

AXSANA (Chirurgia Ascellare dopo Trattamento Neoadiuvante)

EUBREAST 3

Studio di coorte multicentrico prospettico per valutare diversi metodi chirurgici di stadiazione ascellare (biopsia del linfonodo sentinella, dissezione ascellare selettiva, dissezione ascellare) nelle pazienti con linfonodi ascellari clinicamente positivi trattate con chemioterapia neoadiuvante.

Protocollo di studio versione 5.0.8 del 13.3.2021

Clinical Trials.gov NCT 04373655

15 pagine

INDICE	pagina
Parte amministrativa dello studio	3
Glossario e abbreviazioni	7
Introduzione/razionale	8
Disegno dello Studio	10
Obiettivi dello studio	10
Criteri di inclusione ed esclusione	10
Registrazione e trattamento	11
Valutazione della qualità di vita	12
Diagramma di flusso dello studio	12
Management dei dati e analisi	12
Considerazioni statistiche	13
Fondi	13
Reclutamento previsto	13
Durata dello studio	13
Emendamenti	13
Riferimenti bibliografici	14

Parte amministrativa dello studio

Il Comitato Direttivo Internazionale (International Steering Committee) è composto dai membri del Board Direttivo Internazionale, Comitato Organizzatore e dai Capi di tutti i Comitati direttivi nazionali.

BOARD DIRETTIVO INTERNAZIONALE

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

COMITATO ORGANIZZATORE

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

CAPI DEI COMITATI DIRETTIVI NAZIONALI (in ordine alfabetico)

Albania	Prof. As. Helidon Nina Oncology Hospital University Hospital Center "Nene Tereza" Tirania Albania
Austria	Univ.-Prof. Dr. Florentia Peintinger Medical University of Graz Neue Stiftingtalstraße 6 8010 Graz Austria
Azerbaijan	Ass. Prof. Hagigat Valiyeva Qanimat Azerbaijan Medical University Oncology Department Azerbaijan
Czech Republic	Lukas Dostalek, MD Gynecologic Oncology Center Department of Obstetrics and Gynecology First Faculty of Medicine Charles University General University Hospital Prague Czech Republic
Finland	Dr. Laura Niinikoski Breast Surgery Unit Comprehensive Cancer Center Helsinki University Hospital University of Helsinki Finland
France	Prof. Jean-Marc Classe Institut de cancerologie de l'Ouest Nantes Department of surgical oncology Bd. Jacques Monod – 44805 Saint Herblain France
Germany	Priv.-Doz. 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
India	Dr. Geeta Kadayaprath, MS FRCS Breast Surgical Oncology and Oncoplastic Surgery Max Institute of Cancer Care

	Max Healthcare Delhi India
Italy	Dott. Oreste Gentilini San Raffaele Hospital Milan Via Olgettina Milano, 60 20132 Milano MI Italy
Norway	Dr. Ellen Schlichting, M.D. Ph.D. Department for Breast and Endocrine Surgery Oslo University Hospital Oslo Norway
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
Romania	Dr. Eduard-Alexandru Bonci Prof. Dr. Ion Chiricuta Institute of Oncology 34-36 Republicii street 400015 Cluj-Napoca Romania
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. Marquesado de Santa Marta 1 28027 Madrid 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
Turkey	Prof. Dr. Guldeniz Karadeniz Cakmak Zonguldak BEUN The School of Medicine General Surgery Department Breast and Endocrine Unit Kozlu/Zonguldak 67600 Turkey

COMITATO SU QUALITA' DI VITA E MORBILITA' DELL'ARTO SUPERIORE

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

Analisi statistica degli outcomes oncologici

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
Germany

Management dei dati

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

GLOSSARIO E ABBREVIAZIONI

ACOSOG American College of Surgeons Oncology Group

AGO German Working Group Gynecological Oncology (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie)

ALND axillary lymph node dissection (linfadenectomia ascellare)

cN0 initial clinical node status negative (status linfonodale ascellare clinicamente negativo alla diagnosi)

cN+ initial clinical node status positive (status linfonodale ascellare clinicamente positivo alla diagnosi)

CRF Case Report Form

DFS disease-free survival (sopravvivenza libera da malattia)

FNR false-negative rate (tasso di falsi negative)

iDFS invasive disease-free survival (sopravvivenza libera da malattia invasiva)

NCCN National Comprehensive Cancer Network

NACT neoadjuvant chemotherapy (chemioterapia neoadiuvante)

OS overall survival (sopravvivenza generale)

pCR pathological complete remission (remissione patologica completa)

pN0 pathological node status negative (status linfonodale negativo all'esame anatomopatologico)

pN+ pathological node status positive (status linfonodale positivo all'esame anatomopatologico)

post-NACT status after neoadjuvant chemotherapy (stato dopo chemioterapia neoadiuvante)

SLN sentinel lymph node (linfonodo sentinella)

SLNB sentinel lymph node biopsy (biopsia del linfonodo sentinella)

TLN target lymph node = suspicious lymph node that has been marked (linfonodo "target" cioè linfonodo sospetto che è stato marcato)

TLNB target lymph node biopsy = targeted removal of the marked target node (biopsia del linfonodo target cioè rimozione del linfonodo target marcato)

TAD targeted axillary dissection = TLNB + SLNB (dissezione ascellare selettiva cioè TLNB+SLNB)

ycN0 clinical node status after neoadjuvant chemotherapy negative (status linfonodale ascellare clinicamente negativo dopo chemioterapia neoadiuvante)

ycN+ clinical node status after neoadjuvant chemotherapy positive (status linfonodale ascellare clinicamente positivo dopo chemioterapia neoadiuvante)

ypN+ pathological node status after neoadjuvant chemotherapy negative (status linfonodale ascellare negativo all'esame anatomopatologico dopo chemioterapia neoadiuvante)

ypN0 pathological node status after neoadjuvant chemotherapy positive (status linfonodale ascellare positivo all'esame anatomopatologico dopo chemioterapia neoadiuvante)

INTRODUZIONE/RAZIONALE

Per molti decenni, la linfadenectomia ascellare (ALND) è stata considerata lo standard di cura nei pazienti con tumore della mammella (BC). Tale procedura era finalizzata ad accertare lo status pN (diagnostica/stadiativa) per guidare le decisioni sulla terapia adiuvante e assicurare un adeguato controllo locoregionale (terapeutica). Comunque, la ALND è associata a un'alta morbilità e può condurre a una qualità di vita peggiore nelle pazienti con BC (1).

Nelle donne che si sottopongono a chirurgia in prima istanza, la ALND come strumento di stadiazione è stato sostituito dalla meno invasiva biopsia del linfonodo sentinella (SLNB). Nelle donne che si sottopongono a chirurgia in prima istanza, la ALND come strumento di staging è stato sostituito dalla meno invasiva biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) senza compromettere la sopravvivenza in generale (OS) e libera da malattia (DFS). Da allora, il beneficio terapeutico della ALND nelle pazienti con metastasi clinicamente occulte nel linfonodo sentinella è stato messo in discussione allo stesso modo. In accordo con le linee guida attuali nazionali e internazionali (ad esempio ESMO, NCCN, linee guida German S3 e raccomandazioni AGO) la ALND di completamento può essere omessa in sicurezza in pazienti selezionati con 1-2 linfonodi sentinella positivi (2,3,4,5).

La fattibilità e la sicurezza della SLNB dopo chemioterapia neoadiuvante (NACT) è stata discussa in maniera controversa, in particolare per quanto concerne le pazienti che inizialmente si presentavano con linfonodi positivi (cN+) e poi diventavano ycN0 dopo NACT. In queste pazienti, due ampi studi prospettici multicentrici hanno riportato un tasso di falsi negativi (FNR) del 12 e 14%, rispettivamente (6,7), superando così il cut-off generalmente accettato (sebbene scelto arbitrariamente) del 10%. La rilevanza clinica di un FNR>10% e il suo impatto sugli endpoint oncologici (DFS, OS) resta poco chiaro. Per questo motivo, numerose linee guida nazionali raccomandano ancora la ALND in queste pazienti (3,4).

Possibili strategie per ridurre ulteriormente il FNR nelle pazienti cN+ sono state estesamente discusse recentemente. Nel 2016, Caudle et al. hanno riportato un approccio chirurgico innovativo (TAD= targeted axillary dissection ovvero dissezione ascellare selettiva) che consiste nell'inserire un marker (ad esempio una clip o un tracciante radioattivo) nel linfonodo metastatico prima della NACT. Nelle pazienti in cui il linfonodo marcato (target lymph node= TLN) e il linfonodo sentinella erano stati rimossi con successo, il FNR era dell'1.4% (8). Questi dati analizzati retrospettivamente da un registro prospettico supportano l'ipotesi che la TAD possa migliorare il tasso di successo relativamente basso della SLNB e ridurre la morbilità a lungo termine delle pazienti che si sottopongono a chirurgia ascellare nel setting neoadiuvante.

L'ottimizzazione delle strategie di trattamento sistemico ha condotto a un aumento nel tasso di remissione patologica completa (pCR) negli ultimi anni. Tassi di pCR fino al 70% sono stati raggiunti in alcuni sottogruppi (9). Nelle donne che inizialmente presentavano un coinvolgimento linfonodale e che si sono sottoposte a terapie neoadiuvanti la conversione a uno status linfonodale negativo può essere osservata fino al 50% dei casi (7,10). Quindi, il numero di pazienti che si sottopongono a ALND nonostante i linfonodi negativi dopo NACT sta aumentando.

Varie forme di chirurgia ascellare di staging dopo NACT sono attualmente in uso a livello internazionale con l'obiettivo di assicurare sicurezza oncologica ed evitare un over-trattamento (ALND, TAD, SLNB). La scelta della tecnica appropriata generalmente dipende dalle raccomandazioni indicate da panels/associazioni nazionali e chirurghi.

Secondo un'analisi di 12,965 donne dall'U.S. American National Cancer Database, la percentuale di pazienti che si sottopongono solo a SLNB in questo setting è aumentata tra il 2012 e il 2015 dal 22.8% al 42.2%. Allo stesso tempo il numero di linfonodi rimossi è aumentato allo stesso modo (>2 linfonodi nel 63.8% dei casi), sebbene il numero dei linfonodi sentinella identificabili negli ampi studi precedenti non superava due (11). Questi dati mostrano una mancanza di standardizzazione in questo sottogruppo di pazienti. L'approccio chirurgico dipende per la maggior parte dalle preferenze personali del chirurgo.

Sebbene l'uso della TAD nella routine clinica stia aumentando, i dati da studi prospettici sono ancora limitati.

Hartmann et al. hanno valutato il tasso di identificazione del TLN in uno studio di fattibilità prospettico in un singolo centro che includeva 30 pazienti (12). Il TLN poteva essere identificato all'ecografia in 25 su 30 pazienti (83.3%). In 9 su 30 (30%) pazienti non è stato possibile confermare la rimozione della clip alla radiografia. Gli autori hanno concluso che marcare il TLN con una clip non è una procedura adatta per la routine clinica a causa della scarsa visibilità e il basso tasso di identificazione del linfonodo con clip dopo la NACT.

Siso et al. hanno esaminato 46 pazienti che sono state sottoposte a marcatura con clip del TLN biopsiato (13). In 2 su 46 (4.3%) pazienti non è stato possibile identificare preoperatoriamente la clip. In 44 su 46 pazienti il TLN è stato individuato all'ecografia e rimosso. Il FNR è stato del 4.1%.

Diversi studi per validare questa metodica sono ancora in corso. I seguenti studi mirano a valutare la riproducibilità della TAD e la fattibilità di diverse tecniche di marcatura (inchiostro al carbone, clip, seme radioattivo) (14):

STUDIO	NAZIONE	TECNICA DI MARCATURA
RISAS (NCT 02800317)	Paesi Bassi	Seme radioattivo
SENTA (NCT 03012307)	Germania	Clip
TATTOO (DRKS 00013169)	Germania /Svezia	Inchiostro al carbone
GANEA 3 (NCT 01221688)	Francia	Clip

Restano ancora da chiarire diverse questioni riguardanti le tecniche di stadiazione ascellare correntemente usate. Sulla base di evidenze poco chiare, le linee guida per le pazienti cN+→ycNO differiscono fortemente.

Le linee guida ESMO attuali sanciscono che (1) la SLNB può essere effettuata in casi selezionati, e, se negativa, deve essere evitata ulteriore chirurgia ascellare e (2) il FNR della SLNB da sola può essere migliorato marcando i linfonodi positivi biopsiati per verificarne la rimozione. In Germania, le linee guida S3 (ultima versione:2019) e raccomandano la ALND nelle pazienti con coinvolgimento linfonodale iniziale. In contrasto, il German Working Group Gynecological Oncology (AGO) ha cambiato le raccomandazioni nel 2019 e ha approvato la TAD come tecnica di scelta per questo sottogruppo di pazienti. In diversi paesi europei (Svezia, Norvegia, Finlandia) la ALND è ancora considerata lo standard di cura per questi pazienti. In altri, come ad esempio l'Italia, nella maggior parte dei pazienti viene eseguita la SLNB da sola senza marcare e rimuovere il TLN. Nelle linee guida attuali NCCN la TAD è considerata una tecnica opzionale. Un'analisi prospettica che paragoni differenti tecniche circa la fattibilità, la sicurezza, la morbilità e l'impegno chirurgico è assolutamente necessaria. A causa della complessità e delle raccomandazioni discordanti, uno studio randomizzato che confronti diverse tecniche è difficilmente fattibile e quindi non chiarirebbe le questioni attualmente aperte in un lasso di tempo ragionevole.

Sulla base della mancanza di evidenze sufficienti e delle discrepanze tra diversi standards nazionali e istituzionali, il gruppo di studio EUBREAST (www.eubreast.com) ha deciso di iniziare uno studio di coorte prospettico come un progetto internazionale che ambisce a valutare in maniera comparativa i dati sullo staging ascellare dopo NACT.

Disegno dello studio

Studio di coorte prospettico europeo.

Obiettivi dello studio

Obiettivi primari dello studio:

- Valutazione della sopravvivenza libera da malattia invasiva a 5 anni (iDFS) nelle pazienti cN+ → ycN0 trattate con diverse tecniche di staging ascellare (ALND, TAD, SLNB, TLNB)
- Valutazione del tasso di recidiva ascellare a 3 anni nelle pazienti cN+ → ycN0 trattate con diverse tecniche di staging ascellare (ALND, TAD, SLNB, TLNB)
- Valutazione della qualità di vita e della morbidità del braccio nelle pazienti trattate con diverse tecniche di staging ascellare.

Obiettivi secondari dello studio:

- Valutazione della fattibilità di diverse tecniche di staging ascellare per quanto concerne:
 - Tasso di identificazione del SLN
 - Tasso di identificazione del TLN
 - Tasso di identificazione di SLN+TLN
- Valutazione del tasso di successo dello staging linfonodale utilizzando diverse tecniche di stadiazione
- Valutazione del numero di linfonodi rimossi utilizzando diverse tecniche di staging ascellare e la loro correlazione con complicanze, morbidità dell'arto superiore e qualità di vita.
- Valutazione dei tempi operatori come parametro surrogato per le risorse chirurgiche
- Valutazione del tasso di pazienti con linfonodi positivi secondo la tecnica utilizzata (come parametro surrogato per il FNR)
- Valutazione di fattori (tecnica di marcatura) associati con l'identificazione di successo del TLN
- Valutazione dell'impatto dell'esperienza del singolo centro nel tasso di successo della TAD
- Valutazione degli standard chirurgici di cura in diversi paesi europei
- Valutazione delle decisioni di trattamento nel caso di status ypN+ dopo NACT (ALND vs radioterapia)
- Valutazione della iDFS nei pazienti con ypN+ status che vengono sottoposti a ALND o radioterapia o entrambe
- Analisi dei fattori che contribuiscono a una ridotta qualità di vita e a sintomi soggettivi della morbidità dell'arto superiore, per esempio qualità di vita e senso di coerenza alla baseline, estensione della chirurgia ascellare, e altre terapie locoregionali e sistemiche ricevute
- Valutazione delle risorse economiche richieste per le diverse tecniche di stadiazione ascellare (costi di materiale, tempi operatori etc..).

Criteria di inclusione ed esclusione

Criteria di inclusione:

- Consenso informato firmato

- Prima diagnosi di tumore della mammella (confermata da agobiopsia)
- cN+ (confermato da agobiopsia/agoaspirato oppure presenza di linfonodo/i fortemente sospetto/i all' diagnostica per immagini)
- In caso di biopsia mini-invasiva del/dei linfonodo/i ascellari eseguita e con esito negativo o inconclusivo, i pazienti potrebbero essere inclusi se classificati alla fine come cN+ dopo opportuna correlazione di diagnostica per immagini-esito istologico
- cT1-cT4c
- Pazienti programmati per terapia sistemica neoadiuvante
- Uomini/donne ≥ 18 anni

Criteri di esclusione:

- Metastasi a distanza
- Tumore recidivo della mammella
- Tumore infiammatorio della mammella
- Tumore della mammella extramammario
- Tumore della mammella bilaterale
- Storia di tumore della mammella invasivo, DCIS o qualsiasi altro tumore invasivo
- Metastasi dei linfonodi sovraclaveari confermate o sospette
- Metastasi dei linfonodi parasternali confermate o sospette
- Chirurgia ascellare prima della NACT (per esempio SLNB o sampling /campionamento linfonodale)
- Gravidanza
- Meno di 4 cicli di NACT eseguiti
- Pazienti non candidabili a trattamento chirurgico

Registrazione e terapia

Tutti i pazienti con tumore della mammella invasivo confermato istologicamente e linfonodi ascellari ipsilaterali sospetti all'ecografia e/o all'esame clinico dovrebbero essere informati circa la possibilità di partecipare allo studio AXSANA. I criteri di inclusione e esclusione sono verificati dall'investigatore e il consenso informato scritto è ottenuto dal paziente. La valutazione pre-terapia del linfonodo sospetto è ottenuta con agobiopsia o agoaspirato.

Il trattamento chirurgico, l'esame anatomopatologico e la terapia locoregionale e sistemica postoperatorie dovrebbero essere condotte secondo gli standard istituzionali e nazionali. Poiché lo studio AXSANA è uno studio non-interventistico, le sedi dello studio non cambieranno in alcun modo il loro protocollo di trattamento in ogni momento.

Il tessuto prelevato dall'ascella dovrà essere identificato chiaramente come SLN, TLN, oppure non-SLN. Nel caso in cui il SLN e il TLN sono lo stesso linfonodo, questo dovrebbe essere documentato.

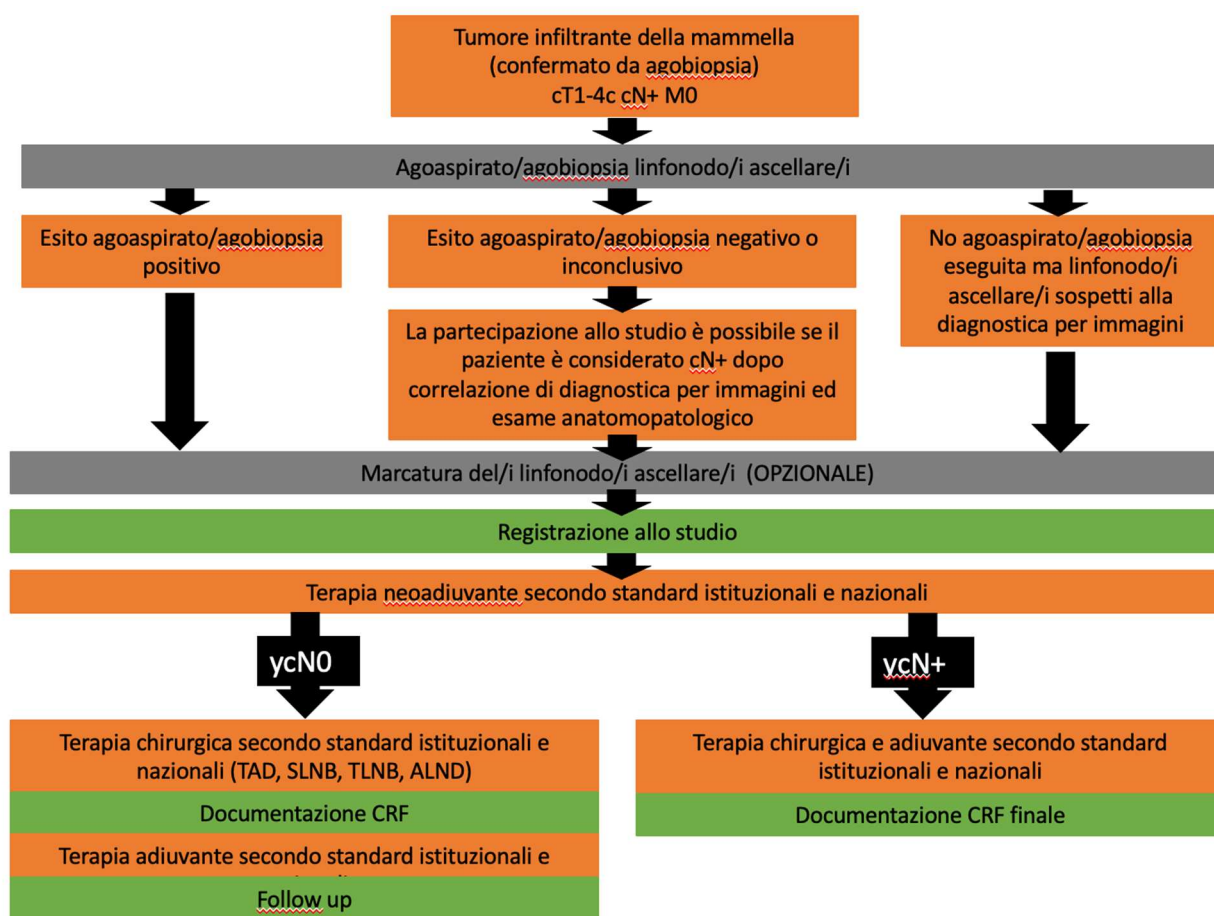
Il follow up dello status dei pazienti è condotto annualmente durante i primi 5 anni dopo la chirurgia. Il follow up sulla morbilità dell'arto superiore e sulla qualità di vita è condotto alla baseline (ad esempio tra 4 settimane prima della chirurgia e il giorno della chirurgia) e dopo 1,3 e 5 anni.

Valutazione della qualità di vita

La qualità di vita deve essere valutata usando dei questionari standard che sono inclusi nel CRF:

- EORTC QLQ-C 30
- EORTC QLQ BR 23
- Lymph ICF
- Sense of coherence (SoC)- Senso di coerenza
- Tre domande sulla attività di training e fumo

DIAGRAMMA DI FLUSSO DELLO STUDIO AXSANA



Management dei dati e analisi

Il management e l'analisi dei dati sono condotti dal gruppo di studio EUBREAST e dai suoi affiliati. Tutti i pazienti che rispettano i criteri di inclusione dovrebbero essere registrati nella lista di identificazione dello studio che resta al centro che partecipa allo studio. Per analisi ulteriori i dati pseudoanonimizzati sono o inseriti nel CRF dal centro che partecipa allo studio e inoltrati alla Klinikum Esslingen, in Germania per l'inclusione nel database elettronico o trasmessi direttamente dal centro via eCRF. Se i dati fossero insufficienti per la valutazione degli obiettivi di studio previsti, sarà richiesto al centro di fornire ulteriori dettagli chirurgici e patologici pseudoanonimizzati.

Considerazioni statistiche

L'analisi sarà condotta usando la statistica descrittiva.

Fondi di ricerca

Lo studio sarà supportato da AGO-B (gruppo di studio del German Working Group Gynecological Oncology), AWOgyn (il German Working Group for Reconstructive Surgery in Oncology-Gynecology) e da un grant della Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research. Si potrebbe applicare per ulteriori bandi.

Reclutamento previsto

3000 pazienti.

Durata dello studio

10 anni (5 anni di reclutamento e 5 anni di follow up)

Emendamenti

Emendamento 1 (26.10.2020)	<p>Criteria di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none">• “cN+ confermato da core biopsi o agoaspirato” è stato modificato in “cN+ (confermato da agobiopsia/agoaspirato oppure presenza di linfonodo/i fortemente sospetto/i all’diagnostica per immagini)”• Aggiunto: “In caso di biopsia mini-invasiva del/dei linfonodo/i ascellari eseguita e con esito negativo o inconclusivo, i pazienti potrebbero essere inclusi se classificati alla fine come cN+ dopo opportuna correlazione di diagnostica per immagini-esito istologico”• “cT1-3” modificato in “cT1-cT4c” <p>Sono stati aggiunti i seguenti criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tumore della mammella bilaterale• Storia di tumore della mammella invasivo, DCIS o qualsiasi altro tumore invasivo• Metastasi dei linfonodi sovraclaveari confermate o sospette• Metastasi dei linfonodi parasternali confermate o sospette• Chirurgia ascellare prima della NACT (per esempio SLNB o sampling /campionamento linfonodale
----------------------------	---

	<p>Valutazione della qualità di vita: “Tre domande sulla attività di training e fumo”</p> <p>La flowchart AXSANA è cambiata secondo i nuovi criteri di inclusione ed esclusione.</p> <p>Funding: è stato aggiunto “Si potrebbe applicare per ulteriori bandi”</p> <p>Aggiunto il reclutamento previsto.</p> <p>Aggiunta la durata dello studio</p>
--	--

Bibliografia

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: 032-0450L, <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