 Madrid İspanya
İsveç	Ass. Prof. Jana de Boniface Karolinska Institutet and Capio St. Göran's Hospital SE-17176 Stockholm, İsveç
İsviçre	Dr. Maria Luisa Gasparri Department of Gynecology and Obstetrics University of the Italian Switzerland Ente Ospedaliero Cantonale of Lugano Lugano, İsviçre
Türkiye	Prof. Guldeniz Karadeniz Cakmak Zonguldak BEUN The School of Medicine General Surgery Department Breast and Endocrine Unit Kozlu/Zonguldak 67600 Turkey

### Hayat Kalitesi ve Kol Morbiditesi Komitesi

Ass. Prof. Jana de Boniface	Karolinska Institutet and Capio St. Göran's Hospital Stockholm, İsveç
Prof. Yvonne Wengström	Karolinska Institutet Stockholm, İsveç

Helena Ikonomidis Sackey	Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital Stokholm, İsveç
Matilda Apelgren	Karolinska Institutet Stokholm, İsveç

## Veri yönetimi

EUBREAST (Avrupa Meme Kanseri Araştırmacıları Derneđi Breast Cancer)

Chairman  
Prof. Dr. Thorsten Kühn  
Klinikum Esslingen  
Hirschlandstr. 97  
D-73730 Esslingen  
Almanya

EUBREAST Founding Location  
Via Monte Napoleone 29  
I 20121 Milan MI  
İtalya

## Sözlük and Kısaltmalar

<b>ACOSOG</b>	Amerikan Cerrahlar Koleji Onkoloji Grubu
<b>AGO</b>	Alman Jinekolojik Onkoloji Çalışma Grubu (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie)
<b>ALND</b>	aksiller lenf nodu diseksiyonu
<b>cN0</b>	tanı anında klinik nod durumu negatif
<b>cN+</b>	tanı anında klinik nod durumu pozitif
<b>CRF</b>	Vaka bildirim formu
<b>DFS</b>	hastalısız sağkalım
<b>FNR</b>	yalancı negatiflik oranı
<b>iDFS</b>	invaziv hastalısız sağkalım
<b>NCCN</b>	Ulusal Komprehensiv Kansere Ağ (National Comprehensive Cancer Network)
<b>NACT</b>	neoadjuvant kemoterapi
<b>OS</b>	genel sağkalım
<b>pCR</b>	patolojik tam yanıt
<b>pN0</b>	patolojik nod durumu negatif
<b>pN+</b>	patolojik nod durumu pozitif
<b>post-NACT</b>	neoadjuvant kemoterapi sonrası durum
<b>SLN</b>	sentinel lenf nodu
<b>SLNB</b>	sentinel lenf nodu biyopsisi
<b>TLN</b>	hedeflenmiş lenf nodu = işaretlenmiş şüpheli lenf nodu
<b>TLNB</b>	hedeflenmiş lenf nodu biyopsisi = işaretlenmiş nodun hedeflenmiş çıkarılması
<b>TAD</b>	hedeflenmiş aksiller diseksiyon = TLNB + SLNB
<b>ycN0</b>	neoadjuvan kemoterapi sonrası klinik nod durumu negatif
<b>ycN+</b>	neoadjuvan kemoterapi sonrası klinik nod durumu pozitif
<b>ypN+</b>	neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik nod durumu negatif
<b>ypN0</b>	neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik nod durumu pozitif

## Giriş / Gerekçe

Uzun yıllardır aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) meme kanseri (MK) hastalarının tedavisinde standard yöntem olarak kabul edilmektedir. Prosedür adjuvan tedavi kararlarına rehberlik etmek için pN durumunu (teşhis / evreleme) değerlendirmenin yanı sıra yeterli lokorejyonel kontrolün (terapötik) sağlanmasını amaçlamaktadır. Bununla birlikte, ALND yüksek morbidite ile ilişkilidir ve bu nedenle MK hastalarının hayat kalitesinin düşmesine neden olabilir (1).

Primer cerrahi geçiren kadınlarda, ALND'nun bir evreleme aracı olarak kullanılmasının yerini daha az invaziv olan ve hastalısız veya genel sağkalımı (DFS, OS) tehlikeye atmayan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) almıştır. O zamandan beri, sentinel lenf nodunda (SLN) klinik olarak okült metastazı olan hastalarda ALND'nin terapötik faydası da sorgulanmaya başlamıştır. Güncel ulusal ve uluslararası rehberlere göre (örn. ESMO, NCCN, Alman S3 rehberi ve AGO önerileri) 1-2 pozitif sentinel lenf nodu olan seçilmiş hastalarda ALND güvenli bir şekilde yapılmaz (2,3,4,5). Neoadjuvan kemoterapi (NACT) sonrası SLNB'nin fizibilitesi ve güvenliği, özellikle başlangıçta pozitif lenf nodu (cN+) ile başvuran ve NACT'i takiben ycN0'a dönüşen kadınlarda ihtilafli bir şekilde tartışılmıştır. Bu hastalarda, iki büyük prospektif çok merkezli çalışma, sırasıyla %12 ve %14'lük bir yanlış negatiflik oranı (FNR) bildirerek (6,7) genel olarak kabul edilen (keyfi olarak seçilse de) %10'luk sınırı aşmıştır. FNR'nin %10'un üzerinde olmasının klinik önemi ve onkolojik sonuçları (DFS, OS) üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, çok sayıda ulusal kılavuz bu hastalarda ALND'yi önermeye devam etmektedir (3,4). cN+ hastalarda FNR'yi azaltmanın olası yolları son yıllarda kapsamlı bir şekilde tartışılmıştır. 2016 yılında, Caudle ve ark. NACT'den önce metastatik lenf noduna bir işaret (örneğin bir klip veya bir radyoaktif işaretleyici) yerleştirmekten oluşan yeni bir cerrahi yaklaşım (TAD = hedeflenmiş aksiller diseksiyon) tanımladı. İşaretlenmiş lenf nodunun (hedef lenf nodu = TLN) ve sentinel nodun başarıyla çıkarıldığı hastalarda FNR %1,4 kadar düşük bulundu (8). Prospektif olarak kayıt edilen verilerin retrospektif analizini içeren bu veriler, TAD'nun SLNB'nin nispeten düşük başarı oranlarını iyileştirebileceği ve neoadjuvan sonrası aksiller cerrahi geçiren hastaların uzun vadeli morbiditesini azaltabileceği hipotezini desteklemektedir.

Sistemik tedavi stratejilerinin optimizasyonu, son yıllarda patolojik tam remisyon (pCR) oranlarında artışa yol açmıştır. Alt gruplarda %70'e varan pCR oranlarına ulaşılmıştır (9). Başlangıçta nodal tutulum ile teşhis edilerek neoadjuvan tedavi başlanan hastaların %50'ye varan kısmında negatif lenf nodu durumuna dönüşüm görülebilmektedir (7,10). Bu nedenle NACT sonrası negatif lenf nodlarına rağmen ALND yapılan hasta sayısı artmaktadır.



Onkolojik güvenliği sağlamak ve aşırı tedaviden (ALND, TAD, SLNB) kaçınmak amacıyla, NACT sonrası çeşitli aksiller evreleme cerrahisi türleri şu anda uluslararası olarak kullanılmaktadır. Uygun tekniğin seçimi genellikle ulusal paneller / dernekler ve cerrahlar tarafından yayınlanan önerilere bağlıdır.

Amerikan Ulusal Kanser Veri tabanından 12.965 kadının analizinde, bu durumda tek başına SLNB yapılan hastaların yüzdesinin 2012 ile 2015 arasında %22,8'den %42,2'ye yükseldiği görülmüştür. Aynı zamanda, önceki geniş çalışmalarda tespit edilebilir sentinel nod sayısı ikiyi geçmezken, çıkarılan nod sayısı da artmıştır (vakaların %63,8'inde >2 nod) (11). Bu veriler, bu hasta alt grubunda standardizasyon eksikliğini göstermektedir. Cerrahi yaklaşım büyük ölçüde cerrahın kişisel tercihlerine bağlıdır. TAD'ın klinik rutinde kullanımı artmasına rağmen, prospektif çalışmalardan elde edilen veriler hala sınırlıdır. Hartman ve ark. 30 hastayı içeren prospektif tek merkezli fizibilite çalışmasında TLN'nun tespit oranını değerlendirdi (12). TLN, 30 hastanın 25'inde (%83,3) ultrasonda tespit edilebildi. 30 kadından 9'unda (%30) klipsin çıkarılması radyografide doğrulanamadı. Yazarlar, NACT sonrası klipslenmiş nodun düşük vizibilite ve tanımlanma oranı nedeniyle TLN'nin klip ile işaretlemesinin klinik rutin için uygun bir teknik olmadığı sonucuna varmışlardır. Siso ve ark. klip işaretlemesi yapılan 46 hastanın TLN biyopsilerini incelemiştir (13). 46 hastanın 2'sinde (%4,3) klips ameliyat öncesi tespit edilememiştir. 46 hastadan 44'ünde TLN ultrasonda tespit edilerek çıkarılmıştır. Yanlış negatiflik oranı %4,1 olarak bulunmuştur. Bu konuda bazı validasyon çalışmaları devam etmektedir. Aşağıdaki çalışmalar, TAD'nin tekrarlanabilirliğini ve farklı işaretleme tekniklerinin (karbonik boya, klips, radyoaktif işaret) uygulanabilirliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır (14):

<b>Çalışma</b>	<b>Ülke</b>	<b>İşaretleme Tekniği</b>
RISAS (NCT 02800317)	Hollanda	Radyoaktif tohum
SENTA (NCT 03012307)	Almanya	Klip
TATTOO (DRKS 00013169)	Almanya/İsveç	Karbonik boya

Halihazırda kullanılan aksiller evreleme teknikleriyle ilgili birkaç konu henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Net olmayan kanıtlara dayanarak, cN + → ycN0 hastaları için kılavuz önerileri büyük ölçüde farklılık göstermektedir. Güncel ESMO rehberi, (1) SLNB'nin seçilmiş vakalarda gerçekleştirilebileceğini ve negatif olması durumunda daha fazla aksiller cerrahinin önlenilebileceğini ve (2) SLNB'nin FNR'sinin biyopsi yapılan pozitif nodun (ları) işaretlenerek çıkarılmasının konfirme edilmesi ile iyileştirilebileceğini belirtmektedir. Almanya'da, S3 kılavuzu (son sürüm: 2019), başlangıçta nodal tutulumu olan hastalarda ALND'yi önermektedir. Buna karşılık, Alman Jinekolojik Onkoloji Çalışma Grubu (AGO) önerilerini 2019'da değiştirerek ve bu hasta alt grubu için TAD'yi tercih edilen teknik olarak onaylamıştır. Bazı Avrupa ülkelerinde (İsveç, Norveç, Finlandiya) ALND bu hastalar için standart uygulama olarak kabul edilmeye devam etmektedir. İtalya gibi diğerlerinde ise çoğu hastaya, hedef lenf nodu işaretlenmeden ve çıkarmadan sadece SLNB yapılmaktadır. Mevcut NCCN kılavuzlarında, TAD isteğe bağlı bir teknik olarak kabul edilmektedir. Fizibilite, güvenlik, morbidite ve cerrahi efor ile ilgili farklı teknikleri karşılaştıran prospektif bir analize acilen ihtiyaç vardır. Yüksek oranda karmaşık ve diskordan öneriler nedeniyle, farklı teknikleri karşılaştıran randomize bir araştırma pek uygulanabilir olmayıp makul bir zaman diliminde şu anda cevapsız olan konuları netleştirmesi mümkün görünmemektedir. Farklı ulusal ve kurumsal standartlar arası tutarsızlıklar ve bu konuda yeterli kanıt olmaması gerçeğine dayanarak, EUBREAST çalışma grubu ([www.eubreast.com](http://www.eubreast.com)), NACT sonrası aksilla evrelemesine ilişkin verileri karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçlayan uluslararası bir proje olarak ileriye dönük bir kohort kayıt çalışması başlatmaya karar verdi.

## Çalışma Dizaynı

Avrupa prospektif kohort kayıt çalışması

## Çalışma Hedefleri

Çalışmanın birinci amaçları:

- Farklı aksiller evreleme teknikleri (ALND, TAD, SLNB, TLNB) ile tedavi edilen cN + → ycN0 hastalarında 5 yıllık invaziv hastalıksız sağkalımın (iDFS) değerlendirilmesi
- Farklı aksiller evreleme teknikleri (ALND, TAD, SLNB, TLNB) ile tedavi edilen cN + → ycN0 hastalarında 3 yıllık aksiller rekürens oranının değerlendirilmesi
- Farklı aksiller evreleme teknikleriyle tedavi edilen hastalarda yaşam kalitesi ve kol morbiditesinin değerlendirilmesi

### Çalışmanın ikincil amaçları:

- Aşağıdakilere ilişkin farklı aksiller evreleme tekniklerinin uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi
  - SLNB tespit oranı
  - TLN tespit oranı
  - SLN + TLN tespit oranı
- Farklı aksiller evreleme teknikleri kullanılarak nodal evrelemenin başarı oranının değerlendirilmesi
- Farklı aksiller evreleme teknikleri kullanılarak çıkarılan lenf nodu sayısının ve bunların kol morbiditesi ve yaşam kalitesi gibi komplikasyonlar ile korelasyonunun değerlendirilmesi
- Ameliyat süresinin cerrahi kaynaklar için bir yandaş parametre olarak değerlendirilmesi
- Kullanılan tekniğe göre pozitif nodlu hasta oranının değerlendirilmesi (FNR için bir yandaş parametre olarak)
- TLN'nin başarılı tespiti ile ilişkili faktörlerin (markalama tekniği) değerlendirilmesi
- Merkezlerin deneyimlerinin TAD başarı oranlarına etkisinin değerlendirilmesi
- Farklı Avrupa ülkelerinde cerrahi bakım standartlarının değerlendirilmesi
- NAKT sonrası ypN+ durumunda tedavi kararlarının değerlendirilmesi (ALND'ye karşı radyasyon terapisi)
- ALND veya radyasyon tedavisi veya her ikisini birden alan ypN+ durumu olan hastalarda iDFS'nin değerlendirilmesi
- Hayat kalitesinin azalmasına ve kol morbiditesinin öznel semptomlarına katkıda bulunan faktörlerin analizi, örn. temel yaşam kalitesi ve uyum duygusu, koltuk altı cerrahisinin kapsamı ve alınan diğer yerel ve sistemik tedaviler
- Farklı aksiller evreleme teknikleri için gerekli ekonomik kaynakların değerlendirilmesi (malzeme maliyetleri, operasyon süresi vb.)

## **Dahil edilme ve dışlanma kriterleri**

### Dahil edilme kriterleri

- İmzalanmış hasta bilgilendirme formu
- Primer invaziv meme kanseri (kor biyopsi ile konfirme)
- cN+ (kor biyopsi, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konfirme veya görüntülemeye yüksek şüpheli aksiller nod(lar) varlığı)
- Aksiller lenf nod(larına) minimal invaziv biyopsi uygulanması ve negatif veya yetersiz sonuç durumunda görüntüleme ve patoloji korelasyonu sonrası yapılan klasifikasyonda hastalar kN+ ise dahil edilebilir.
- cT1-cT4
- Neoadjuvan sistemik tedavi planlanmış hastalar
- Kadın / erkek hasta  $\geq 18$  yaş

### Dışlanma kriterleri

- Uzak metastaz
- Rekürren meme kanseri
- İnflammatuar meme kanseri
- Ekstramammary meme kanseri
- Bilateral meme kanseri
- Özgeçmişte invaziv meme kanseri, DCIS veya diğer invaziv kanser hikayesi
- Konfirme veya şüpheli supraklaviküler lenf nodu metastazı
- Konfirme veya şüpheli parasternal lenf nodu metastazı
- NAKT öncesi aksiller cerrahi (örn. SLNB veya nodal örnekleme)
- Gebelik
- 4 siklüstan daha az NAKT uygulanması
- Cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalar

## **Kayıt ve tedavi**

Histolojik olarak doğrulanmış invaziv meme kanseri ve ultrason ve / veya klinik muayenede şüpheli ipsilateral aksiller lenf nodları olan tüm hastalar, AXSANA çalışmasına olası katılım konusunda bilgilendirilmelidir. Dahil etme ve dışlanma kriterleri araştırmacı tarafından doğrulanır ve hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınır. Şüpheli nodun preterapötik değerlendirmesi, kor biyopsisi veya ince iğne aspirasyonu kullanılarak gerçekleştirilir. Cerrahi tedavi patolojik değerlendirme ve postoperatif lokorejyonel ve sistemik tedavi kurumsal ve ulusal standartlara göre yapılmalıdır. AXSANA çalışmasının girişimsel olmayan bir araştırmada olduğundan, çalışma sahaları herhangi bir zaman noktasında kendi kurumsal protokollerinden sapmazlar. Aksiller doku SLN, TLN veya SLN olmayan olarak açıkça

tanımlanmalıdır. SLN ve TLN'nin aynı nod olması durumunda, bu belgelenmelidir. Hasta takibi ameliyattan sonraki ilk 5 yıl boyunca yıllık olarak yapılır. Kol morbiditesi ve hayat kalitesi takibi başlangıçta ve 1, 3 ve 5 yıl sonra yapılır.

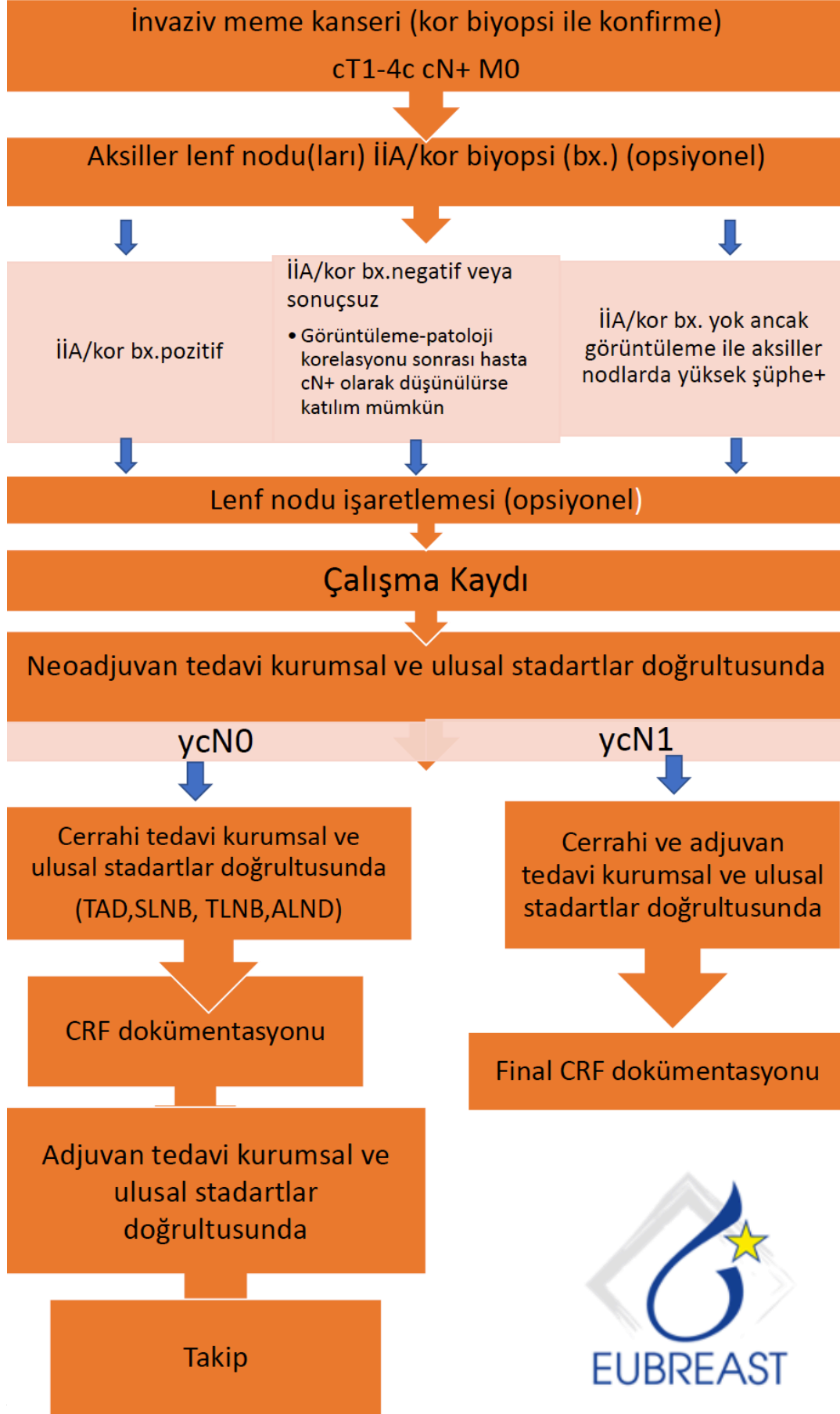
## Hayat kalitesinin değerlendirilmesi

Hayat kalitesi, CRF'ye dahil edilen standartlaştırılmış formlar kullanılarak değerlendirilecektir.

- EORTC QLQ-C 30
- EORTC QLQ BR 23
- Lenf ICF
- Koherans duygusu (SoC)
- Beden eğitimi ve sigara ile ilgili üç soru



# AXANA Çalışma Şeması





## **Veri yönetimi ve analizi**

Veri yönetimi ve analizi, EUBREAST çalışma grubu ve bağılı kuruluşlar tarafından yürütölmektedir. Dahil etme kriterlerini karşılayan tüm hastalar, çalışma merkezinde kalan hasta tanımlama listesine kaydedilmelidir. Daha ileri analiz için, takma ad ile psödonimize edilen veriler çalışma merkezi tarafından CRF'ye doldurulur ve elektronik veritabanına dahil edilmek üzere Almanya Klinikum Esslingen'e iletilir ya da doğrudan çalışma merkezi tarafından eCRF aracılığıyla kayıt edilir. Veriler önceden tanımlanmış çalışma amaçlarının değerlendirilmesi için yetersizse, merkezden bu psödonimize hastalar ile ilgili daha fazla cerrahi ve patolojik ayrıntı vermesi istenecektir.

## **İstatistiksel Hususlar**

Analiz tanımlayıcı istatistikler kullanılarak yapılacaktır.

## **Finansman**

Çalışma AGO-B (Alman Jinekolojik Onkoloji Çalışma Grubu), AWOgyn (Alman Onkolojik-Jinekolojide Rekonstrüktif Cerrahi Çalışma Grubu) ve Claudia von Schilling Meme Kanseri Araştırma Vakfı'ndan bir hibe tarafından desteklenecektir. Daha fazla hibe için başvurular yapılabilir.

## **Hedeflenen Sayı**

3000

## **Çalışma süresi**

10 yıl (5 yıl hasta kaydı ve 5 yıl takip süresi)

## Değişiklikler

<p>Değişiklik 1 (26.10.2020)</p>	<p>Dahil edilme kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• “kN+ (kor biyopsi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konfirme)” “kN+ (kor biyopsi, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konfirme veya görüntüleme yüksek şüpheli aksiller nod(lar) varlığı)” şeklinde değiştirildi.</li><li>• Eklendi “Aksiller lenf nod(larına) minimal invaziv biyopsi uygulanması ve negatif veya yetersiz sonuç durumunda görüntüleme ve patoloji korelasyonu sonrası yapılan klasifikasyonda hastalar kN+ ise dahil edilebilir.”</li><li>• “cT1-3” ifadesi “cT1-cT4” olarak değiştirildi.</li></ul> <p>Aşağıdaki dışlanma kriterleri eklendi.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bilateral meme kanseri</li><li>• Özgeçmişte invaziv meme kanseri, DCIS veya diğer invaziv kanser hikayesi</li><li>• Konfirme veya şüpheli supraklaviküler lenf nodu metastazı</li><li>• Konfirme veya şüpheli parasternal lenf nodu metastazı</li><li>• NAKT öncesi aksiller cerrahi (örn. SLNB veya nodal örnekleme)</li></ul> <p>Hayat kalitesinin değerlendirilmesi için “Beden eğitimi ve sigara ile ilgili üç soru” eklendi.</p> <p>AXSANA Akış şeması yeni dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre değiştirildi.</p> <p>Finansmana “Daha fazla hibe için başvurular yapılabilir.” eklendi.</p> <p>Hedef sayı eklendi</p> <p>Çalışma süresi eklendi</p>
--------------------------------------	---

## Referanslar

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-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