



# **AXSANA**

**(AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment)**

**-EUBREAST 3-**

Un studiu prospectiv multicentric de cohortă pentru evaluarea metodelor chirurgicale de stadializare axilară (biopsie ganglionară limfatică prin tehnica ganglionului santinelă, limfadenectomie axilară selectivă/țintită, limfadenectomie axilară) la pacienții diagnosticați cu cancer mamar și ganglioni limfatici axilari pozitivi apoi tratați cu chimioterapie neoadjuvantă

## **Protocolul studiului**

Clinical Trials.gov  
NCT 04373655

Versiunea 5.0.7  
19.02.2021  
17 pagini

## Cuprins

Coordonatorii studiului	3
Glosar și abrevieri	7
Introducere	8
Tip studiu (design)	10
Obiective studiu	10
Criterii de includere și excludere	11
Înregistrare și tratament	12
Evaluarea calității vieții	12
Organigramă studiu	13
Managementul și analiza datelor	14
Considerații statistice	14
Finanțare	14
Obiectivul privind numărul de pacienți incluși în studiu	14
Durata studiului	14
Amendamente	15
Referințe	16

## Comitetul Internațional de Coordonare

**Comitetul Internațional de Coordonare este compus din membrii Comitetului Director Internațional, ai Comitetului Organizatoric și coordonatorii tuturor Comitetelor Naționale de Coordonare.**

## Comitetul Director Internațional

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 Cario 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

## Comitetul Organizatoric

Prof. Dr. med. Thorsten Kühn	Klinikum Esslingen GmbH Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Department of Obstetrics and Gynecology Hirschlandstr. 97 73730 Esslingen, Germany Klinikum Esslingen GmbH Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
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

**Coordonatorii Comitetelor Naționale de Coordonare (în ordine alfabetică)**

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
Cehia	Lukas Dostalek, MD Gynecologic Oncology Center Department of Obstetrics and Gynecology First Faculty of Medicine Charles University General University Hospital Prague Czech Republic
Finlanda	Dr. Laura Niinikoski Breast Surgery Unit Comprehensive Cancer Center Helsinki University Hospital University of Helsinki Finland
Franța	Prof. Jean-Marc Classe Institut de cancerologie de l'Ouest Nantes Department of surgical oncology Bd. Jacques Monod – 44805 Saint Herblain France
Germania	PD Dr. Maggie Banys-Paluchowski Department of Gynecology Asklepios Klinik Barmbek Rübenkamp 220 22307 Hamburg Germany
Grecia	Prof. Dr. Michalis Kontos 1st Department of Surgery University of Athens, Laiko Hospital 17 Agiou Thoma Street 11527 Athens Greece

Ungaria	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
Italia	Dott. Oreste Gentilini San Raffaele Hospital Milan Via Olgettina Milano, 60 20132 Milano MI Italy
Norvegia	Dr. Ellen Schlichting, M.D. Ph.D. Department for Breast and Endocrine Surgery Oslo University Hospital Oslo, Norway
Polonia	Prof. Dr. Dawid Murawa Collegium Medicum University of Zielona Gora ul. Zyty 28, 65-046 Zielona Góra Poland
Portugalia	Dr. David Pinto Fundação Champalimaud Avenida Brasília 1400-038 Lisboa Portugal
România	Dr. Eduard-Alexandru Bonci "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Institute of Oncology 34-36 Republicii Street 400015 Cluj-Napoca Romania
Rusia	Prof. Dr. Petr Krivorotko Petrov Research Institute of Oncology Pesochny, ul. Leningradskaya, 68 197758 Saint-Petersburg, Russia
Spania	Dr. Isabel Rubio Breast Surgical Unit Clínica Universidad de Navarra Av. Marquesado de Santa Marta 1 28027 Madrid, Spain
Suedia	Ass. Prof. Jana de Boniface Karolinska Institutet and Capio St. Göran's Hospital SE-17176 Stockholm, Sweden
Elveția	Dr. Maria Luisa Gasparri Department of Gynecology and Obstetrics University of the Italian Switzerland Ente Ospedaliero Cantonale of Lugano Lugano, Switzerland
Turcia	Prof. Dr. Guldeniz Karadeniz Cakmak Zonguldak BEUN The School of Medicine General Surgery Department Breast and Endocrine Unit Kozlu/Zonguldak 67600 Turkey

## **Comitetul pentru calitatea vieții și morbiditatea asociată leziunilor brațului**

Ass. Prof. Jana de Boniface	Karolinska Institutet and Catio 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

## **Analiza statistică privind rezultatele oncologice**

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

## **Managementul datelor**

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

## Glosar și abrevieri

<b>ACOSOG</b>	American College of Surgeons Oncology Group
<b>AGO</b>	German Working Group Gynecological Oncology (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie)
<b>ALND</b>	limfadenectomie axilară
<b>cN0</b>	ganglioni limfatici negativi/nemetastazați la momentul diagnosticului
<b>cN+</b>	ganglioni limfatici pozitivi/metastazați la momentul diagnosticului
<b>CRF</b>	formular de înregistrare a cazului
<b>DFS</b>	intervalul liber de boală
<b>FNR</b>	rata de fals-negativitate
<b>iDFS</b>	intervalul liber de boală invazivă
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NACT</b>	chimioterapie neoadjuvantă
<b>OS</b>	supraviețuire globală
<b>pCR</b>	răpuns patologic complet
<b>pN0</b>	ganglioni limfatici negativi/nemetastazați confirmați prin histopatologie
<b>pN+</b>	ganglioni limfatici pozitivi/metastazați confirmați prin histopatologie
<b>post-NACT</b>	status post chimioterapie neoadjuvantă
<b>SLN</b>	ganglion santinelă
<b>SLNB</b>	biopsie ganglionară limfatică prin tehnica ganglionului santinelă
<b>TLN</b>	ganglion limfatic suspect marcat
<b>TLNB</b>	excizie ganglionară limfatică țintită (a ganglionului limfatic marcat)
<b>TAD</b>	limfadenectomie axilară selectivă/țintită = TLNB + SLNB
<b>ycN0</b>	status clinic ganglionar limfatic negativ după NACT
<b>ycN+</b>	status clinic ganglionar limfatic pozitiv după NACT
<b>ypN0</b>	status histopatologic ganglionar limfatic negativ după NACT
<b>ypN+</b>	status histopatologic ganglionar limfatic pozitiv după NACT

## Introducere

Timp de multe decenii, limfadenectomia axilară (ALND) a fost considerată standardul de tratament la pacienții cu cancer de sân (BC). Procedura vizează evaluarea statusului pN (diagnostic/stadializare) pentru a ghida tratamentul adjuvant, precum și asigurarea unui control locoregional adecvat. Cu toate acestea, ALND este asociată cu o morbiditate ridicată și, prin urmare, poate duce la reducerea calității vieții la pacienții cu BC (1).

Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale primare, ALND ca instrument de stadializare a fost înlocuită de o metodă mai puțin invazivă, biopsia ganglionară limfatică prin tehnica ganglionului sentinelă (SLNB), fără a afecta intervalul liber de boală (DFS) sau supraviețuirea globală (OS). De asemenea, beneficiul terapeutic al ALND la pacienții cu metastază ocultă clinic în ganglionul santinelă (SLN) a fost contestat. Conform ghidurilor naționale și internaționale actuale (ghidul ESMO, NCCN, ghidul german S3 și recomandările AGO) completarea cu ALND poate fi omisă la anumiți pacienți cu 1-2 ganglioni limfatici santinelă pozitivi (2,3,4,5).

Fezabilitatea și siguranța SLNB după chimioterapia neoadjuvantă (NACT) a fost și încă este intens dezbătută, în special pentru pacienții care au prezentat la momentul diagnosticului ganglioni limfatici pozitivi (cN+) și ulterior convertiți la ycN0 după NACT. La acești pacienți, două mari studii prospective multicentrice au raportat o rată de fals-negativitate (FNR) de 12% și respectiv 14% (6,7) pentru SLNB, depășind astfel limita general acceptată de 10%. Relevanța clinică a unei FNR mai mare de 10% și impactul acesteia asupra obiectivelor oncologice (DFS, OS) rămâne neclară. Din acest motiv, numeroase ghiduri naționale recomandă ALND la acești pacienți (3,4).

Diferite modalități de a reduce FNR la pacienții cu cN+ au fost intens discutate în ultimii ani. În 2016, Caudle și colab. au descris o nouă abordare chirurgicală (TAD = limfadenectomie axilară selectivă/țintită) care constă în introducerea unui marcaj (de exemplu, un clip sau un traser radioactiv) în ganglionul limfatic metastatic înainte de NACT. La pacienții la care ganglionul limfatic marcat (ganglion limfatic suspect marcat = TLN) și ganglionul santinelă au fost îndepărtați cu succes, FNR a fost de 1,4% (8). Aceste date analizate retrospectiv dintr-un registru prospectiv susțin ipoteza că TAD poate îmbunătăți rata de succes a SLNB și reduce morbiditatea pe termen lung a pacienților supuși unei intervenții chirurgicale axilare radicale după tratament neoadjuvant.

În ultimii ani, optimizarea strategiilor de tratament sistemic a condus la o creștere a ratelor de răspuns patologic complet (pCR). Au fost raportate rate de pCR de până la 70% în anumite subgrupuri de pacienți (9). Au fost descrise rate de conversie la ycN0 de până la



50% dintre pacienții tratați neoadjuvant (7,10). Prin urmare, un număr crescut de pacienți beneficiază de ALND în ciuda ganglionilor limfatici axilari negativi după NACT.

Mai multe tehnici chirurgicale de stadializare axilară după NACT sunt utilizate în prezent la nivel internațional, cu scopul de a îndeplini standardele de siguranță oncologică și de a evita tratamentul nejustificat (ALND, TAD, SLNB). Alegerea tehnicii chirurgicale adecvate depinde, în general, de recomandările comisiilor/asociațiilor naționale.

Conform unui studiu care a analizat 12965 de femei din U.S. American National Cancer Database, procentul pacientelor care au beneficiat de SLNB a crescut de la 22,8% la 42,2% între 2012 și 2015. De asemenea, numărul ganglionilor limfatici excizați a crescut (> 2 ganglioni limfatici în 63,8% din cazuri), deși numărul ganglionilor santinelă detectabili în studiile anterioare nu a fost mai mare de doi (11). Aceste date demonstrează lipsa unei standardizări în acest subgrup de pacienți. Abordarea și tehnica chirurgicală depinde în principal de preferințele chirurgului.

Deși utilizarea TAD în rutina clinică este în creștere, datele provenite din studii prospective sunt încă limitate.

Hartmann și colab. au evaluat rata de identificare a TLN într-un studiu prospectiv de fezabilitate efectuat într-un singur centru medical, incluzând 30 de pacienți (12). TLN a putut fi identificat ecografic la 25 din cei 30 (83,3%) de pacienți incluși în studiu. Eliminarea clipurilor nu a putut fi confirmată radiologic în cazul a 9 din cei 30 de pacienți (30%). Autorii au concluzionat că marcarea prin clip a TLN nu este o tehnică adecvată pentru practica clinică datorită vizibilității și ratei de identificare scăzute a ganglionului limfatic după NACT.

Siso și colab. au examinat 46 de pacienți cu TLN biopsiat și marcat cu clip (13). La 2 din 46 (4,3%) pacienți, clipul nu a putut fi identificat preoperator. La 44 din 46 de pacienți, TLN a fost detectat ecografic și excizat. FNR a fost de 4,1%.

Mai multe studii de validare sunt în curs de desfășurare. Următoarele studii vizează evaluarea TAD și a fezabilității diferitelor tehnici de marcarea (cerneală cu carbon, clip, semințe radioactive) (14):

<b>Studiu</b>	<b>Țară</b>	<b>Tehnica de marcarea</b>
RISAS (NCT 02800317)	Olanda	Semințe radioactive
SENTA (NCT 03012307)	Germania	Clip
TATTOO (DRKS 00013169)	Germania/Suedia	Cerneală cu carbon
GANEA 3 (NCT 01221688)	Franța	Clip

Mai multe probleme privind tehnicile de stadializare axilară utilizate în prezent rămân încă de clarificat. Pe baza dovezilor actuale, recomandările diferitelor ghiduri pentru pacienții cu cN + → ycN0 sunt contradictorii. Ghidurile actuale ESMO menționează că (1) SLNB poate fi efectuat în cazuri selectate și, dacă este negativ, limfadenectomia axilară poate fi omisă și (2) FNR a SLNB poate fi îmbunătățită prin marcarea ganglionului/ganglionilor limfatic/limfatici pozitivi. În Germania, ghidul S3 (ultima versiune din anul 2019) recomandă ALND la pacienții cu ganglioni limfatici metastazați la momentul diagnosticului. În schimb, German Working Group Gynecological Oncology (AGO) și-a schimbat recomandările în 2019 și a aprobat TAD ca tehnică recomandată pentru acest subgrup de pacienți. În mai multe țări europene (Suedia, Norvegia, Finlanda) ALND este considerată standard terapeutic pentru acești pacienți. În alte țări, precum Italia, majoritatea pacienților beneficiază doar de SLNB fără marcarea și excizia ganglionului limfatic pozitiv la momentul diagnosticului. În ghidurile actuale NCCN, TAD este considerată o tehnică chirurgicală fezabilă/alternativă. Prin urmare, o analiză prospectivă este necesară pentru compararea fezabilității, siguranței, morbidității și efortului chirurgical al diferitelor tehnici de stadializare axilară. Datorită complexității și lipsei de consens a recomandărilor, un studiu clinic randomizat pentru analizarea diferitelor tehnici de stadializare axilară este dificil de realizat și, prin urmare, nu ar reuși să elucideze dilemele actuale într-un interval de timp rezonabil.

Datorită datelor și rezultatelor actuale din literatură, precum și a lipsei unui consens între diferitele ghiduri naționale și instituționale, grupul de studiu EUBREAST ([www.eubreast.com](http://www.eubreast.com)) a decis să inițieze un studiu internațional prospectiv de cohortă care vizează evaluarea datelor privind stadializarea axilară după NACT.

## **Tipul studiului**

Studiu european prospectiv de cohortă.

## **Obiectivele studiului**

### Obiectivele primare ale studiului

- Evaluarea la 5 ani a intervalului liber de boală invazivă (iDFS) la pacienții cN + → ycN0 tratați cu diferite tehnici de stadializare axilară (ALND, TAD, SLNB, TLNB)
- Evaluarea la 3 ani a ratei de recidivă axilară la pacienții cN + → ycN0 tratați cu diferite tehnici de stadializare axilară (ALND, TAD, SLNB, TLNB)
- Evaluarea calității vieții și a morbidității asociate leziunilor brațului la pacienții tratați cu diferite tehnici de stadializare axilară

## Obiectivele secundare ale studiului

- Evaluarea fezabilității diferitelor tehnici de stadializare axilară:
  - o Rata de detecție a SLNB
  - o Rata de detecție a TLN
  - o Rata de detecție a SLN + TLN
- Evaluarea ratei de succes a stadializării axilare utilizând diferite tehnici de stadializare axilară
- Evaluarea numărului de ganglioni limfatici excizați utilizând diferite tehnici de stadializare axilară și evaluarea complicațiilor, morbidității asociate leziunilor brațului și calitatea vieții asociate fiecărei tehnici
- Evaluarea duratei intervenției chirurgicale ca parametru surogat pentru evaluarea resurselor chirurgicale
- Evaluarea ratei pacienților cu ganglioni limfatici metastazați pentru fiecare tehnică chirurgicală de stadializare utilizată (parametru surogat pentru FNR)
- Evaluarea factorilor (tehnica de marcare) asociați cu decelarea TLN
- Evaluarea impactului experienței centrelor asupra ratelor de succes ale TAD
- Evaluarea standardelor chirurgicale terapeutice în diferite țări europene
- Evaluarea deciziilor terapeutice în cazul pacienților cu ypN+ după NACT (ALND versus radioterapie)
- Evaluarea iDFS la pacienții cu ypN+ care au beneficiat de ALND, radioterapie sau ambele
- Analizarea factorilor care contribuie la scăderea calității vieții pacienților și a simptomelor subiective ale morbidității asociate leziunilor brațului, adică a calității vieții de bază și a simțului coerenței, extinderea intervenției chirurgicale axilare și a altor terapii locale regionale și sistemice administrate
- Evaluarea resurselor economice necesare diferitelor tehnici de stadializare axilară (costuri materiale, durata intervenției chirurgicale, etc.)

## **Criteria de includere și excludere**

### Criteria de includere

- Formular de consimțământ informat semnat
- Carcinom mamar invaziv primar (confirmat prin biopsie)
- cN+ (confirmat prin biopsie cu ac gros/biopsie aspirativă cu ac fin sau decelarea imagistică a unui ganglion[i] limfatic axilar cu caracteristici înalt sugestive pentru metastază limfatică a carcinomului mamar)
- În cazul unui rezultat negativ sau neconcludent obținut în urma unei biopsii minim invazive a ganglionilor limfatici axilari, pacienții pot fi incluși dacă rezultatul corelației dintre examinările imagistice și examenul citologic/histopatologic conduce la o stadializare finală cN+
- cT1-cT4c
- Planificat pentru terapie sistemică neoadjuvantă
- Pacienți de sex feminin sau masculin cu vârsta  $\geq 18$  ani

### Criterii de excludere

- Metastaze la distanță
- Carcinom mamar recidivat
- Carcinom mamar inflamator
- Carcinom mamar localizat în afara sânului
- Carcinom mamar bilateral
- Antecedente personale patologice de carcinom mamar invaziv, carcinom mamar in situ sau alte carcinoame invazive
- Metastază ganglionară limfatică supraclaviculară (confirmată sau suspectată)
- Metastaze ganglionare limfatice parasternale (confirmate sau suspectate)
- Chirurgie axilară înainte de NACT (exemplu: SLNB sau sampling ganglionar limfatic)
- Sarcină în evoluție
- Mai puțin de 4 cicluri de NACT administrate înainte de intervenția chirurgicală
- Pacienți cu contraindicație pentru tratamentul chirurgical

### **Înregistrare și tratament**

Toți pacienții cu carcinom mamar invaziv confirmat histologic și ganglion(i) limfatic(i) axilar(i) ipsilateral(i) suspect(i) la ecografie și/sau examen clinic ar trebui informați cu privire la posibila participare în cadrul studiului AXSANA. Criteriile de includere și excludere sunt verificate de medic/investigator, apoi se obține consimțământul informat scris al pacientului. Evaluarea pre-terapeutică a ganglionului limfatic suspect se efectuează utilizând biopsia sau biopsia aspirativă cu ac fin.

Tratamentul chirurgical, evaluarea histopatologică, terapia locoregională și sistemică postoperatorie trebuie efectuate în conformitate cu ghidurile instituționale și naționale. Studiul AXSANA este studiu non-intervențional, prin urmare, spitalele implicate în acest studiu nu trebuie să se abată de la propriul protocol instituțional.

Țesutul limfoganglionar axilar excizat trebuie identificat ca SLN, TLN sau non-SLN. Dacă un limfoganglion axilar reprezintă atât SLN cât și TLN, acest lucru trebuie menționat.

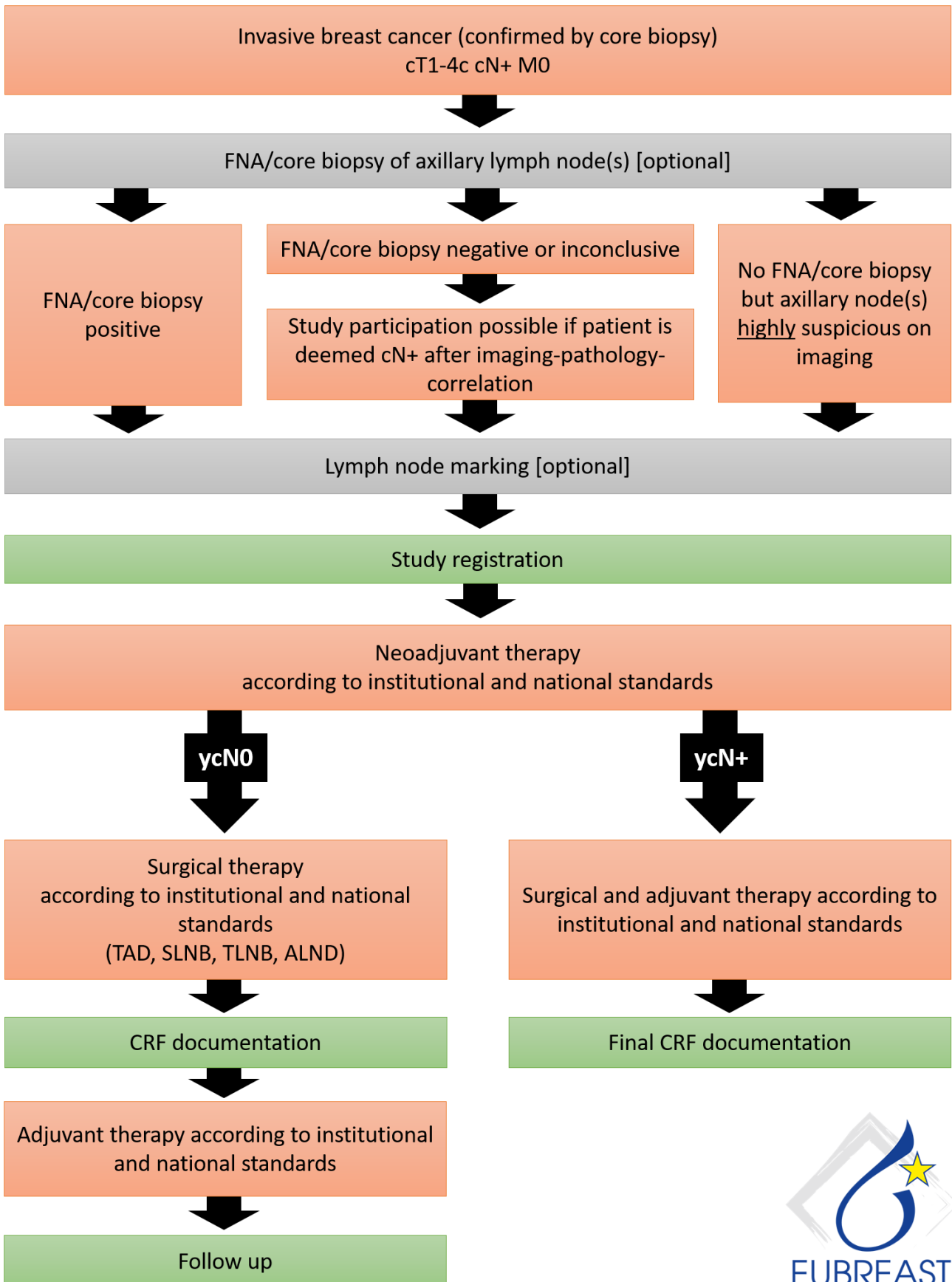
Urmărirea pacientului se efectuează anual în primii 5 ani după operație. Urmărirea morbidității asociate leziunilor brațului și a calității vieții se efectuează la momentul inițial (maxim cu 4 săptămâni înaintea intervenției chirurgicale și minim în ziua intervenției chirurgicale) și după 1, 3 și 5 ani.

### **Evaluarea calității vieții**

Calitatea vieții va fi evaluată folosind formulare standardizate, incluse în CRF:

- EORTC QLQ-C 30;
- EORTC QLQ BR 23;
- Lymph ICF;
- Sense of coherence (SoC);
- Trei întrebări referitoare la activitatea fizică și fumat.

## AXSANA Flowchart



## **Managementul și analiza datelor**

Gestionarea și analiza datelor sunt efectuate de către grupul de studiu EUBREAST și afiliații săi. Toți pacienții care îndeplinesc criteriile de includere ar trebui să fie înregistrați în lista de identificare a studiului specifică spitalului participant la studiu. Pentru analiza statistică, datele pseudonimizate sunt completate în CRF de către spitalul participant la studiu și transmise către Klinikum Esslingen, Germania pentru includerea în baza de date electronică sau sunt transmise direct pe site-ul studiului prin varianta electronică a CRF. Dacă datele furnizate nu sunt suficiente pentru evaluarea obiectivelor predefinite ale studiului, centrului/spitalului i se va solicita să furnizeze detalii chirurgicale și patologice suplimentare pseudonimizate.

## **Considerații statistice**

Analiza datelor va fi realizată utilizând statistică descriptivă.

## **Finanțare**

Sprijinul financiar pentru acest studiu va fi oferit de către următoarele instituții/fundații: AGO-B (grupul de studiu al Grupului German de lucru în Gineco-Oncologie), AWOGyn (Grupul German de lucru pentru Chirurgia Reconstructivă în Gineco-Oncologie) și Fundația Claudia von Schilling pentru cercetarea cancerului mamar. Se pot solicita și alte surse de finanțare/granturi.

## **Obiectivul privind numărul de pacienți incluși în studiu**

3000 de pacienți.

## **Durata studiului**

10 ani (5 ani pentru înregistrare/înrolare și 5 ani de follow-up).

## Amendamente

<b>Amendamentul 1 (26.10.2020)</b>	<p>Criterii de includere:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• „cN+ (confirmat prin biopsie sau biopsie aspirativă cu ac fin)” a fost modificat în: „cN+ (confirmat prin biopsie cu ac gros/biopsie aspirativă cu ac fin sau decelarea imagistică a unui ganglion[i] limfatic axilar cu caracteristici înalt sugestive pentru metastază limfatică a carcinomului mamar)”</li><li>• „În cazul unui rezultat negativ sau neconcludent obținut în urma unei biopsii minim invazive a ganglionilor limfatici axilari, pacienții pot fi incluși dacă rezultatul corelației dintre examinările imagistice și examenul citologic/histopatologic conduce la o stadializare finală cN+” - adăugat</li><li>• „cT1-3” s-a schimbat în „cT1-cT4c”</li></ul> <p>Următoarele criterii de excludere au fost adăugate:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinom mamar bilateral</li><li>• Antecedente personale patologice de carcinom mamar invaziv, carcinom mamar in situ sau alte carcinoame invazive</li><li>• Metastază ganglionară limfatică supraclaviculară (confirmată sau suspectată)</li><li>• Metastaze ganglionare limfatice parasternale (confirmate sau suspectate)</li><li>• Chirurgie axilară înainte de NACT (exemplu: SLNB sau sampling ganglionar limfatic)</li></ul> <p>Evaluarea calității vieții: “Trei întrebări referitoare la activitatea fizică și fumat” - adăugat</p> <p>Organigrama/diagrama AXSANA s-a schimbat conform noilor criterii de includere și excludere</p> <p>Finanțare: „Se pot solicita și alte surse de finanțare/granturi.” - adăugat</p> <p>„Obiectivul privind numărul de pacienți incluși în studiu” - adăugat</p> <p>„Durata studiului” - adăugat</p>
------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Referințe

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.nccc.org](http://www.nccc.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.