**SENOMIC: en nationell kohortstudie på överlevnad och axillrecidiv hos bröstcancerpatienter med mikrometastas i sentinel node som inte genomgår kompletterande axillutrymning**

Huvudansvariga för studien:

**Leif Bergkvist,** professor, Kirurgiska kliniken, Västmanlands sjukhus, Västerås och Centrum för Klinisk Forskning i Västerås, Uppsala universitet

**Jan Frisell,** professor, Bröst- och Endokrinkirurgiska Kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, och Institutionen för Molekylär Medicin och Kirurgi, Karolinska institutet, Stockholm

**Jana de Boniface,** docent, Bröstcentrum, Capio S:t Görans sjukhus AB, Stockholm, och Institutionen för Molekylär Medicin och Kirurgi, Karolinska institutet, Stockholm

**Yvette Andersson,** medicine doktor, Kirurgiska kliniken, Västmanlands sjukhus, Västerås och Centrum för Klinisk Forskning i Västerås, Uppsala universitet

**Studieprotokoll version 5, 2017-12-14**

**Innehåll**

1. Sammanfattning 4

2. Bakgrund 4

3. Syfte 6

4. Hypotes 6

5. Metod 6

Inklusionskriterier 6

Exklusionskriterier 7

Genomförande 7

Preoperativ utredning 8

Injektion av isotop och blåfärg 8

Operation 8

Patologi 8

Nedfryst material 8

Adjuvant behandling 9

Registrering 9

Uppföljning 10

6. Deltagande 10

7. Statistik och powerberäkning 10

8. Etik 11

9. Betydelse 12

10. Tidsplan 12

11. Ekonomi 12

Beräknad kostnad 12

Finansiering 13

12. Withdrawal 13

13. Referenser 13

**1. Sammanfattning**

Sentinel node (SN)-biopsi vid bröstcancer har visat sig vara en tillförlitlig metod, och flera uppföljningsstudier har visat att det är säkert att avstå från kompletterande axillutrymning (ALND) vid negativ SN. Man har också sett att enbart SN-biopsi ger betydligt lindrigare armbesvär efter operationen.

Då man har noterat en överraskande låg frekvens av axillrecidiv hos de patienter där man helt avstått från axillingrepp (varken SN-biopsi eller axillutrymning), eller från kompletterande ALND vid positiv SN, har man allt mer börjat ifrågasätta betydelsen av ALND även hos de patienter som har metastas i SN. En stor randomiserad studie (ISBCG23-1) kunde inte visa någon skillnad i 5-års sjukdomsfri överlevnad mellan patienter med mikrometastas i SN som antingen genomgick ALND eller inte.

Denna svenska multicenterstudie kommer att inkludera patienter med mikrometastas i SN. Dessa kvinnor kommer inte att genomgå ALND men registreras i en kohort. Patienterna behandlas för övrigt enligt det nationella vårdprogram och kommer att följas kliniskt årligen i 5 år, efter 10 år och slutligen efter 15 år. Som en frivillig del sparas också fryst material från primär tumör för eventuella framtida behov att analysera nya faktorer.

**2. Bakgrund**

Eventuell metastasering till lymfkörtlar är en av de faktorer som har störst betydelse för prognosen vid bröstcancer [[1-3](#_ENREF_1)]. Lymfkörtelmetastaser delas in i isolerade tumörceller (≤0,2 mm), mikrometastaser (>0,2-2 mm) och makrometastaser (>2 mm) [[4](#_ENREF_4)]. Lymfkörtlar innehållande isolerade tumörceller räknas enligt TNM-klassifikationen som negativa (N0).

Vid operation av bröstcancer ingår axillkirurgi i form av axillutrymning (ALND) eller sentinel node (SN)-biopsi. Syftet med axillkirurgi har ansetts vara dels diagnostisk för att kunna ta ställning till adjuvant behandling, dels terapeutisk för att minska/eliminera tumörbörda. Den terapeutiska effekten har dock allt mer börjat ifrågasättas.

Sentinel node-biopsi har visat sig vara en tillförlitlig metod [[5](#_ENREF_5)], och flera uppföljningsstudier har visat att det är säkert att avstå från kompletterande ALND vid negativ SN [[6-10](#_ENREF_6)]. Den största fördelen med SN-biopsi är att frekvensen och svårighetsgraden av armbesvär minskar betydligt då man opererar bort färre lymfkörtlar från axillen [[11-13](#_ENREF_11)].

Att avstå från ALND vid negativ SN är standardbehandling i Sverige och de flesta andra länder i västvärlden. Vid positiv SN gör man idag en kompletterande ALND (oftast i samma seans efter att man har fått svar på fryssnitt). Hos cirka 50-65 % av patienterna hittar man dock inga ytterligare metastaser i de övriga körtlarna [[14](#_ENREF_14)] och man har då opererat bort flera körtlar ”i onödan”. Hos patienter med mikrometastas i SN är risken för ytterligare metastaser ännu lägre, cirka 10 % [[15](#_ENREF_15)].

Intressant nog har man också noterat en överraskande låg frekvens av axillrecidiv hos patienter där man helt avstått från axillingrepp eller från kompletterande axillutrymning då SN varit positiv [[16-22](#_ENREF_16)]. Man har dessutom sett i uppföljningsstudier att incidensen av axillrecidiv hos patienter med negativ SN som inte genomgått axillutrymning är mycket lägre än förväntat med tanke på att andelen med falskt negativ SN är cirka 5-10% [[5](#_ENREF_5), [9](#_ENREF_9), [18](#_ENREF_18)]. Det tyder på att inte alla metastatiska lymfkörtlar utvecklas till kliniskt betydelsefulla metastaser.

Överlevnaden hos patienter med mikrometastaser har tidigare visats ligga mellan den för körtelnegativa och den för körtelpositiva patienter [[23](#_ENREF_23)]. Ytterligare en studie, där patienter med mikrometastas i SN genomgick ALND i 79,5% av fallen, visade sämre överlevnad för dessa patienter än de utan körtelmetastaser [[16](#_ENREF_16)]. Vår egen grupp visade en sämre 5-års sjukdomsfri överlevnad hos patienter med mikrometastas jämfört med patienter utan metastaser (94,1 *versus* 96,9%), medan den totala överlevnaden inte skilde sig signifikant [[24](#_ENREF_24)]. Även den holländska MIRROR-studien [[25](#_ENREF_25)] manar till viss försiktighet då man såg en mer än fördubblad frekvens av axillrecidiv hos patienter med mikrometastas i SN som inte genomgick ALND jämfört med SN-negativa (5,6 resp. 2,3 % efter 5 år). Den hittills enda randomiserade studien som nyligen publicerade sina resultat jämförde 464 patienter med SN-mikrometastas som genomgick ALND med 467 patienter där man avstod från ALND. Det fanns ingen skillnad i 5-års sjukdomsfri överlevnad och författarna konkluderar att man kan avstå ifrån ALND vid begränsad spridning till SN [[26](#_ENREF_26)].

En annan, mycket omdebatterad randomiserad studie kunde inte visa någon skillnad i överlevnad mellan patienter med positiva SN (inklusive makrometaser) som gjorde ALND eller inte. Denna studie, Z0011, inkluderade bara patienter som genomgick sektorresektion och fick postoperativ strålbehandling mot hela bröstet och där man fann högst två SN med metastas [[27](#_ENREF_27)]. I en tidigare studie, som mellan 1993 och 2002 randomiserade 473 kvinnor äldre än 60 år till antingen ALND eller ingen axillkirurgi [[22](#_ENREF_22)], sågs inte heller någon skillnad i överlevnad. Både Z0011 och den tidigare studien misslyckades dock med att uppfylla inkluderingsmålet, och sannolikt ingick för få patienter för att kunna hitta en måttlig skillnad i dödlighet. Nyligen publicerades en review av studier som jämför SN-positiva patienter som genomgått axillutrymning med patienter där man avstått [[28](#_ENREF_28)]. Slutsatsen var att det verkar vara säkert att avstå från axillutrymning hos vissa patienter. De allra flesta av de ingående studierna var dock retrospektiva studier, och majoriteten hade inkluderat få patienter.

**3. Syfte**

Huvudsyftet med SENOMIC-studien är att utvärdera om det är säkert att avstå från kompletterande axillutrymning vid mikrometastas i sentinel node vid bröstcancer.

**4. Hypotes**

Att avstå från axillutrymning vid mikrometastas i sentinel node försämrar inte överlevnaden för patienter med bröstcancer.

**5. Metod**

SENOMIC-studien designas som en kohortstudie för uppföljning av patienter med mikrometastas i sentinel node där man avstår från kompletterande axillutrymning.

Patienterna registreras i en databas och följs prospektivt. Som en valfri del sparas även fryst material av primärtumör för eventuellt behov att analysera nya faktorer i framtiden.

**Inklusionskriterier**

* Patienter med kliniskt körtelnegativ, invasiv bröstcancer T1-T3 där PAD visar mikrometastas i SN
* Patienter genomgår sektorresektion eller mastektomi
* Patienten ska ha gett muntligt och skriftligt medgivande

**Exklusionskriterier**

* Preoperativt diagnostiserade lymfkörtelmetastaser
* Metastaser > 2 mm i SN
* Metastaser utanför ipsilaterala axillen vid operationen
* Tidigare invasiv bröstcancer i anamnesen
* Graviditet
* Bilateral invasiv bröstcancer där någon av sidorna omfattas av övriga exklusionskriterier
* Medicinsk kontraindikation för adjuvant systemisk behandling

**Genomförande**

Det finns två alternativ för inkluderingsprocessen beroende om deltagande klinik använder sig av peroperativt fryssnitt av SN eller inte.

1. Kliniker som använder SN fryssnitt: patienter som uppfyller inklusionskriterierna erhåller muntlig och skriftlig information (se bifogad patientinformation) vid planering av operation. Anledningen till att patienterna preliminärt inkluderas före operationen är att möjliggöra inklusion av de patienter där mikrometastas påvisas redan vid fryssnitt. De patienter som accepterar deltagande skriver under informerat samtycke. Slutlig registrering i studien sker när slutgiltigt svar på SN föreligger postoperativt.
2. Kliniker som inte använder SN fryssnitt: patienter som uppfyller inklusionskriterierna informeras om studien först efter operationen, när slutgiltigt svar på SN föreligger. De patienter som accepterar deltagande skriver under informerat samtycke.

De patienter som uppfyller inklusionskriterierna men som av olika skäl inte inkluderas i studien registreras med kodnummer och orsak till varför patienten inte inkluderas samt övriga uppgifter enligt protokoll (se bilaga), detta för att vi ska kunna redogöra för bortfall i ett CONSORT-schema.

**Preoperativ utredning**

Preoperativ utredning görs enligt lokala rutiner med trippeldiagnostik. Ultraljud av axillen är valfritt.

**Injektion av isotop och blåfärg**

Injektion av isotop och blåfärg genomförs enligt lokala rutiner och kan ske intrakutant ovan tumören, kring tumören eller periareolärt. Bildtagning är valfritt.

**Operation**

Sentinel node-biopsi utförs efter injektion av isotop och blåfärg i det ipsilaterala bröstet. Sentinel nodes identifieras med hjälp av Geigermätare och definieras som körtlar som är blåa och/eller radioaktiva. Fler än fyra körtlar bör inte tas ut. Fryssnitt på sentinel node är valfritt, se under ”Genomförande” ovan. Om misstanke om extensiv metastasering i axillen uppstår under operationen, skall detta verifieras med fryssnitt och axillutrymning görs i så fall i samma seans.

I de fall patienten ska få neoadjuvant behandling genomförs SN-biopsi innan denna behandling påbörjas. Patienten kan då inkluderas i studien antingen direkt då PAD-svar på SN föreligger eller då operationen på bröstet planeras. Vid tillkomst av palpabla lymfkörtlar eller om brösttumören bedöms progrediera under neoadjuvant behandling bör en konventionell axillutrymning utföras och patienten inte erbjudas studiedeltagande.

**Patologi**

Sentinel node och primärtumör bör undersökas enligt KVAST-dokumentet (www.svfp.se/node/214). Immunhistokemi av SN är valfritt. Tumöregenskaper dokumenteras enligt gängse rutiner och bör omfatta storlek, histologisk typ, hormonreceptorstatus, HER2-neu status, proliferation samt tumörgrad. Eventuella lymfkörtelmetastaser mäts och klassificeras.

**Nedfryst material**

Denna studie kommer att pågå under längre tid och det kommer att dröja flera år innan vi får resultaten. Under denna tid kommer det sannolikt att fortsätta upptäckas nya prognostiska och prediktiva faktorer. För att kunna ha möjlighet att undersöka även nya faktorer i vårt material rekommenderas det att material från primärtumör fryses ned för eventuell framtida undersökning. Denna del av studien är frivillig då inte alla kliniker har tekniska möjligheter att göra detta.

Material som ska frysas tas om hand från de färska preparaten enligt lokala rutiner och förvaras sedan i respektive regional biobank.

**Adjuvant behandling**

Adjuvant och neoadjuvant behandling bör ges i enlighet med nationella vårdprogrammet. Patienter med mikrometastaser betraktas som körtelpositiva. Strålbehandling bör ske i enlighet med Svenska bröstcancergruppens SweBCGs riktlinjer med targetdefinitioner enligt Svenska bröstradioterapigruppen (SBRG). Ett deltagande i studien innebär *inte* att strålbehandling eller annan adjuvant behandling får erbjudas mer frikostigt än till motsvarande patientkategori som inte deltar i studien. Studien undersöker effekten av begränsad kirurgi vilket inte får kompenseras genom ökad användning av annan terapi.

**Registrering**

Alla patienter som slutligen inkluderas i studien registreras med hjälp av ett inklusionsprotokoll. Inkluderbara patienter som av någon anledning inte inkluderas i studien registreras på ett särskilt protokoll (se bilagor). I protokollen ges uppgifter om ålder, genomgången operation, tumör- och lymfkörtelkarakteristika samt adjuvant behandling. Protokollen insändes tillsammans med PAD-kopior till Centrum för Klinisk Forskning, Västmanlands sjukhus, 721 89 Västerås. Här förs uppgifterna in i ett dataregister. Uppgifterna är konfidentiella och registret är sekretesskyddat, dvs inga uppgifter kan spåras tillbaka till patienten i forskningsrapporten och inga obehöriga får ta del av registrets uppgifter om den enskilde. Registret kommer att bestå tills vidare och anmälas enligt Personuppgiftslagen (PUL, 1998:204). Ansvarig myndighet för registret är Landstinget Västmanland, Västmanlands sjukhus, 721 89 Västerås, telefon 021-17 30 00.

**Uppföljning**

Samtliga patienter följs med kliniska kontroller och mammografi årligen i fem år samt efter 10 och 15 år. Den sista kontrollen kan komma att ersättas av brev- eller telefonuppföljning kombinerad med mammografi. Uppgifter om senaste uppföljningsdatum och eventuella återfall och dödsfall rapporteras till studieledningen via ett uppföljningsprotokoll (se bilaga).

**6. Deltagande**

Deltagande kliniker måste rutinmässigt utföra sentinel node-biopsi.

**7. Statistik och powerberäkning**

Primär endpoint är incidens av sjukdomsfri överlevnad (disease-free survival, DFS). Sekundära endpoints är axillrecidiv, total och cancerspecifik överlevnad. Överlevnad och tid till axillrecidiv redovisas enligt Kaplan-Meier där tiden räknas från den primära operationen och 95 % konfidensintervall räknas ut.

Baserad på data från vår Svenska kohort- och valideringsstudie [[6](#_ENREF_6), [29](#_ENREF_29)] vet vi att kvinnor med mikrometas i sentinel node hade en DFS på 79,6 %. Av dessa blev tre fjärdedelar axillutrymda fast bara 22 % hade fått kemoterapi. I årets RCT från Milano [[26](#_ENREF_26)] rapporteras däremot en DFS på hela 87,8 % bland kvinnor med SN-mikrometastaser som inte axillutrymts. Vi utgår ifrån att inte acceptera en 5-års DFS lägre än 80 %. Nollhypotesen blir således H0: proportionen DFS =80% i populationen. Notera att den kliniska frågeställningen är att DFS ska vara minst 80 % (d.v.s. ett enkelsidigt test). Kutym brukar ändå vara att dessa frågeställningar statistiskt testas med 2-sidiga test för att vara konservativa.

Det behövs 452 patienter för att få 80 % styrka för att visa att DFS inte är 80 % ifall den observerade DFS blir 85 %. Eftersom det är skillnad i den postoperativa strålbehandlingen beroende på huruvida bröstbevarande kirurgi eller mastektomi utförts, och då evidens är knapphändig framför allt vid mastektomi, planerar vi att i första hand inkludera totalt 452 patienter för en första analyskohort. Därefter fortsätter inklusionen bara med patienter som genomgår mastektomi och/eller får neoadjuvant behandling tills denna kohort själv också uppnår inkluderade patienter.

Binär logistisk regression används för att jämföra patienter med någon typ av händelse med de utan händelse. Interimsanalys kommer att göras efter 2-3 år.

Gränsen för statistisk signifikans sätts vid p=0,05.

**8. Etik**

Studien har godkänts av etikkommittén vid Karolinska Institutet, Stockholm, den 4 september 2013, diarienummer 2013/1258-31/4. Det primära godkännandet omfattar Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm och Västmanlands sjukhus i Västerås. Alla svenska enheter som utför sentinel node operation tillfrågas om deltagande och ansluts via en tilläggsansökan till etikkommittén i Stockholm (Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm, FE 289,

171 77 Stockholm).

Baserad på äldre studier kan en viss riskökning för axillrecidiv för den enskilde patienten som inte genomgår kompletterande ALND inte uteslutas. Nyare studier, där patienterna fått adjuvant kemoterapi enligt dagens standard för körtelpositiva patienter, visat dock ingen försämrad överlevnad eller ökad risk för axillrecidiv. Patienten kommer att följas noggrant och får behandling vid behov.

Denna risk får vägas mot den betydande nytta, med mindre armmorbiditet, som medföljer lindrigare kirurgi. Allt fler bröstkirurger, i Sverige och utomlands, överger ALND hos patienter med mikrometastas i SN. Risken finns att man inför tillvägagångssättet som rutin innan det finns tillräcklig evidens och det är därför angeläget att pröva och registrera detta i studieform.

**9. Betydelse**

Då de flesta patienter med mikrometastas i sentinel node inte har några ytterligare metastaser, och det dessutom enligt tidigare studier finns tecken till att även kvarlämnade metastaser inte har en betydande påverkan på prognosen, är det sannolikt att många patienter genomgår onödigt stor kirurgi som i flera fall leder till ökad armmorbiditet. Om vi kan visa att det är säkert att avstå från axillutrymning kan ett stort antal patienter besparas onödigt lidande.

Att avstå från axillutrymning kommer också att minska resursbehovet för operation, patologisk bedömning och vårdtid.

**10. Tidsplan**

Varje år insjuknar nära 8000 kvinnor i Sverige i bröstcancer. Ungefär 5-10% (400-800) av dessa har mikrometastas. Om vi inkluderar minst hälften av dessa kommer inklusionen att ta ytterligare cirka 2-3 år. Inklusionsstiden kan minska om även centra utanför Sverige vill delta i studien.

**11. Ekonomi**

**Beräknad kostnad**

Insamling av uppgifter, registrering av data och analyser kommer att utföras av forskare och forskningsassistent.

Forskningsassistent (50 % i 5 år): 600 000 kr

Forskare (genomsnittligt 25 % i 5 år): 900 000 kr

Statistiker: 50 000 kr

Etikansökan: 16 000 kr

Möten: 50 000 kr

Totalt: 1 616 000 kr

**Finansiering**

Medel kommer att sökas från bland annat Cancerfonden och BRO.

**12. Withdrawal**

Patienter som önskar dra sig ur studien kan när som helst göra det utan motivering. Patienten kan begära att få en kompletterande axillutrymning gjord under uppföljningstiden.

**13. Referenser**

**1. Carter, C.L., C. Allen, and D.E. Henson, *Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases.* Cancer, 1989. 63(1): p. 181-7.**

**2. Fisher, B., et al., *Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update.* Cancer, 1983. 52(9): p. 1551-7.**

**3. Soerjomataram, I., et al., *An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 2008. 107(3): p. 309-30.**

**4. Singletary, S.E., et al., *Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer.* J Clin Oncol, 2002. 20(17): p. 3628-36.**

**5. Nieweg, O.E., et al., *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer.* Eur J Nucl Med, 1999. 26(4 Suppl): p. S11-6.**

**6. Andersson, Y., et al., *Axillary recurrence rate 5 years after negative sentinel node biopsy for breast cancer.* Br J Surg, 2012. 99(2): p. 226-31.**

**7. Krag, D.N., 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(10): p. 927-33.**

**8. Pepels, M.J., et al., *Safety of avoiding routine use of axillary dissection in early stage breast cancer: a systematic review.* Breast Cancer Res Treat, 2011. 125(2): p. 301-13.**

**9. van der Ploeg, I.M., et al., *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(12): p. 1277-84.**

**10. Veronesi, U., et al., *Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection.* Eur J Cancer, 2005. 41(2): p. 231-7.**

**11. Celebioglu, F., et al., *Lymph drainage studied by lymphoscintigraphy in the arms after sentinel node biopsy compared with axillary lymph node dissection following conservative breast cancer surgery.* Acta Radiol, 2007. 48(5): p. 488-95.**

**12. Land, S.R., et al., *Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32.* J Clin Oncol, 2010. 28(25): p. 3929-36.**

**13. Lucci, A., et al., *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): p. 3657-63.**

**14. Degnim, A.C., et al., *Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients.* Cancer, 2003. 98(11): p. 2307-15.**

**15. Andersson, Y., et al., *Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases: evaluation of the tenon score.* Breast Cancer (Auckl), 2012. 6: p. 31-8.**

**16. Cox, C.E., et al., *Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer.* J Am Coll Surg, 2008. 206(2): p. 261-8.**

**17. Hwang, R.F., et al., *Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection.* Cancer, 2007. 110(4): p. 723-30.**

**18. Rutgers, E.J., *Sentinel node biopsy: interpretation and management of patients with immunohistochemistry-positive sentinel nodes and those with micrometastases.* J Clin Oncol, 2008. 26(5): p. 698-702.**

**19. Zurrida, S., et al., *Axillary radiotherapy instead of axillary dissection: a randomized trial. Italian Oncological Senology Group.* Ann Surg Oncol, 2002. 9(2): p. 156-60.**

**20. Fisher, B., et al., *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(8): p. 567-75.**

**21. Fisher, B., 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(11): p. 674-81.**

**22. Rudenstam, C.M., et al., *Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93.* J Clin Oncol, 2006. 24(3): p. 337-44.**

**23. Chen, S.L., F.M. Hoehne, and A.E. Giuliano, *The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis.* Ann Surg Oncol, 2007. 14(12): p. 3378-84.**

**24. Andersson, Y., et al., *Axillary recurrence rate 5 years after negative sentinel node biopsy for breast cancer.* Br J Surg, 2012. 99(2): p. 226-31.**

**25. Pepels, M.J., et al., *Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells.* Ann Surg, 2012. 255(1): p. 116-21.**

**26. Galimberti, V., et al., *Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial.* Lancet Oncology, 2013. 14(4): p. 297-305.**

**27. Giuliano, A.E., et al., *Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial.* Ann Surg, 2010. 252(3): p. 426-32; discussion 432-3.**

**28. Francissen, C.M., et al., *Axillary Recurrence After a Tumor-Positive Sentinel Lymph Node Biopsy Without Axillary Treatment: A Review of the Literature.* Ann Surg Oncol, 2012.**

**29. Andersson, Y., et al., *Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes.* J Clin Oncol, 2010. 28(17): p. 2868-73.**