



AXSANA

(AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment)

-EUBREAST 3-

Prospektive, multizentrische Registerstudie zur Bewertung verschiedener leitlinienkonformer Operationsverfahren in der Axilla (Sentinel-Node Biopsie, Targeted Axillary Dissection, Axilladisektion) nach neoadjuvanter Chemotherapie

Studienprotokoll

Clinical Trials.gov
NCT 04373655

Version 5.1
07.01.2021
16 Seiten

Inhaltsverzeichnis

Beteiligte Einrichtungen und Personen	3
Glossar und Abkürzungen	5
Einführung / Rationale	6
Studiendesign	9
Studienziele	9
Ein- und Ausschlusskriterien	10
Registrierung und Therapie	11
Erfassung der Lebensqualität	11
Studiendiagramm / Flowchart	12
Datenmanagement und Analyse	13
Statistik	13
Finanzierung	13
Geplante Studienteilnehmerzahl	13
Studiendauer	13
Amendments	14
Literatur	15

Beteiligte Einrichtungen und Personen

Prof. Dr. med. Thorsten Kühn Chair	Klinikum Esslingen GmbH Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Hirschlandstr. 97 73730 Esslingen 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 Tel.: (+49) 241/90-88400 Fax: (+49) 241/80-82476

Deutsches Steering Committee

Prof. Dr. med. Marc Thill	AGAPLESION MARKUS KRANKENHAUS Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie Wilhelm-Epstein-Straße 4 60431 Frankfurt am Main (+49) 69- 95 33 - 22 28 (+49) 69- 95 33 - 27 33
PD Dr. med. Maggie Banys-Paluchowski	Frauenklinik Asklepios Klinik Barmbek Rübenkamp 220 22307 Hamburg Tel: (+49) 40-1818-828848
Dr. med. Steffi Hartmann	Universitäts-Frauenklinik Rostock am Klinikum Südstadt 18059 Rostock, Südring 81 Germany Tel: (+49) 381-4401-0

Vertreter der Steering Committees der beteiligten Länder im internationalen Steering Committee (in alphabetischer Reihenfolge)

Dänemark	Ass. Prof. Dr. Tove Filtenborg Tvedskov
Deutschland	PD Dr. Maggie Banys-Paluchowski
Frankreich	Prof. Emmanuel Barranger
Griechenland	Prof. Dr. Michalis Kontos
Italien	Dott. Oreste Gentilini
Österreich	Univ.-Prof. Dr. Florentia Peintinger
Polen	Prof. Dr. Dawid Murawa
Portugal	Dr. David Pinto

Russland	Prof. Dr. Petr Krivorotko
Schweden	Ass. Prof. Jana de Boniface
Spanien	Dr. Isabel Rubio
Ungarn	Dr. habil. Zoltan Matrai

Committee on Quality of Life and Arm Morbidity (Analyse der Lebensqualität und der Armmorbidity)

Datenverarbeitung und statistische Auswertung:
Karolinska Institutet
Stockholm, Schweden

Ass. Prof. Jana de Boniface
Prof. Yvonne Wengström
Helena Ikonomidis Sackey
Matilda Appelgren

Statistische Auswertung der onkologischen Endpunkte

Prof. Dr. rer. nat. Michael Hauptmann
Medizinische Hochschule Brandenburg
Institut für Biometrie und Registerforschung, Campus Neuruppin, Haus O
Fehrbelliner Straße 38
16816 Neuruppin

Datenmanagement:

EUBREAST (European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists)

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

Unterschriften:



.....
Prof. Dr. med. T. Kühn



.....
Prof. Dr. med. E. Stickeler

Glossar und Abkürzungen

ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ALND	axilläre Lymphonodektomie
cN0	initial klinisch negativer Nodalstatus
cN+	initial klinisch positiver Nodalstatus
CRF	Case Report Form
DFS	Disease-free survival = krankheitsfreies Überleben
FNR	Falsch-Negativ-Rate
iDFS	Invasive disease-free survival = invasiv-krankheitsfreies Überleben
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NACT	Neoadjuvante Chemotherapie
OS	Overall Survival = Gesamtüberleben
pCR	pathologische Komplettremission
pN0	histopathologisch negativer Nodalstatus
pN+	histopathologisch positiver Nodalstatus
post-NACT	nach Abschluss einer neoadjuvanten Chemotherapie
SLN	Sentinel Lymphknoten = Wächterlymphknoten
SLNB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie
TAD	Targeted Axillary Dissection = TLNB + SLNB
TLN	Target-Lymphknoten = suspekter Lymphknoten der markiert wird
TLNB	Target-Lymphknotenbiopsie – gezielte Resektion des markierten Target-Lymphknotens
ycN0	klinisch negativer Nodalstatus nach NACT
ycN+	klinisch positiver Nodalstatus nach NACT
ypN+	histopathologisch positiver Nodalstatus nach NACT
ypN0	histopathologisch negativer Nodalstatus nach NACT

Einführung / Rationale

Über viele Jahrzehnte war die komplette Ausräumung der axillären Lymphknoten (ALND – axilläre Lymphonodektomie) ein Standardverfahren für die Therapie des Mammakarzinoms. Die Zielsetzung lag in der Bestimmung des pN-Stadiums (Diagnostik / Staging) für die Festlegung des adjuvanten Therapiekonzeptes sowie in der Sicherung der lokoregionären Tumorkontrolle (Therapie). Die ALND ist mit einer hohen Morbidität verbunden, die die langfristige Lebensqualität von betroffenen Frauen nachhaltig belastet (1).

Bei Frauen, bei denen eine primäre Operation durchgeführt wird, konnte die ALND als Stagingverfahren durch die schonendere Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) ersetzt werden, ohne das krankheitsfreie Überleben (disease-free survival, DFS) oder das Gesamtüberleben (overall survival, OS) zu beeinträchtigen. Zunehmend wird auch der therapeutische Nutzen der ALND bei Frauen mit einem klinisch okkulten Nodalbefall im Sentinel-Lymphknoten (SLN) hinterfragt, so dass nach den aktualisierten Empfehlungen der AGO, der deutschen S3-Leitlinie sowie der NCCN und ESMO bei ausgewählten Patientinnen mit 1-2 befallenen Lymphknoten auf eine ALND verzichtet wird (2,3,4,5).

Bei Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie (NACT) erhalten, war die Durchführbarkeit und Sicherheit der SLNB nach der medikamentösen Behandlung für lange Zeit umstritten. Dies gilt insbesondere für Frauen, die vor Therapiebeginn einen positiven Lymphknotenstatus aufweisen und unter Chemotherapie zu einem ycN0 Stadium konvertieren. In diesem Kollektiv wiesen 2 große prospektive Multicenterstudien eine Falsch-Negativ-Rate (FNR) von 12% bzw. 14% auf (6,7). Damit wurde der allgemein akzeptierte (aber willkürlich gewählte) Cut-off von 10% überschritten. Die klinische Auswirkung einer FNR > 10% auf onkologische Endpunkte (DFS, OS) ist bis heute unklar. Aus diesem Grunde empfehlen zahlreiche nationale Leitlinien weiterhin die Durchführung einer ALND in diesem Kollektiv (3,4). In den letzten Jahren wurde intensiv diskutiert, wie die FNR bei Patientinnen verbessert werden kann, die primär befallene Lymphknoten aufweisen (cN+). Caudle et al. publizierten 2016 ein Verfahren (TAD – targeted axillary dissection), indem der (prätherapeutisch befallene) Lymphknoten durch einen Clip oder einen radioaktiven Tracer markiert wird. Für Patientinnen, bei denen der markierte Lymphknoten (Target-Lymphknoten – TLN) zusammen mit dem SLN entfernt wurde betrug die FNR nur 1,4% (8). Diese retrospektiv ausgewerteten Daten aus einer prospektiven Datenbank unterstützen die Hypothese, dass das Verfahren der TAD geeignet ist, die ungünstigen Erfolgsraten der SLNB zu optimieren und die Morbidität durch eine eingeschränkte Operation zu reduzieren.

Zunehmend verbesserte Systemtherapien führten zu ständig steigenden Raten an histopathologischen Komplettremissionen (pCR) in den letzten Jahren. Diese betragen in einigen Subgruppen bis zu 70% (9). Auch für Frauen mit initial positivem Lymphknotenstatus beträgt die Konversionsrate im Lymphknoten bis zu 50% (7,10). Die Rate an Patientinnen, die nach NACT einen negativen Nodalstatus aufweisen und durch eine ALND übertherapiert werden nimmt somit ständig zu.

Auf Grund der hohen klinischen Dringlichkeit, die onkologische Sicherheit zu gewährleisten aber gleichzeitig Übertherapie zu vermeiden, werden in Europa und weltweit (in Abhängigkeit von der Einschätzung nationaler Fachgesellschaften und von Operateuren) verschiedene operative Verfahren in der Axilla nach NACT durchgeführt (ALND, TAD, SLNB).

Nach der Analyse von 12.965 Frauen aus der amerikanischen National Cancer Database zeigte sich, dass zwischen 2012 und 2015 die alleinige SLNB (entgegen der nationalen Leitlinienempfehlung) von 22,8% auf 42,2% anstieg. Gleichzeitig erhöhte sich die Anzahl der entnommenen Sentinel-Lymphknoten (63,8% > 2 Lymphknoten), obwohl bei allen großen früheren Studien nicht mehr als 2 Sentinel Lymphknoten detektiert wurden (11). Diese Daten belegen die fehlende Standardisierung des operativen Vorgehens in diesem Kollektiv. Die gewählte Operation ist in hohem Maße von der persönlichen Einschätzung der Operateure abhängig.

Wenngleich die TAD in der klinischen Routine immer mehr an Bedeutung gewinnt, so sind Daten aus prospektiven Studien nach wie vor gering.

In einer prospektiven unizentrischen Feasibility-Studie untersuchten Hartmann et al. die Identifikationsrate für den TLN an 30 Patientinnen nach einer NACT (12). Sonographisch konnte der TLN präoperativ in 25/30 Patientinnen (83,3%) identifiziert werden. Bei 9/30 Frauen (30%) konnte die Entfernung des Clips aber nicht in der Präparate-Radiographie bestätigt werden. Die Autoren schlussfolgern aus den Daten, dass die Clip-Lokalisation des TLN kein geeignetes Verfahren für die klinische Routine darstellt, da die Sichtbarkeit des markierten Lymphknotens nach einer NACT und seine gezielte Auffindbarkeit während der Operation mit einer hohen Versagerrate verbunden ist.

Siso et al. untersuchten 46 Patientinnen, bei denen ein Clip in den (präoperativ gesicherten) TLN appliziert wurde (13). In 2/46 Fällen (4,3%) konnte der Clip präoperativ nicht identifiziert werden. Bei 44/46 Patientinnen konnte der TLN erfolgreich durch eine Ultraschall-gesteuerte Operation detektiert und reseziert werden. Die Falsch-Negativ-Rate betrug 4,1%.

Mehrere Validierungsstudien sind aktuell noch nicht abgeschlossen. In diesen Studien wird nicht nur die Reproduzierbarkeit des Verfahrens der TAD sondern auch der klinische Stellenwert verschiedener Markierungstechniken (Kohle, Clip, radioaktiver Seed) untersucht (14):

Name der Studie	Land	Markierungstechnik
RISAS (NCT 02800317)	Niederlande	Radioaktiver Seed
SENTA (NCT 03012307)	Deutschland	Clip
TATTOO (DRKS 00013169)	Deutschland/Schweden	Farbstoff (Kohle)
GANEA 3 (NCT 01221688)	Frankreich	Clip

Zahlreiche Fragen in Bezug auf die aktuell angewandten operativen Verfahren sind bis heute nicht geklärt. Auf Grund der unzureichenden Datenlage gelten weltweit sehr unterschiedliche Empfehlungen für das Patientinnenkollektiv, das unter NACT von einem cN+ zu einem ycN0 Stadium konvertiert. Die aktuelle ESMO-Leitlinie erlaubt die Durchführung der alleinigen SLNB und, wenn negativ, den Verzicht auf die Entfernung weiterer Lymphknoten in ausgewählten Fällen, betont aber dass die FNR der alleinigen SLNB durch die Markierung und gezielte Entfernung der initial biopsierten positiven Lymphknoten verbessert werden kann. Auch in Deutschland sind die Leitlinienempfehlungen unterschiedlich. Während die S3-Leitlinie (letzte Version: 2019) nach wie vor die ALND bei primär nodalpositiven Patientinnen nach der NACT empfiehlt hat die AGO ihre Empfehlungen 2019 dahingehend geändert, dass die TAD als bevorzugtes Verfahren eingestuft wird. In zahlreichen europäischen Ländern (Schweden, Norwegen, Finnland) gilt die ALND weiterhin als das Standardvorgehen. In anderen Ländern (Italien) wird die SLNB als Routinemaßnahme ohne zusätzliche Markierung des TLN durchgeführt. Auch die amerikanische Leitlinie (NCCN) empfiehlt die TAD als optionales Verfahren. Ein prospektiver Vergleich der Techniken in Bezug auf Durchführbarkeit, Sicherheit, Morbidität und operativen Aufwand erscheint dringend erforderlich. Die Durchführung eines randomisierten Vergleiches ist wegen des hohen Aufwandes und der sehr unterschiedlichen Leitlinienempfehlungen nicht geeignet, in kurzer Zeit die notwendigen Daten zu generieren, um die zahlreichen offenen Fragen zu klären.

Wegen der unklaren Datenlage und der hohen Variabilität des nationalen und internationalen Vorgehens soll eine Registerstudie aufgelegt werden, um wichtige Daten zum operativen Vorgehen in der Axilla prospektiv zu erfassen. Diese Registerstudie soll als internationales Projekt der EUBREAST Studiengruppe (www.eubreast.com) initiiert werden.

Studiendesign

Europaweite prospektive Registerstudie

Studienziele

Primäre Studienziele:

- Erfassung des 5-Jahres invasiv-krankheitsfreien Überlebens (iDFS, invasive disease-free survival) für die verschiedenen OP-Techniken (ALND, TAD, SLNB, TLNB) im cN+ → ycN0 Kollektiv
- Erfassung der 3-Jahres Rate von axillären Rezidiven für die verschiedenen OP-Techniken (ALND, TAD, SLNB, TLNB) im cN+ → ycN0 Kollektiv
- Erfassung der Lebensqualität und der Armmorbidität nach den verschiedenen OP-Techniken

Sekundäre Studienziele:

- Erfassung der Durchführbarkeit der verschiedenen Verfahren
 - o Detektionsrate SLN
 - o Detektionsrate TLN
 - o Detektionsrate SLN + TLN
- Erfassung der Rate an erfolgreichem Nodalstaging für die einzelnen Verfahren
- Erfassung der Anzahl resezierter Lymphknoten bei den verschiedenen Verfahren und deren Korrelation mit der Komplikationsrate, der Armmorbidität und der Lebensqualität
- Erfassung der Schnitt-Naht-Zeit als Surrogatparameter für den operativen Aufwand
- Erfassung der Rate an nodalpositiven Patientinnen in den Armen (als Surrogatparameter für die FNR)
- Erfassung von technischen Faktoren (Markierungstechnik), die mit einer erfolgreichen Detektion des TLN korrelieren
- Einfluss der Erfahrung des Zentrums auf die Erfolgsraten der TAD
- Erfassung der Versorgungsrealität in einzelnen Ländern und innerhalb Europas
- Erfassung des Vorgehens bei positivem Nodalstatus (ypN+) nach NACT (Axilladisektion vs. Strahlentherapie)
- Erfassung des iDFS für Patientinnen mit einem ypN+ Status, die eine Axilladisektion und/oder eine Strahlentherapie erhalten

- Analyse der Faktoren, die zur verminderten Lebensqualität und subjektiven Symptomen der Armmorbidität beitragen
- Erfassung des Aufwands der verschiedenen Verfahren (Materialkosten, Operationsdauer etc.)

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Schriftliche Einwilligungserklärung
- Stanzbioptisch gesichertes primäres invasives Mammakarzinom
- cN+ (gesichert mittels Stanzbiopsie/Feinnadelaspiration oder Vorhandensein von bildgebend hochsuspekten axillären Lymphknoten)
- Ist eine minimal-invasive Biopsie des/der axillären Lymphknoten(s) erfolgt und erbrachte ein negatives oder unklares Ergebnis, ist Studienteilnahme möglich, wenn der Lymphknotenstatus in der finalen Bildgebung-Pathologie-Korrelation als cN+ eingestuft wird
- cT1-cT4c
- Geplante neoadjuvante Systemtherapie
- Weibliche/männliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren

Ausschlusskriterien

- Fernmetastasiertes Mammakarzinom
- Lokoregionäres Rezidiv eines Mammakarzinoms
- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Extramammäres Mammakarzinom
- Bilaterales Mamakarzinom
- Invasives Mammakarzinom, DCIS oder ein invasives Malignom in der Eigenanamnese
- Nachgewiesene oder vermutete supraklavikuläre Lymphknotenmetastasierung
- Nachgewiesene oder vermutete parasternale Lymphknotenmetastasierung
- Axilläre Operation vor der NACT (z.B. SLNB oder Lymphknotensampling)
- Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Studienaufnahme
- Weniger als 4 Zyklen der NACT appliziert
- Fehlende Operationsfähigkeit

Registrierung und Therapie

Alle Patientinnen mit histologisch gesichertem invasivem Mammakarzinom und sonographisch und/oder klinisch suspekten ipsilateralen axillären Lymphknoten sollen über die Möglichkeit zur Teilnahme an der AXSANA-Studie informiert werden. Für die prospektive Registrierung erfolgt die Überprüfung der Patientendaten auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien durch einen Prüfarzt sowie die Einholung der schriftlichen Einwilligungserklärung nach mündlicher Aufklärung.

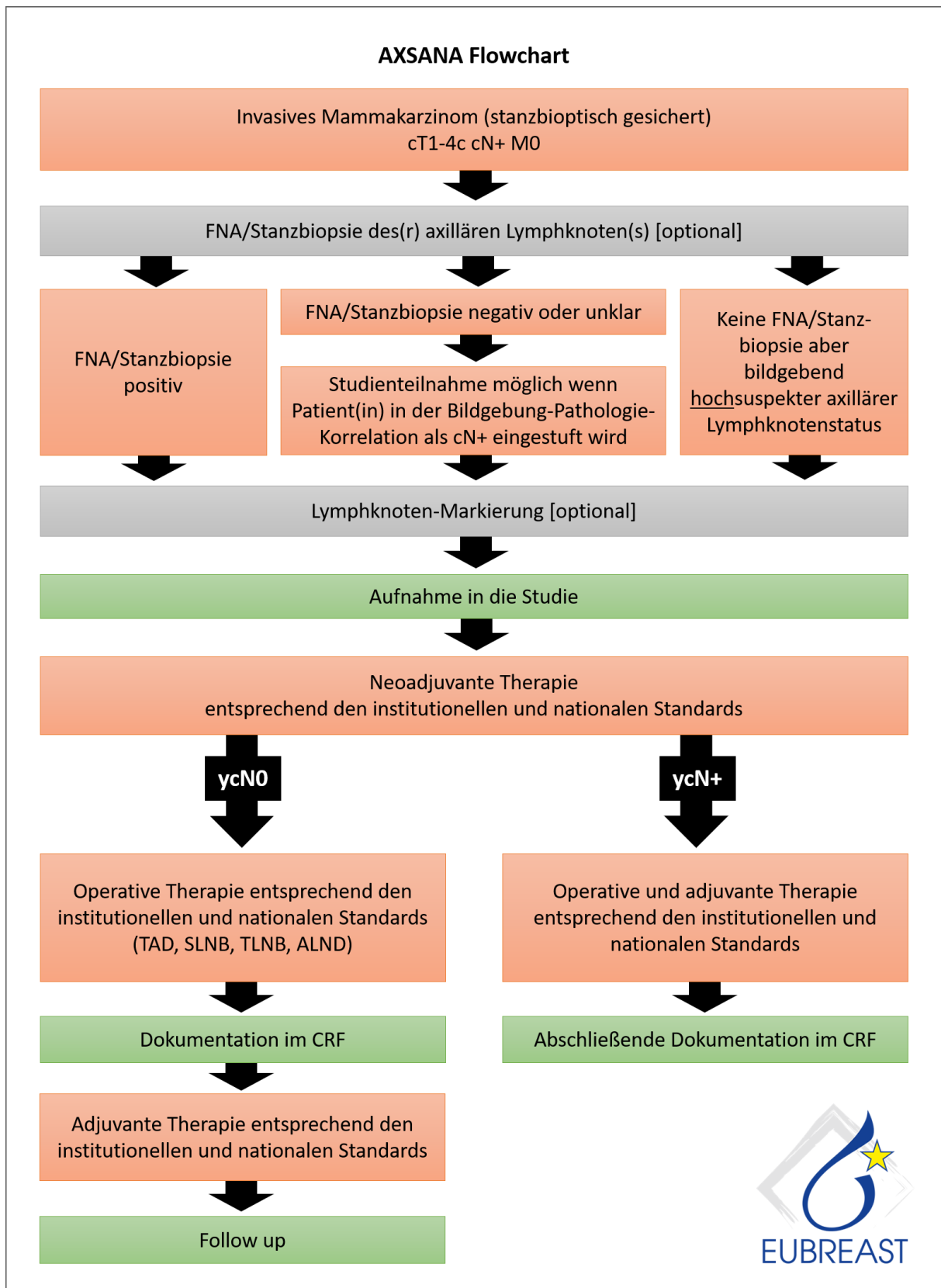
Die operative Therapie, die pathologische Aufarbeitung der Präparate sowie die postoperative lokoregionäre und systemische Therapie erfolgen nach institutionellen und nationalen Standards. Die entnommenen Präparate aus der Axilla müssen eindeutig als SLN, TLN oder non-SLN gekennzeichnet werden. Ist ein SLN gleichzeitig der TLN muss dies eindeutig dokumentiert werden.

Die Rückmeldung der Daten zum Status der Patientin erfolgt jährlich in den ersten 5 Jahren nach Operation. Die Erfassung der Armmorbidität und der Lebensqualität erfolgt zu Beginn der Studie und nach 1, 3 und 5 Jahren.

Erfassung der Lebensqualität

Die Lebensqualität wird über folgende im CRF hinterlegten Fragebögen abgefragt:

- EORTC QLQ-C 30
- EORTC QLQ BR 23
- Lymph ICF
- Sense of coherence (SoC)
- Drei Fragen zur körperlichen Aktivität und Rauchgewohnheiten



Datenmanagement und Analyse

Datenmanagement und Analyse erfolgen in Zusammenarbeit mit der EUBREAST-Studiengruppe. Alle Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllen sollen am jeweiligen Studienzentrum in einer Studienidentifikationsliste erfasst werden. Zur weiteren Analyse wird ein pseudonymisiertes CRF durch die jeweiligen Studienzentren ausgefüllt und entweder an das Klinikum Esslingen übermittelt und von der dortigen Studienzentrale in die Datenbank eingepflegt oder durch das Studienzentrum direkt webbasiert übermittelt. Sollten die übermittelten Daten zur Untersuchung der definierten Studienziele nicht hinreichend auswertbar sein sollen Operationsberichte und pathologische Befundberichte in pseudonymisierter Form zur weiteren Klärung angefordert werden.

Statistik

Die Statistik erfolgt in deskriptiver Form.

Finanzierung

Die Finanzierung erfolgt über die AGO-B (Studiengruppe der AGO – Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie), die AWOgyn (Arbeitsgemeinschaft für wiederherstellende Operationsverfahren in der Gynäkologie) und eine Förderung der Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research. Weitere Fördergelder können beantragt werden.

Geplante Studienteilnehmerzahl

3000 Patientinnen/Patienten

Studiendauer

10 Jahre (5 Jahre Rekrutierung und 5 Jahre Follow up)

Amendments

<p>Amendment 1 (26.10.2020)</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none">• “cN+ (gesichert mittels Stanzbiopsie oder Feinnadelaspiration)” geändert in: „cN+ (gesichert mittels Stanzbiopsie/Feinnadelaspiration oder Vorhandensein von bildgebend hochsuspekten axillären Lymphknoten)“• Hinzugefügt: “Ist eine minimal-invasive Biopsie des/der axillären Lymphknoten(s) erfolgt und erbrachte ein negatives oder unklares Ergebnis, ist Studienteilnahme möglich, wenn der Lymphknotenstatus in der finalen Bildgebung-Pathologie-Korrelation als cN+ eingestuft wird• „cT1-3“ geändert in: „cT1-cT4c“ <p>Folgende Ausschlusskriterien wurden hinzugefügt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bilaterales Mamakarzinom• Invasives Mamakarzinom, DCIS oder ein invasives Malignom in der Eigenanamnese• Nachgewiesene oder vermutete supraklavikuläre Lymphknotenmetastasierung• Nachgewiesene oder vermutete parasternale Lymphknotenmetastasierung• Axilläre Operation vor der NACT (z.B. SLNB oder Lymphknotensampling) <p>Erfassung der Lebensqualität: “Drei Fragen zur körperlichen Aktivität und Rauchgewohnheiten“ hinzugefügt</p> <p>AXSANA Flowchart aktualisiert entsprechend den neuen Einschluss- und Ausschlusskriterien</p> <p>Finanzierung: Weitere Fördergelder können beantragt werden“ hinzugefügt</p> <p>Geplante Studienteilnehmerzahl ergänzt</p> <p>Studiendauer ergänzt</p>
-------------------------------------	---

Literatur

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. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Herausgegeben von der Kommission Mamma (vertreten durch: Wolfgang Janni) der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. 2019
3. 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/> (abgerufen am: 11.12.2019)
4. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer, Version 3.2019 – September 6, 2019, abgerufen am: 27.12.2019, 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, *in press*