

LA STADIAZIONE ASCELLARE: INDICAZIONI E PROCEDURE.

Gruppo di Lavoro

Claudio Andreoli, Milano - Giovanni Angiolucci, Arezzo - Marina Bortul, Trieste - Maria Patrizia Costanzo, Catania - Fiorenza De Rose, Trento - Riccardo Ferrarini, Bologna - Luciano Galletto, Savigliano - Wolfgang Gatzemeier, Milano - Claudio Guerra, Pescia - Alessandra Huscher, Brescia - Nadia Innaro, Catanzaro - Emilia Marrazzo (*coordinatore*), Lodi - Santoro Giuseppe, Salerno - Raffaele Spena, Napoli - Daniele Ugo Tari, Caserta - Giovanni Tazzioli, Modena – Renato Thomas, Napoli - Umberto Torchia, Crotone - Alberto Testori, Milano - Cristiana Vidali, Trieste.

L'asportazione completa dei linfonodi ascellari è stata per molti decenni parte integrante della strategia di cura del carcinoma mammario con il duplice obiettivo di ottenere un'efficace controllo locale della malattia e ricavare importanti informazioni ai fini prognostici.

Il fatto che la dissezione ascellare (DA) potesse effettivamente svolgere un ruolo importante nel migliorare la sopravvivenza è stato tuttavia da sempre incerto e controverso [1]. Per questo a partire dalla metà degli anni '90 la ricerca è stata orientata a verificare la possibilità di ottenere risultati sovrapponibili con un approccio meno invasivo: la biopsia del linfonodo sentinella (BLS).

Il rapido sviluppo della metodica e la verifica della sua accuratezza diagnostica su grandi casistiche hanno, in pochi anni, letteralmente rivoluzionato il comportamento chirurgico. Oggi la biopsia del linfonodo sentinella è considerata il "gold standard" per la stadiazione ascellare nella stragrande maggioranza delle neoplasie in fase iniziale con l'enorme vantaggio di evitare, nelle pazienti con linfonodo negativo, l'asportazione di altri linfonodi e ridurre così, in maniera significativa, la morbilità irreversibile e permanente spesso associata a DA.

Il linfonodo sentinella può essere identificato in più del 95% delle donne con carcinoma "early stage" [2,3] e predire lo stato dei linfonodi rimasti con una accuratezza superiore al 90% [3,4]. In tutti i trials clinici randomizzati pubblicati la stadiazione con BLS non è mai stata associata ad una riduzione della sopravvivenza rispetto alla DA nei casi con ascella clinicamente negativa [3,4].

Un altro importante elemento emerso da questi studi e da una metanalisi di 48 sperimentazioni che include 14.959 pazienti con linfonodo sentinella negativo, è il riscontro di un'incidenza di recidive ascellari assai più bassa (0,3% con una mediana di follow up di 34 mesi) rispetto a quella dei falsi negativi compresa tra il 10 ed il 15% [5,6].

Se forte è l'evidenza che la presenza di metastasi ascellari residue dia raramente luogo a recidive locoregionali con impatto negativo sulla sopravvivenza, come dimostrato anche da studi retrospettivi condotti su pazienti non sottoposte a dissezione completa seppure con BLS positivi [7,8], oggi ad essere al centro del dibattito scientifico è la gestione delle pazienti con linfonodo sentinella positivo.

La necessità di eseguire in questi casi sempre una dissezione ascellare completa è infatti messa in discussione da diversi fattori: il crescente utilizzo dello screening mammografico che consente la diagnosi di tumori in fase sempre più precoce; il linfonodo sentinella che risulta essere l'unica sede di metastasi nel 60% dei casi quando viene effettuata la dissezione ascellare standard; la scelta terapeutica adiuvante nelle pazienti N+ che è modulata più sulle caratteristiche biologiche della neoplasia che sul numero di linfonodi coinvolti.

Il valore terapeutico della DA è stato valutato più di 30 anni fa con lo studio randomizzato NSABP B04 [9] che, tra il 1971 ed il 1974, ha reclutato 1.665 donne con carcinoma primitivo operabile. Un terzo di queste, con ascella clinicamente negativa, è stato sottoposto a mastectomia radicale sec. Halsted (con DA), un terzo a mastectomia totale senza DA ma con radioterapia locoregionale ed infine un terzo a mastectomia totale senza DA né radioterapia.

I risultati dello studio sono oltremodo importanti in quanto condotto prima dell'introduzione nella pratica clinica dei trattamenti medici a scopo adiuvante per cui nessuna delle donne appartenenti ai diversi gruppi fu sottoposta a terapia sistemica.

Dopo 25 anni di follow up non sono state osservate differenze significative in termini di sopravvivenza libera da malattia e/o globale i 3 diversi gruppi di donne sia con N- o tra i 2 gruppi con N+. Inoltre, solo nel 18,6% delle pazienti del braccio della sola mastectomia totale sono stati identificati linfonodi positivi a distanza di 14,8 mesi dalla chirurgia (range 3,0-134,5).

La pubblicazione dei dati di NSABP B04 non ha tuttavia portato all'abbandono della DA, in parte perché lo stato linfonodale è stato inizialmente utilizzato per selezionare le pazienti candidate a ricevere la terapia sistemica adiuvante e, in parte, perché l'incidenza di linfonodi positivi fu considerata essere eccessivamente elevata.

Lo studio randomizzato INT09/98[10] eseguito, dal 1998 al 2003 su 565 pazienti con tumori T1N0, ha dimostrato la non inferiorità della quadrantectomia senza chirurgia dell'ascella (QU; braccio sperimentale) paragonata con quadrantectomia e DA (QUAD; braccio controllo) con valutazione dell'overall-survival (OS) come endpoint primario. Endpoints secondari sono stati la disease-free survival (DFS) e l'incidenza e il tempo di recidiva ascellare nel braccio QU.

In entrambi i bracci tutte le pazienti hanno ricevuto radioterapia sulla mammella operata, non includendo nei campi di radiazione i linfonodi ascellari o sovraclaveri o intramammari. Le terapie adiuvanti, chemioterapia e terapia endocrina, sono state scelte in base allo stato linfonodale e ai fattori biologici utilizzati al tempo dell'inizio della randomizzazione, definiti come good factor (GF) o poor factor (PF) nel braccio QUAD; e su fattori biologici sperimentali definiti come good panel (GP) e poor panel (PP) nel braccio QU.

Dopo un follow-up di oltre 10 anni non vi è stata differenza statisticamente significativa sulla sopravvivenza tra i gruppi. Lo studio ha inoltre dimostrato che la DA per il trattamento di pazienti

con linfonodi clinicamente negativi trattati con chirurgia conservativa e radioterapia postoperatoria non conferisce alcun vantaggio in termini di OS e DFS.

I risultati indicano inoltre che lo stato dei linfonodi può non essere considerato essenziale nella scelta del trattamento adiuvante, che può invece essere basata sulle caratteristiche biologiche del tumore primario, come suggerito da criteri internazionali [11,12], e che i trattamenti adiuvanti possono essere evitati senza alcun effetto negativo sul risultato in una grande percentuale di pazienti quando la pianificazione del trattamento postoperatorio è basata sulle caratteristiche del tumore primario.

In donne con T1N0, la omissione della DA è stata associata al 9,0% di recidive ascellari dopo più di 10 anni di follow up, nonostante il coinvolgimento dei linfonodi patologici in 28,7% delle pazienti nel braccio QUAD.

Questi risultati sono coerenti con quelli relativi allo studio realizzato da Fisher, [13], in cui il 40% dei pazienti nel gruppo dissezione dei linfonodi ascellari aveva coinvolgimento linfonodale, ma solo 18% nel braccio di controllo aveva sviluppato malattia nei linfonodi ascellari, senza alcun effetto osservato sulla OS e mortalità.

Un altro importante studio randomizzato è l'IBCSG 23-01[14] che ha analizzato pazienti con linfonodi ascellari micrometastatici, dividendole in due braccia DA vs non DA. Hanno partecipato 27 centri che, dal 2001 al 2010, hanno arruolato in totale 6681 pazienti. La mediana di linfonodi asportati nel braccio DA è stata 21.0, i linfonodi coinvolti oltre al sentinella sono stati il 13%. La chirurgia conservativa è stata effettuata nel 91% dei casi in entrambi i gruppi, i restanti sono stati trattati con mastectomia.

Le pazienti che hanno ricevuto la chirurgia conservativa, sono state sottoposte a radioterapia nel 98% dei casi nel gruppo DA e nel 97% nel gruppo non DA. La terapia endocrina è stata prescritta rispettivamente nel 63% e nel 67% nel DA e nel non DA, la sola chemioterapia nel 9% e nel 7% nel DA e nel non DA, mentre la combinazione di terapia ormonale e chemioterapia nel 23% nel gruppo di pazienti DA e nel 22% nel gruppo non DA.

LA DFS a 5 anni è stata 84,4% nel gruppo DA e 87.8% nel gruppo non DA, quindi non inferiore rispetto al DA. Nell'analisi multivariata dei risultati e delle caratteristiche biologiche dei tumori, è stato dimostrato che le dimensioni e il Grado del tumore sono fattori significativamente predittivi della DFS, mentre la DA vs la non DA come pure le caratteristiche dei linfonodi ed il numero di linfonodi sentinella rimossi, non sono dei fattori significativamente predittivi della DSF.

Dopo un follow up di 5 anni, non sono state riscontrate differenze tra i due bracci di randomizzazione in termini di sopravvivenza libera da malattia e in termini di OS. I linfonodi metastatici non sentinella nel gruppo DA sono stati riscontrati nel 13% dei casi. La discrepanza tra il basso tasso di recidive ascellari nel gruppo non DA (<15) e l'alto tasso di coinvolgimento linfonodale nel gruppo DA potrebbe essere dovuto al trattamento sistemico e all'uso della radioterapia, che possono quindi aver ridotto il volume di metastasi ascellari residuo [4].

Alla fine degli anni '90 è stato disegnato lo studio multicentrico Z0011 [15], con lo scopo primario di determinare l'effetto della DA sulla OS in pazienti con LS metastatico. Le pazienti con carcinoma

mammario T1/T2 con massimo 2 linfonodi sentinella metastatici sono state randomizzate in due bracci, dissezione ascellare vs non dissezione ascellare. Tutte le donne hanno ricevuto chirurgia conservativa, seguita da radioterapia e terapia sistemica adiuvante (chemio e/o ormonoterapia).

Il primo endpoint è stato l'OS, il secondo è stato la DFS. L'arruolamento da parte di 115 istituti è iniziato nel 1999 e concluso anticipatamente per mancanza di eventi nel 2004. Sono state arruolate 891 pazienti e randomizzate in due differenti bracci, sono state escluse 35 pazienti perché non hanno dato il consenso allo studio. Le pazienti sono state sottoposte in un braccio a tumorectomia e biopsia del linfonodo sentinella sola (436 donne), e in un secondo braccio a tumorectomia, biopsia (420 donne).

La mediana del numero dei linfonodi asportati è stata 17 nel gruppo DA e 2 nel gruppo BLS. La mediana del numero di linfonodi istologicamente coinvolti (inclusendo i linfonodi sentinella) nel gruppo DA e nel gruppo BLS è stata 1, uguale in entrambi i gruppi. Nel gruppo della DA, il 27,3% (97 pazienti) ha avuto metastasi nei linfonodi diversi dal linfonodo sentinella.

Dopo un follow up mediano di 6,3 anni (range 5,2-7,7), recidive locoregionali sono state riscontrate in 29 pazienti, 3,4% dell'intera popolazione randomizzata. Le recidive locoregionali nel braccio BLS sono state identificate in 8 pazienti (1,8%) paragonati a 15 pazienti del gruppo DA (3,6%); il numero di recidive locali a 5 anni è stato 7 (1,6%) e 13 (3,1%) rispettivamente nel gruppo BLS sola e nel gruppo DA. Le recidive regionali ipsilaterali ascellari sono state simili tra i due gruppi, in particolare 5 pazienti (0,9%) nel braccio BLS e 2 (0,5%) pazienti nel braccio DA.

Il tempo di sopravvivenza libera da recidiva locale e libero da recidiva regionale non è stato differente tra i due gruppi, non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i due bracci in termini di sopravvivenza libera da malattia. La DFS è stata 83,9% per BLS e 82,2 % per DA. La sopravvivenza libera da recidiva locoregionale è stata a 5 anni 96,7% per il gruppo sottoposto a BLS e 95,7% nel gruppo della dissezione ascellare.

La overall survival è stata 92,5% per BLS e 91,8% per DA, senza differenza significativa. Il tasso di infezioni della ferita chirurgica, di sieromi a livello ascellare, di parestesie e di linfedema è stato più elevato nel gruppo DA rispetto al gruppo BLS, in modo statisticamente significativo ($P < 0.001$).

In un aggiornamento dello studio (16) con un follow-up mediano di 9,3 anni (range interquartile, 6,93-10,34 anni), la sopravvivenza globale a 10 anni è stata dell'86,3% nel gruppo BLS e dell'83,6% nel gruppo DA (HR, 0,85 [1-sided 95% CI, 0-1,16]; non inferiorità $P = 0,02$). La sopravvivenza libera da malattia a 10 anni è stata dell'80,2% nel gruppo BLS da solo e del 78,2% nel gruppo DA (HR, 0,85 [95% CI, 0,62-1,17]; $P = 0,32$).

Tra il 5° e il 10° anno, è stata osservata 1 recidiva regionale nel gruppo BLS vs nessuna nel gruppo DA. L'incidenza delle recidive regionali a dieci anni non differiva significativamente tra i 2 gruppi (0,5% nel gruppo DA vs. 1,5% nel gruppo BLS; $P=0,36$). La sopravvivenza globale a 10 anni per le pazienti trattate con la sola dissezione del linfonodo sentinella non è stata inferiore alla sopravvivenza globale per quelle trattate con dissezione dei linfonodi ascellari. Questi risultati quindi non supportano l'uso routinario della dissezione dei linfonodi ascellari in questa popolazione di pazienti. [16]

Confrontando i risultati con quanto era stato pubblicato da Fisher, il tasso di recidiva dell'ascella a 10 anni di follow up nel gruppo BLS è stato di 1,5% nello Z0011 contro il 19% circa nel B04. Questi dati probabilmente dimostrano che quanto riscontrato nello Z0011 è il frutto delle moderne terapie sistemiche adiuvanti, senza il bisogno della dissezione ascellare.

I risultati dello Z0011 indicano che donne con linfonodo sentinella positivo e con T1-T2 clinico sottoposte a chirurgia conservativa con radioterapia seguita da terapie sistemiche non hanno benefici dalla dissezione ascellare in termini di controllo locale, DFS o OS. L'unica informazione in più data dalla DA è il numero di linfonodi coinvolti da metastasi. Questa informazione prognostica, universalmente utilizzata in passato per scegliere le terapie sistemiche, è ottenuta al costo di un aumento significativo delle morbidità [17].

L'unico rationale per la DA in queste pazienti sarebbe giustificato se il ritrovamento di altri linfonodi metastatici nell'ascella fosse importante nel cambiamento delle terapie sistemiche. Visto che le linee guida non supportano differenze nelle terapie sistemiche adiuvanti in base al numero di linfonodi coinvolti, ad eccezione di qualche selezionato sottogruppo, la DA non appare essere giustificata nella popolazione di questo trial [18].

Lo studio Z0011 non include pazienti sottoposte a mastectomia, chirurgia conservativa senza radioterapia, o trattate con irradiazione parziale della mammella o con chemioterapia neoadiuvanti; in quest'ultimo gruppo di pazienti la DA rimane il trattamento gold standard quando la BLS risulta positiva per metastasi.

Nell'analisi degli studi che valutano il trattamento dell'ascella vanno infine citate due importanti sperimentazioni italiane che hanno recentemente concluso l'arruolamento dei casi ed i cui risultati sono in fase di elaborazione: trial SOUND e SINODAR ONE.

Il SOUND [19], iniziato a gennaio 2012, ha arruolato pazienti con T1 candidate a trattamento chirurgico conservativo con linfonodi negativi sia clinicamente che ad un'ecografia ascellare preoperatoria. Sono stati anche considerate eleggibili le donne con ecografia negativa o citologia linfonodale negativa ma con un quadro ecografico di linfonodi dubbi/sospetti.

Le pazienti sono state randomizzate in 2 bracci: BLS con DA in caso di macrometastasi linfonodale vs nessuno staging ascellare chirurgico. Il primo endpoint è la DFS valutata con un margine di non inferiorità del 2,5 %.

Il SINODAR ONE [20] è un trial randomizzato in aperto, a due braccia ed è disegnato come uno studio di non-inferiorità per verificare che il trattamento sperimentale (nessun intervento sui linfonodi ascellari) non sia controbalanciato da un peggioramento significativo nella sopravvivenza o nel rischio di recidiva locoregionale rispetto al trattamento standard (asportazione dei linfonodi ascellari del I e II livello).

Le pazienti, indipendentemente dal tipo di chirurgia ricevuta a livello mammario (conservativa o radicale), in caso di metastasi al linfonodo sentinella e/o a un eventuale linfonodo parasentinella o accessorio vengono randomizzate a uno dei seguenti due gruppi di intervento:

- gruppo 1: asportazione dei linfonodi ascellari del I e II livello. In ogni caso indispensabile l'asportazione di almeno 10 linfonodi (trattamento standard).
- gruppo 2: nessun intervento sui linfonodi ascellari (trattamento sperimentale).

Dopo la chirurgia le pazienti, in funzione delle caratteristiche bio-patologiche e secondo i criteri previsti dalle linee guida internazionali, potranno ricevere: nessun ulteriore trattamento; radioterapia complementare; terapia medica adiuvante (chemio e/o ormonoterapia).

La società americana di oncologia clinica (ASCO) a seguito dei risultati dello studio di Giuliano et al. [15] ha pubblicato, già nel 2014, le raccomandazioni per la biopsia del linfonodo sentinella in pazienti con Early-stage breast cancer sul Journal of Clinical Oncology [21] confermandole poi nel 2017 [22]. I metodi utilizzati dall'ASCO per aggiornare le proprie linee guida sono stati una revisione sistematica completa della letteratura e la convocazione di un Comitato di aggiornamento altamente specializzato chiamato ad esaminare le prove. Queste raccomandazioni comprendono:

- i medici non dovrebbero consigliare la dissezione ascellare alle donne con tumore early-stage che non hanno metastasi linfonodali.
- i medici non dovrebbero consigliare la DA alle donne con tumore in stadio precoce che hanno uno o due linfonodi sentinella metastatici e che riceveranno chirurgia conservativa seguita da radioterapia frazionata convenzionale sul seno operato.
- I medici dovrebbero offrire la DA alle donne con tumore della mammella early-stage con metastasi ascellari riscontrate nel linfonodo sentinella che sono candidate alla mastectomia.
- I medici dovrebbero offrire la BLS alle donne che hanno un tumore operabile con le seguenti caratteristiche: multicentrico, nel carcinoma duttale in situ candidato a mastectomia, con pregressa chirurgia mammaria e/o ascellare, o che sono state sottoposte a terapie sistemiche neoadiuvanti.

Già nel 2015, in seguito alla 14° conferenza internazionale di ST. Gallen è stato pubblicato il Consensus che riassume le nuove “evidence” per le terapie locoregionali e sistemiche dell'early stage breast cancer.

Per quanto concerne in particolare lo staging ascellare il gruppo di esperti ha esaminato la situazione delle pazienti con macrometastasi in 1 o 2 linfonodi sentinella. Alla luce dei risultati degli studi pubblicati tutti sono stati unanimi nel sostenere che la dissezione ascellare deve essere proposta solo dopo mastectomia.

Una netta maggioranza dei Panelisti avrebbe accettato l'omissione della dissezione ascellare in seguito a chirurgia conservativa seguita dalla radioterapia standard. Nelle pazienti con linfonodi clinicamente positivi nel caso di downstaging dopo la chemioterapia neoadiuvante, il gruppo ha ritenuto che la biopsia del linfonodo sentinella sia appropriata, ma che in questa situazione la dissezione ascellare dovrebbe essere effettuata anche in caso di un solo linfonodo sentinella positivo. I tassi dei falsi negativi rimangono tuttavia alti a meno che non siano esaminati 3 o più linfonodi sentinella [23].

Analizzando inoltre le linee guida Nazionali (AIOM 2020) ed Internazionali (NICE, NCCN), ad oggi, tutte concordano sulla possibilità di omettere la dissezione ascellare, in caso di 1 o 2 linfonodi macrometastatici nella sola chirurgia conservativa. Nel caso della mastectomia, siamo in attesa dei diversi studi in corso a livello Europeo.

BIBLIGRAFIA

1. Pesce C, Morrow M. The need for lymph node dissection in non metastatic breast cancer. *Annu Rev Med* 2013;64:119–29
2. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, Whitworth PW, Blumencranz PW, Reintgen DS, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011; 306: 385–93.
3. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11: 927–33.
4. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010;251:595–600.
5. van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdes Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1277–84.
6. Toesca A, Luini A, Veronesi P, Intra M, Gentilini O. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer The Experience of the European Institute of Oncology in Special Clinical Scenarios. *Breast Care (Basel)*. 2011; 6(3): 208-214.
7. Hwang RF, Gonzales- Angulo AM, Yi M, Buchholz TA, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, et al. . Low locoregional failure rate in selected breast cancer patients with tumor- positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer* 2007; 110 : 723-730.
8. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node positive breast cancer *J Clin Oncol* 2009; 27: 2946-2953.
9. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567–75.
10. Axillary lymph node dissection versus no dissection in patients with T1N0 breast cancer: a randomized clinical trial (INT09/98). Agresti R, Martelli G, Sandri M, Tagliabue E, Carcangiu ML, Maugeri I, et al. *Cancer* 2014 Mar 15; 120(6): 885-93. doi: 10.1002/cncr.28499.
11. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn H-J, Panel members. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22:1736-1747.

12. Piccart-Gebhart MJ, Sotiriou C. Adjuvant chemotherapy-yes or no? Prognostic markers in early breast cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(suppl 12): xii2- xii7.
13. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med.* 1985;312:674-681.
14. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. *Lancet Oncol.* 2013 Apr;14(4): 297-305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7): e254.
15. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011 Feb 9; 305(6): 569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90.
16. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 September 12; 318(10): 918-926. doi:10.1001/jama.2017.11470.
17. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al., American College of Surgeons Oncology Group. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group trial Z0011. *J Clin Oncol.* 2007; 25(24): 3657-3663.
18. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009; 20(8): 1319-1329.
19. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *Breast* 2012; 21:678–681.
20. Tinterri C, Canavese G, Bruzzi P, Dozin B. SINODAR ONE, an ongoing randomized clinical trial to assess the role of axillary surgery in breast cancer patients with one or two macrometastatic sentinel nodes. *Breast.* 2016 Dec; 30: 197-200. doi: 0.1016/j.breast.2016.06.016.
21. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014 May 1; 32(13): 1365-83.
22. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Lyman GH, Somerfield MR,

Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. J Clin Oncol 2017 Feb 10; 35(5): 561-564.

23. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al., Panel members. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 2015 Aug; 26(8): 1533-1546.