

유방암 환자에서 감시림프절 전이 양성 때 비감시림프절 전이 예측인자

정승필, 배정원, 이상욱, 이재복, 손길수, 채양석¹, 조규란², 구범환
고려대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실, ²영상의학 교실

Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer with positive sentinel lymph nodes

Seung Pil Jung, Jeoung Won Bae, Sang Uk Woo, Jae Bok Lee, Gil Soo Son, Yang Sok Chae¹, Kyu Ran Jo², Bum Hwan Goo¹

Department of Surgery, ¹pathology, and ²Radiology, Medicine, Korea University, College of Medicine, Seoul, Korea.

Abstract: Prediction of Additional Axillary Metastasis of Breast Cancer with Positive Sentinel Lymph Nodes.

Purpose: Axillary lymph node dissection in breast cancer patients with positive sentinel lymph node (SLN) is accepted as a routine procedure. In a significant proportion of women with breast cancer, the SLN is the sole site of regional metastasis. These patients would not be expected to benefit from com-

plete lymph node dissection. The purpose of this study is to determine which factors are associated with additional positive lymph nodes in the axilla of patients who have positive sentinel lymph nodes.

Methods: Between September 2001 and May 2005, we examined 135 cases where the patients underwent a breast conserving operation and a SLN biopsy. There were 34 patients with positive SLN. Univariate analysis was used to identify the clinicopathologic features in the SLN positive patients that can predict metastasis in the nonsentinel lymph nodes (NSLNs).

Results: Fifteen patients (44.1%) had metastasis in the NSLNs. There were significant differences in the location of tumors ($p=0.018$), the nodal status of each patient ($p=0.001$) and c-erbB2 protein expression ($p=0.017$) in NSLN metastasis as determined by univariate analysis.

Conclusion: The location of the breast cancer, nodal status and c-erbB2 expression are of predictive value for NSLN involvement. We suggest that a full axillary lymph node dissection may be considered as a sparing treatment in these situations.

(J Breast Cancer 2006;9: 337-342)

Key Words Breast cancer, nonsentinel lymph node, axillary lymph node dissection.

책임저자: 배정원

136-705 서울시 성북구 안암동 5가 126-1 고려대학교 의과대학 외과학

접수일: 2006년 11월 17일 게재승인일: 2006년 12월 13일

Tel: 02-920-5305, Fax: 02-928-9231, E-mail: kujwbae@korea.ac.kr

서 론

유방암 치료에 있어 액와림프절 광청술은 유방암 병기의 결정에 통한 예후의 예측과 전이된 림프절을 제거함으로써 치료적인 효과를 기대할 수 있다. 하지만 액와림프절 광청술에 의한 생존율의 향상은 약 5.6%로 보고되며, (1) 작은 종양의 낮은 액와림프절의 전이 가능성에 비해 액와림프절 광청술 후 발생할 수 있는 합병증은 저림감은 75~78%, 근력의 저하는 16~27% 그리고 림프 부종 등에 의한 팔의 부종은 10~30%로 보고된다. (2-4) 유방암에 대한 관심과 선별검사의 시행이 증가하며 조기의 유방암의 진단도 함께 상승하는 추세이다. 감시림프절 생검은 이러한 액와림프절 전이의 가능성이 적은 유방암에서 불필요한 액와림프절 광청술의 시행을 줄여 수술 후 합병증과 재원기간을 감소시킬 수 있다. Veronesi 등(5)은 전향적 무작위화 연구에서 감시림프절의 정확성을 96.9%로 보고하고 있으나, 남아있는 액와림프절의 재발의 가능성과 병기의 과소평가의 가능성을 완전히 배제할 수는 없으며 아직 대규모 무작위화 연구가 진행 중이다. 그러나, 엄격한 기준에 의한 감시림프절 생검의 결과로 감시림프절 생검에서 전이가 없는 경우는 약 95% 이상에서 비감시림프절 전이가 없으며, (6,7) 감시림프절 생검을 액와림프절 광청술의 대체 방법으로 활발히 시행하고 있는 추세이다. 또한, 감시림프절 생검에서 전이가 있는 경우에 액와림프절 광청술을 시행한 결과 40~60%에서 비감시림프절에 전이 음성으로 보고되고 있어(8-10) 이러한 감시림프절에 전이가 국한된 환자에서 액와림프절 광청술을 추가적으로 시행하여 생존율 향상에 도움이 되는 지는 논란이 있다. 림프절의 전이가 감시림프절에만 국한되어 있다면, 감시림프절 생검만으로도 병기의 결정과 치료적 목적을 달성할 수 있고, 림프절 광청술로 발생할 수 있는 합병증을 감소시킬 수 있을 것으로 생각된다. 이에 본 연구는 감시림프절 생검에서 전이 양성인 환자의 비감시림프절 전이를 예측할 수 있는 인자들을 연구하였다.

방 법

1) 연구대상

2001년 9월부터 2005년 5월까지 고려대학교 안암병원에서 조기 유방암으로 진단 받고, 임상적으로 림프절 전이 음성인 환자 중에서 감시림프절 생검을 시행한 후 액와림프절 광청술을 시행한 135예 중 감시림프절 전이 양성인 34예를 대상으로 하였다. 환측 액와부에 수술 받은 과거력이 있거나, 병변이 다발성이거나, 유도화학요법이나 방사선치료를 받았거나, 종괴를 절제생검 한 경우는 대상에서 제외하였다.

2) 감시림프절 생검방법

감시림프절 생검 방법은 전신 마취 후에 환부 유방의 유륜 피하에 0.8% Indigo-Carmine dye 5 cc를 4군데 나누어 주입하고 4분 후에 액와부 피부를 절개하여 염색된 림프 흐름을 따라 염색된 림프절을 모두 찾아 절제하여 병리과로 이송하였다. 절제된 림프절을 3등분 한 후 동결 절편하여 haematoxylin-eosin (H&E) 염색으로 전이여부를 판정하였다. 동결 절편상 전이 음성인 절제된 감시림프절은 모두 10% 포르말린에 고정하여 파라핀조직으로 포매하였으며, 포매된 조직은 4 um로 절편하여 일반적인 H&E 염색과 panantibody-cytokeratin 면역조직화학적 염색을 하여 전이 및 미세전이 여부를 관찰하였다. 미세전이 여부 판별을 위한 항체로는 Mouse anti-Cytokeratin (Pan), Clone AE1/AE3 (Zymed[®])을 1:100배로 희석하여 사용하고 PBS 완충액으로 세척한 후 발색은 diaminobenzidine (DAB)로 3~5분간 반응시킨 haematoxylin-eosin 염색으로 대조 염색 하였다. 음성 대조 슬라이드는 항체 대신 PBS로 대체하여 같은 과정으로 염색을 하며, 양성 대조는 전이가 있는 림프절 조직을 이용하였으며, 미세전이는 전이 병변의 크기가 2 mm 이하인 경우로 하였다.

3) 임상병리학적 특성과 비교

임무기록과 병리 보고서를 조사하여 환자의 나이, 종양의 위치와 크기, 림프절 전이 개수, 액와림프절 미세전이, 림프혈관 침범, 호르몬수용체 (에스트로겐, 프로게스테론 수용체), c-erbB2, p53의 존재여부와 비감시림프절 간의 연관성에 대해 연구하였다.

4) 통계

임상병리학적 인자들에 대한 비교 분석은 Chi-Square test를 이용하였고, p -value가 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판정하였고, 통계학적 분석은 SPSS for Window version 12.0을 이용하였다.

결 과

1) 감시림프절 생검

대상은 모두 여자였으며 평균연령은 50.0 ± 10.7 세였다. 감시림프절생검을 성공적으로 시행 받은 135예 중 감시림프절 전이 양성인 34예였고, 감시림프절 전이 음성은 101예였다. 101예의 감시림프절 음성 중에서 8예 (7.9%)는 비감시림프절 전이 양성이었다. 비감시림프절 전이 양성인 8예 중 4예는 level I, 4예는 level II에 있었다. 감시림프절 전이 양성을 보인 34예 중 15예 (44.1%)에서 비감시림프절 전이 양성이었으며, 19예

(59.1%)에서 비감시림프절 전이 음성이었다(Table 1).

감시림프절 전이 양성인 34예의 종양 특징으로 종양의 평균 크기는 19.3 ± 6.1 mm (9 - 32 mm) 였으며, 제거된 감시림프절의 평균 개수는 2.8 ± 2.2 개 (1 - 9개), 제거된 비감시림프절의 평균 개수는 14.7 ± 8.1 개(6 - 39개)였다(Table 2).

2) 비감시림프절 전이의 예측요소

연령에 의한 차이는 50세 미만군과 50세 이상군으로 구분하여 비감시림프절 전이 양성과 비교하였을 때 연관성이 없었으며 ($p=0.968$). 조직학적 분화도와 비감시림프절 전이 양성과도 통계적으로 유의성이 없었다. ($p=0.385$) 종양의 위치는 통계적 유의성이 있었고, ($p=0.018$) 종양이 유방의 외부에 위치한 예가 의미 있게 비감시림프절 전이 양성을 보였다 (Table 3). AJCC Staging System for Breast Cancer (2002)의 분류에 따른 종양의 병기와 비감시림프절 전이 여부와의 연관성은 종양의 크기와는 의미가 없으나 ($p=0.790$), N stage ($p=0.001$)와 TNM stage ($p=0.015$)는 통계적으로 의미가 있었다. 호르몬 수용체 및 p53단백은 비감시림프절 전이 여부와는 연관성이 없었다. c-erbB2 단백질 표출이 있는 경우 13예 (59.1%)에서 비감시림프절 전이 양성을 보였고, c-erbB2 단백질 표출이 음성인 경우는 10예 (83.3%)에서 비감시림프절 전이 음성으로 통계적으로 유의성이 있었다($p=0.017$). 림프혈관 침범을 보인 7예 중 4예 (57.1%)에서 비감시림프절 전이가 있었고, 림프혈관 침범이 없는 27예 중 16예 (59.3%)에서 비감시림프절 전이가 없어 연관성이 없었다($p=0.436$). 감시림프절 미세전이가 있는 6예 중 1예에서만 비감시림프절 전이가 있었으나, 전이 크기가 2mm 이상에서는 14예 (50%)에서 비감시림프절 전이가 있었으나 통계학적으로 유의하지 않았다($p=0.136$). 전이된 감시림프절의 개수도 통계학적 의미는 없었다($p=0.893$).

고 찰

감시림프절의 안전성에 대한 논란은 1994년 Giuliano 등 (11)의 유방암에서의 첫 적용을 보고한 이래로 지속되어 왔으나, 대규모 다기관 무작위화 연구인 National Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)-B32, American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)-Z0010 및 ACOSOG-Z0011 등을 시행하여 증거 기반의 의학 적 타당성에 대한 연구가 지속적으로 진행 중이다. 이러한 연구 중 ACOSOG Z11은 감시림프절의 전이가 있을 때에 무작위적으로 액와림프절 광청술을 시행하지 않는 군과 시행하는 군을 선정하여, 두 군간의 생존율을 비교하여 액와림프절 광청술의 효용성을 비교하는 연구이다. 이 연구의 또 다른 목적은 T1 과 T2 환자에서 감시림프절 전이가 발견된 경우 액와림프절

Table 1. Axillary lymph nodes dissection after sentinel lymph nodes-opsy

Lymph nodes	No. of cases	NSLNs + (%)	NSLNs - (%)
SLNs(+)	34	15(44.1)	19(59.1)
SLNs(-)	101	8 (7.9)	98(92.1)

SLNs = sentinel lymph nodes; NSLNs = non sentinel lymph nodes.

Table 2. Characteristics of sentinel lymph node positive patients

Characteristics	Mean number (range)
Mean age (years)	50.0 ± 10.7 (33-74)
Mean tumor size (mm)	19.3 ± 6.1 (9-32)
Total axillary LNs	7.4 ± 8.5 (4-39)
Removed SLNs	2.8 ± 2.1 (1-9)
Positive SLNs	1.5 ± 1.2 (1-8)
Removed NSLNs	14.7 ± 8.1 (4-39)
Positive NSLNs	4.1 ± 5.2 (1-18)

LNs = lymph nodes; SLNs = sentinel lymph nodes; NSLNs = non sentinel lymph nodes.

광청술 시행 여부에 따른 생존율의 차이를 통한 액와림프절 광청술을 시행하지 않아도 되는 경우를 찾고자 하는 것이다. (12) 그러나, 연구 대상을 선정하고 유지하는 문제로 연구의 지속이 어려운 상태이다. 2005년 American Society of Clinical Oncology에서 발표한 감시림프절에 대한 권고안에서 임상적으로 전이가 없는 조기 유방암에 대한 감시림프절 생검은 액와림프절 광청술을 대체 할 수 있는 방법으로 적합하다고 하며, 감시림프절에서 전이가 발견되었을 때에는 액와림프절 광청술을 시행해야 한다고 하였다. (13) 감시림프절 생검은 액와림프절 생검에서 발생할 수 있는 합병증을 최소화 하며, 또한 정확한 액와부의 전이 상태를 파악하는 데 그 목적이 있다. 감시림프절 생검 시 종양 전이의 발견은 비감시림프절의 전이의 가능성을 예측 할 수 있으나, 감시림프절의 단독 전이도 40~60%로 보고된다. (8-10) 림프절 광청술은 감시 림프절에만 국한된 단독전이인 경우에는 환자의 생존율 향상과 합병증의 발생에 있어 도움이 되지 않으므로 비감시림프절의 전이를 예측 할 수 있다면 불필요한 림프절 광청술의 시행을 피할 수 있을 것이라 생각한다. 이에 본 연구에서는 청색염료를 이용하여 유방암 수술 시 감시림프절 생검을 시행하여 전이 양성인 34예를 대상으로 비감시림프절에 전이를 예측 할 수 있는 임상병리학적 인자들을 알아보려고 하였다. 감시림프절 전이 음성 시 액와부 림프절 전이 음성 예측율은 92.1%였으며, 비감시림프절 전이 양성인 7.9%에서는 level I과 level II가 각각 4예 (3.8%)였다. 감시림프절 전이가 있는 경우, 15예 (44.1%)에서만 비감시림프절 전이가 관찰되었고, 나머지 19예 (59.1%)에서는 감시림프절에만 국한되어 전이가 관찰되어 기존의 보고와 유사한 결과였다. 원발 종양의 크기가 감시림프절에서 종양의 전이가 발견되었을 때 비감시림프절 전이에 영향을 미친다고 하였으

Table 3. Clinicopathologic characteristics of patients according to the age group

Immunohistochemical characteristics of patients according to the age group					
Variable		Non-sentinel LNs		N	p-value
characteristics		Positive	Negative		
Age					0.968
	<50	7(43.8%)	9(56.3%)	16	
	≥50	8(44.4%)	10(55.6%)	18	
Histologic grade					0.385
	I	3(42.9%)	4(57.1%)	7	
	II	4(30.8%)	9(69.2%)	13	
	III	8(57.1%)	6(42.9%)	14	
Tumor location					0.018
	UOQ	12(54.5%)	10(45.5%)	22	
	UIQ	0	4 (100%)	4	
	LIQ	0	3 (100%)	3	
	LOQ	3(100%)	0	3	
	Center	0	2 (100%)	2	
Tumor stage					0.79
	T1	8(42.1%)	11(57.9%)	19	
	T2	7(46.7%)	8(53.3%)	15	
Nodal status					0.001
	N1	7(26.9%)	19(73.1%)	26	
	N2	6 (100%)	0	6	
	N3	2 (100%)	0	2	
Stage					0.015
	I	0	4 (100%)	4	
	IIA	5 (50%)	5 (50%)	10	
	IIB	4(28.6%)	10(71.4%)	14	
	IIIA	6 (100%)	0	6	
Steroid receptor					
Estrogen receptor					0.755
	positive	11(45.8%)	13(54.2%)	24	
	negative	4(40.0%)	6(60.0%)	10	
Progesterone receptor					0.667
	positive	9(47.4%)	10(52.6%)	19	
	negative	6(40.0%)	9(60.0%)	15	
c-erb					0.017
	positive	13(59.1%)	9(40.9%)	22	
	negative	2(16.6%)	10(83.3%)	12	
	P53				0.515
	positive	8(50.0%)	8(50.0%)	16	
	negative	7(38.9%)	11(61.1%)	18	
	LVI				0.436
	positive	4(57.1%)	3(42.9%)	7	
	negative	11(40.4%)	16(59.3%)	27	
Size of SLNs metastasis					0.136
	≤2mm	1(16.7%)	5(83.3%)	6	
	>2mm	14(50.0%)	14(50.0%)	28	
No. of SLNs metastasis					0.893
	1	11(44.0%)	14(56.0%)	25	
	2	3(50.0%)	3(50.0%)	6	
	≥3	1(33.3%)	2(66.7%)	3	

UOQ = upper outer quadrant; UIQ = upper inner quadrant; LIQ = lower inner quadrant; LOQ = lower outer quadrant; LVI = Lymphovascular invasion; SLNs = sentinel lymph nodes.

나, (14,15) 본 연구에서는 종양의 크기가 비감시림프절의 전이에 영향을 미치지 않았으며, 이러한 결과는 연구 대상을 종양 병기가 T1과 T2인 경우만을 대상으로 하였기 때문이라고 생각되며, T1과 T2군에서의 비감시림프절 양성은 각각 42.1%와 46.7%로 통계적 유의성은 없었다. ($p=0.79$) Reynolds 등(16)은 222명의 환자를 대상으로 한 연구 결과에서 감시림프절에 전이된 종양의 크기가 2 mm 이상인 경우 비감시림프절 전이의 중요한 예측인자라고 하였다. 본 연구에서는 감시림프절의 전이된 종양의 크기가 2 mm 이상인 군은 14예였으나, 2mm 미만인 군은 1예만 있어 통계적인 유의성은 찾을 수 없었다. 림프혈관 침범은 감시림프절 전이 시 비감시림프절 전이와 연관성을 보고하고 있으나, (17,18) Reynolds 등(16)은 림프혈관 전이는 비감시림프절 전이여부와 유의한 상관관계를 찾을 수 없다고 하였다. 본 연구에서도 림프혈관 침범은 비감시림프절 전이와 통계적 의의가 없었다. ($p=0.436$) 호르몬수용체와 비감시림프절 전이 간의 관계는 여러 연구에서 의미가 없는 것으로 나타났다. (13-15) 본 연구에서도 에스트로겐수용체 ($p=0.755$)와 프로게스테론수용체 ($p=0.667$) 모두 통계학적 의의가 없는 것으로 나타났다. 그러나, c-erbB2 발현이 비감시림프절 전이와 의의가 있는 것으로 나타났다. ($p=0.017$) 비감시림프절의 예측 요소에 국한된 것은 아니나, 유방암의 림프절 전이에 대한 중앙생물학적 표지자에 대한 연구에서 HER-2, 프로게스테론수용체, 및 Ki-67이 다변량 분석 결과 예측요소로 보고하였다. (21) 감시림프절과 비감시림프절의 전이에 있어, 감시림프절의 전이의 개수는 3개 미만의 전이와 3개 이상의 전이를 비교 하였을 때 생존율의 차이가 없었으나, 비감시림프절의 전이의 개수는 생존율에 영향이 있다고 하였다. (22) 따라서 감시림프절 시행 후 비감시림프절의 전이 여부에 대한 예측은 환자의 예후에 있어 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

결 론

조기의 유방암에서 감시림프절 생검의 시행으로 액와림프절 광청술로 발생 할 수 있는 합병증의 감소를 기대 할 수 있게 되었다. 그러나, 감시림프절에 종양의 전이가 있을 때 추가적인 액와림프절 광청술의 시행은 아직은 필수적인 술식으로 받아 들여 지고 있으나, 감시림프절 단독 전이 시에는 액와림프절 광청술로 얻을 수 있는 생존율의 향상은 미미 할 것으로 생각된다. 이에 본 연구의 결과를 통해 감시림프절에 전이가 발견 되었을 때 종양의 위치가 외측인 경우, c-erbB2의 변이가 있는 경우에는 추가적인 액와림프절 광청술을 적극적으로 고려 하여야 하며, 그 반대의 경우에는 잔류되어 있는 비감시림프절에 전이의 가능성이 적을 것으로 예측 할 수 있었다. 그러나, 더 많은 예와 추가적인 연구를 통해 비감시림프절 존재여부의

예측인자에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1 Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival- a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:109-116.
- 2 Ivens D, Hoe A, Podd T, Hamilton C, Taylor I, Royle G. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992;66:136-8.
- 3 Tasmuth T, von Smitten K, Kalso E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 1996;74:2024-31.
- 4 Lin P, Allison D, Wainstock J, Miller KD, Dooley WC, Friedman N, et al. Impact of axillary node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1536-44.
- 5 Veronesi U, Pagnelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
- 6 Cody HS 3rd. Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res* 2001;3:104-8.
- 7 Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group. The learning curve in sentinel node biopsy: the ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol* 2004;11:S211-5.
- 8 Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg* 1999;230:692-6.
- 9 Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, Hanna K, Daly JM, Osborne MP. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1 breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg* 2000;191:1-6.
- 10 Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection. *Ann Surg* 1999;229:53-41.
- 11 Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8.
- 12 Grube BJ, Giuliano AE. Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: Implications of

the ACOSOG Z0011 Trial *Semin Surg Oncol* 2001;20:230-7.

13 Lyman GH, Giuliano AE, Sommerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.

14 Wada N, Imoto S, Yamauchi C, Hasebe T, Ochiai A. Predictors of tumor involvement in remaining axillary lymph nodes of breast cancer patients with positive sentinel lymph node. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:29-33.

15 Goyal A, Douglas-Jones, Newcombe RG, Mansel. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Euro J Cancer* 2004;40:1731-7.

16 Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant C, Farley D, Callan LS, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 1999;17:1720-6.

17 Weiser RW, Montgomery LL, Tan LK, Susnik B, leung DYH, Borgen PI, et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of nonsentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001;8:145-9.

18 Lee IK, Lee SA, Jeong J, Park BW, Jung WH, Hong SW et al. Predicting the status of the nonsentinel lymphnodes in early breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *J Korean Breast Cancer Soc* 2004;7:268-74.

19 Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, Cantor A, Berman C, Ku NN et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch Surg*

2001;136:688-92.

20 Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Giuliano AE. Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:756-61.

21 Fehm T, Maul H, Gebauer S, Scharf A, Baier P, Sohn C, et al. Prediction of axillary lymph node status of breast cancer patients by tumobiological factors of the primary tumor. *Strahlenther Onkol* 2005;9:580-6.

22 Cox C, DuPont EL, Furman B, Stowell N, Clark J, Ebert M, et al. The clinical relevance of positive sentinel nodes only versus positive nonsentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Am J Surg* 2003;186:333-6.