

1 cm 이하의 침윤성 유방암 환자에서 겨드랑이 림프절 전이에 대한 예측인자

계명대학교 의과대학 외과학교실 유방내분비분과

강선희 · 조지형

Predictive Factors Affecting Axillary Lymph Node Metastasis in Patients with Invasive Breast Carcinoma of 1 cm or Less

Sun Hee Kang, Jihyung Cho

Breast Endocrine Division, Department of Surgery, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: Although screening MMG leads to increase of early small breast cancer, axillary lymph node metastasis is still an important prognostic factor in these patients. The aim of this study is to evaluate the incidence and predictors for axillary lymph node metastasis in patients with invasive breast carcinoma of 1 cm or less.

Methods: A retrospective analysis was made of 144 patients who underwent resection of primary tumor and axillary procedures between January 1999 and August 2009 for breast cancer of 1 cm or less in size. Patients were divided into two groups according to axillary node metastasis and clinicopathologic factors including age, palpable mass during physical examination, location of tumor, multifocality, tumor size, histologic type, extensive in situ component, histologic grade, nuclear grade, lymphovascular invasion, hormonal receptor status, and C-erbB-2 status were compared.

Results: Twenty-eight (19.4%) patients of all 144 patients had metastasis in the axillary lymph node. Three variables such as multifocality ($P=0.023$), histologic high grade ($P=0.033$), presence of lymphovascular invasion ($P=0.002$) were found to be significant in univariate analysis. In a multivariate logistic regression analysis, however, multifocality ($P=0.022$) and presence of lymphovascular invasion ($P=0.007$) were independent predictors of axillary lymph node metastasis.

Conclusion: The incidence of axillary lymph node metastasis of breast cancer 1 cm or less in size was 19.4%. Although the size of invasive breast carcinoma is less than 1 cm, if the tumor presented lymphovascular invasion or multifocality, axillary lymph node dissection might prove better than sentinel node biopsy. (J Korean Surg Soc 2011;80:10-15)

Key Words: Breast cancer, Less than 1 cm size, Axillary node metastasis, Predictive factor

중심 단어: 유방암, 1 cm 이하 크기, 겨드랑이 림프절 전이, 예측인자

서 론

책임저자: 강선희, 대구시 중구 동산동 194
☎ 700-712, 계명대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 053-250-8027, Fax: 053-250-7322
Email : shkang9002@dsmc.or.kr

접수일 : 2010년 9월 19일, 게재승인일 : 2010년 11월 17일
본 연재는 2008년 대한외과학회 학술대회에서 구연발표 하였음.

한국인의 유방암 발생률은 지난 과거에 비해 급속도로 증가하면서, 특히 무증상의 상태로 건강 검진상 발견되는 상피내암 또는 침윤성 조기 유방암이 많은 부분을 차지하게 되었다. 최근 보고에 의하면 종양의 크기가 2 cm 이하이

며 림프절 전이가 없는 1기 유방암이 37.9%를 차지하여 과거 10년 전에 비하여 93.4%의 증가율을 기록하였다.(1) 이들의 수술적 치료는 감시림프절 생검을 포함한 유방 보존술이 주류를 이루어 유방의 미용적 효과를 최대화 하고, 겨드랑이 합병증을 줄여 기능적 손실을 피할 수 있다. 감시림프절 생검술이 초기 유방암에서 고식적 겨드랑이 림프절 박리술을 대신할 수 있다는 문헌들(2,3)과 영상의학적 기술의 발달로 수술 전에 림프절 전이 상태를 보다 정확하게 진단함으로써(4-6) 겨드랑이 림프절 박리술의 빈도는 점점 줄어들고 있다. 그러나 T1 유방암에서 겨드랑이 림프절 전이율은 약 3~37%(7-11)으로 보고되는데 림프절 전이에 영향을 주는 가장 중요한 인자는 종양의 크기이다. 즉, 5 mm 이하의 T1a 종양은 림프절 전이가 약 0~11%이나, 10 mm 이상의 종양은 29~36%로 증가한다.(12-15) 본 연구는 T1 종양 중에서도 크기가 1 cm 이하인 유방암 환자를 대상으로 이들의 겨드랑이 림프절 전이에 영향을 주는 임상 병리학적 인자를 연구하였다.

방 법

1999년 8월부터 2009년 8월까지 침윤성 유방암으로 본원에서 수술 치료를 받은 환자들 중 종양의 병리학적 크기가 1 cm 이하이면서 감시 림프절 생검술 또는 겨드랑이 림프절 박리술을 받은 총 144명을 대상으로 의무 기록과 병리조직 결과를 바탕으로 후향적 조사를 하였다. 전이된 림프절 개수와는 상관없이 1개 이상 전이된 군과 전이가 없는 군으로 나누어 임상 병리학적 특징을 비교하였다. 분석에 사용된 인자들은 나이, 신체 검사상 종양의 촉진성, 종양의 위치, 종양의 크기, 다발성, 조직학적 유형, 광범위 상피내암(extensive in situ component, EIC) 존재, 조직학적 등급, 핵등급, 림프관 및 혈관 침범, 에스트로겐 수용체(Estrogen receptor, ER), 프로게스테론 수용체(Progesteron receptor, PR), C-erbB-2의 발현 등이다. 종양의 크기는 7th AJCC (American Joint Committee on Cancer)의 분류에 따라 침윤성 병변의 크기가 0.1 cm 이하인 T1mic, 0.1 cm 초과 0.5 cm 이하의 T1a, 0.5 cm 초과 1.0 cm 이하의 T1b 환자로 나누었고, 종양의 다발성(multiple lesion)은 병리학적 결과지를 근거로 구역(quadrant)의 분포와는 관계없이 두 개 이상의 침윤성 병변이 절제된 유방 조직내에 존재하는 경우로 정의 하였다. 종양의 위치는 병리학적 결과지에 근거하여 상외측과 나머지 구역으로 구분하였다. 조직학적 등급과 핵 등급은

Bloom-Richardson grading system에 따라 점수를 매겨 등급화하고 1, 2등급을 저등급, 3등급을 고등급으로 두 단계 분류하였다. ER, PR, C-erbB-2 발현 상태는 면역조직화학 염색법(immunohistochemistry)을 이용하여 ER, PR은 핵염색이 10% 이상일 때 양성, C-erbB-2는 세포막 전체 염색이 10% 이상일 때 양성으로 정의하였다. ER 검사에서 사용된 항체는 NCL-ER-6F11 (Novocastra laboratories Ltd, Newcastle Upon Tyne, UK)이며, PR은 NCL-PGR (Novocastra laboratories Ltd., Newcastle Upon Tyne, UK) 항체를 사용하였다. ER 또는 PR 둘 중 한 개라도 양성이면 호르몬 수용체 양성으로, 두 수용체 모두 음성이면 호르몬 수용체 음성으로 분류하였다. C-erbB-2에 대한 검사는 2007년 이전에는 NCL-CB11 (Novocastra laboratories Ltd, Newcastle Upon Tyne, UK)를 사용하였고, 이후에는 BenchMark[®] XT (Ventana medical system, USA)자동면역염색기기를 이용하였다. 일차 항체는 polyclonal rabbit anti-human c-erbB-2 oncoprotein (A0485, DakoCytomation, Glostrup, Denmark)을 1 : 1,000으로 희석하여 사용하였다.

겨드랑이 림프절 전이 유무에 따른 두 군의 비교에서 단변량 분석은 변수의 특성에 따라 chi-square test 또는 independent t test를 이용하였고, 다변량 분석은 multiple logistic regression test를 시행하였다. SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 신뢰구간(confidence interval) 95%, P-value 0.05 이하일 때 통계적 의미가 있다고 정의하였다.

결 과

겨드랑이 림프절 전이는 전체 144명의 환자 중 28명(19.4%)에서 관찰되었다. 평균 나이는 49.9세이며, 신체 검사 상에 촉진성 종양이 75명(52.4%)이고, 상외측에 종양이 위치하였던 환자는 60명(24.7%)이었다. 다발성 종양은 11명(7.6%)에서 관찰되었으며, 종양의 평균 크기는 6.8 mm이고, T1mic 17명(11.8%), T1a 29명(20.1%), T1b 98명(68.1%)이었다. 침윤성 관암이 125명(86.8%), 침윤성 엽상암이 5명(3.5%), 기타 조직 유형이 14명(9.7%)이었다. EIC를 보인 경우는 102명(70.8%)이며, 조직학적 등급이 3등급이었던 경우는 45명(36%), 핵 등급이 3등급이었던 경우는 58명(46%)이었다. 림프관 및 혈관 침범은 27명(23.5%)에서 관찰되었다. 호르몬 수용체 양성인 104명(73.3%), 음성은 38명(26.4%), C-erbB-2 과발현은 26명(19%)에서 나타났다(Table 1).

Table 1. Clinicopathologic characteristics

| Variables | Number (%) |
|-------------------------------------|------------|
| Age (year, mean±SD) | 49.96±9.5 |
| Palpable tumor (n=143) | |
| Palpable | 75 (52.4) |
| Non-palpable | 68 (47.6) |
| Location of tumor (n=128) | |
| Upper outer quadrant | 60 (42.7) |
| Others | 68 (47.2) |
| Multifocality of tumor (n=144) | |
| Single | 133 (92.4) |
| Multiple | 11 (7.6) |
| Size of tumor (mm, mean±SD) | 6.7±3 |
| T stage (n=144) | |
| T1mic | 17 (11.8) |
| T1a | 29 (20.1) |
| T1b | 98 (68.1) |
| Histologic type (n=144) | |
| Invasive ductal carcinoma | 125 (86.8) |
| Invasive lobular carcinoma | 5 (3.5) |
| Others | 14 (9.7) |
| Extensive in situ component (n=144) | |
| Present | 102 (70.8) |
| Absent | 42 (29.2) |
| Histologic grade (n=125) | |
| Low | 80 (64.0) |
| High | 45 (36.0) |
| Nuclear grade (n=126) | |
| Low | 68 (54.0) |
| High | 58 (46.0) |
| Lymphovascular invasion (n=115) | |
| Present | 27 (23.5) |
| Absent | 88 (76.5) |
| Hormonal receptor status (n=142) | |
| Positive | 104 (73.3) |
| Negative | 38 (26.7) |
| C-erbB-2 status (n=137) | |
| Negative | 111 (81.0) |
| Positive | 26 (19.0) |

단변량 분석에서 겨드랑이 림프절 전이에 영향을 주는 임상 병리학적 특징은 다발성 종양(17.9% vs 5.2% $P=0.023$), 높은 조직학적 등급(53.8% vs 31.3% $P=0.033$), 림프관 및 혈관 침범(46.2% vs 16.9% $P=0.002$)이었다. 나이, 종양의 축지 여부, 종양의 위치, 종양의 크기, 조직학적 유형, 광범위 상피내암의 존재 여부, 핵등급, ER, PR, C-erbB-2의 발현 정도는 통계학적 유의성이 없었다(Table 2).

다변량 분석은 단변량 분석에서 유의성을 보인 림프관 및 혈관 침범, 다발성, 조직학적 등급 등의 세가지 인자로 시행하였다. 그 결과 겨드랑이 림프절 전이에 영향을 주는

Table 2. Univariate analysis according to axillary lymph node metastasis

| Variables | Negative node group | Positive node group | P-value |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Age (year, mean±SD) | 50.66±9.9 | 47.04±7.03 | 0.070* |
| Palpable tumor | | | |
| Palpable | 56 (48.7%) | 19 (67.9%) | 0.069 [†] |
| Non-palpable | 59 (51.3%) | 9 (32.1%) | |
| Location of tumor | | | |
| Upper outer quadrant | 47 (44.8%) | 13 (50%) | 0.631 [†] |
| Others | 58 (55.2%) | 13 (50%) | |
| Multifocality of tumor | | | |
| Single | 110 (94.8%) | 23 (82.1%) | 0.023 [†] |
| Multiple | 6 (5.2%) | 5 (17.9%) | |
| Size of tumor (mean, mm) | 6.5±3.2 | 7.4±2.3 | 0.140* |
| T stage | | | |
| T1mic | 17 (14.7%) | 0 (0%) | 0.096 [†] |
| T1a | 23 (19.8%) | 6 (21.4%) | |
| T1b | 76 (65.5%) | 22 (78.6%) | |
| Histologic type | | | |
| Invasive ductal carcinoma | 98 (84.5%) | 27 (96.5%) | 0.231 [†] |
| Invasive lobular carcinoma | 5 (4.3%) | 0 (0%) | |
| Others | 13 (11.2%) | 1 (3.5%) | |
| Extensive in situ component | | | |
| Present | 83 (71.6%) | 19 (67.9%) | 0.699 [†] |
| Absent | 33 (28.4%) | 9 (32.1%) | |
| Histologic grade | | | |
| Low | 68 (68.7%) | 12 (46.2%) | 0.033 [†] |
| High | 31 (31.3%) | 14 (53.8%) | |
| Nuclear grade | | | |
| Low | 57 (57%) | 11 (42.3%) | 0.181 [†] |
| High | 43 (43%) | 15 (57.7%) | |
| Lymphovascular invasion | | | |
| Positive | 15 (16.9%) | 12 (46.2%) | 0.002 [†] |
| Negative | 74 (84.1%) | 14 (53.8%) | |
| Hormonal receptor | | | |
| Positive [‡] | 84 (73.7%) | 20 (71.4%) | 0.809 [†] |
| Negative [§] | 30 (26.3%) | 8 (28.6%) | |
| C-erbB-2 | | | |
| Negative | 90 (81.8%) | 21 (77.8%) | 0.631 [†] |
| Positive | 20 (18.2%) | 6 (22.2%) | |

*independent t- test; [†]Pearson's chi-square test; [‡]Positive = ER and/or PR positive; [§]Negative = ER and PR negative.

독립적 인자는 종양의 다발성과 림프관 및 혈관 침범이었다. 다발성 종양은 상대위험도 5.93으로 단발성 종양에 비해 약 6배 더 높은 위험도를 보여주었고($P=0.022$), 림프관 및 혈관 침범 또한 상대위험도가 4.12로 그렇지 않은 군에 비해 약 4배의 높은 위험도를 보여주었다($P=0.007$). 그러나 단변량 분석에서 의미가 있었던 조직학적 등급은 다변량 분석에서는 통계적 의미가 없었다($P=0.236$)(Table 3).

Table 3. Multivariate analysis of variables predicting axillary lymph node metastasis

| Variables | β -Coefficient | HR* | 95% CI [†] | P-value |
|-------------------------------------|----------------------|-------|---------------------|---------|
| Presence of lymphovascular invasion | 1.416 | 4.122 | 1.47~11.54 | 0.007 |
| Multifocality of tumor | 1.782 | 5.939 | 1.30~27.15 | 0.022 |
| Histologic high grade | 0.598 | 1.818 | 0.68~4.88 | 0.236 |

*HR = hazard ratio; [†]CI = confidence interval.

고 찰

한국인 유방암의 시대적 발병률에 따르면, 과거 10년 전에 비해 조기 유방암의 비율이 월등히 높아졌다.(1) 특히 선별검사로써 유방 촬영술이 대중화됨에 따라 덩이(lump)를 형성하지 않고 미세석회화(microcalcification)만을 보이는 단계에서 침윤성 유방암이 진단되기도 하고, 초음파 또는 자기공명 영상(MRI) 장비의 발달로 신체검사 상 촉진되지 않은 작은 크기의 종양도 쉽게 찾을 수 있게 되었다. 이러한 영상의학적 도구의 진보는 수술하기 전에 겨드랑이 림프절 전이의 유무를 예측하기도 하는데, 특히 PET CT를 사용하여 다양한 연구 결과들이 있다. Veronesi 등(4)과 Lovrics 등(5)은 FDG-PET 결과와 감시 림프절 생검을 비교하여 96~97%의 특이도(specificity)와 88~97%의 양성 예측도(positive predictive value)를 보고하였다. 즉, 술전에 FDG-PET 결과 림프절 전이가 없다면 감시 림프절 생검을 실시하여 림프절 병기를 결정하고, 반대로 FDG-PET 상에 열점(hot uptake)이 보인다면 감시림프절 생검보다는 오히려 고식적 액와 림프절 박리술을 바로 실시하기를 권유하였다. Ahn 등(6)은 FDG-PET CT와 초음파를 추가한다면 더 정확하게 겨드랑이 림프절 전이 상태를 예측할 수 있다고 밝혔다.

T1 유방암에서 수술 후 겨드랑이 림프절 전이가 발견되는 경우는 3~37%로 보고된다.(7-11) Markopoulos 등(13)은 겨드랑이 림프절 박리술을 시행한 195명을 대상으로 T1a 종양에서는 림프절 전이가 관찰되지 않으나, T1b는 25.7%, T1c는 33.8%의 높은 전이율을 보여 겨드랑이 림프절 박리술을 생략할 수 있는 군은 T1a 뿐이며 종양의 크기가 0.5 cm 이상의 유방암 환자는 모두 겨드랑이 수술이 필요하다고 주장하였다. Chen 등(15)은 감시림프절 생검을 실시한 T1 환자 257명을 대상으로 T1a는 13.5%, T1b는 20.4%, T1c는 35.9%의 겨드랑이 림프절 전이를 보이고 다변량 분석 결과 가장 큰 영향을 주는 독립인자는 종양의 크기였다. Rivadeneira 등(16)은 1 cm 이하 크기 유방암 환자 919명을

대상으로 겨드랑이 림프절 박리술을 실시하여 약 18.0%의 액와 림프절 전이율을 보고하고 1 cm 이하 유방암에서도 겨드랑이 수술을 반드시 시행할 것을 주장하였다. 이들은 또한 종양의 크기를 1 mm 단위의 연속 변수를 사용하여 다변량 분석을 실시하였는데 종양의 크기가 증가할수록 더 높은 겨드랑이 전이율을 보였다.

본 연구 또한 1 cm 이하 유방암 환자를 대상으로 겨드랑이 림프절 전이율은 약 19.4%로 비슷하였으나 종양의 크기에 따른 림프절 전이율은 통계학적 의미가 없었다.

종양의 크기 외에 T1 유방암 환자의 림프절 전이에 영향을 주는 임상 병리학적 특징들은 여러문헌에서 다양하게 보고되지만, 높은 조직학적 등급(8,9,14,16) 림프 혈관 침범(9-12,14-16,17) 에스트로겐 수용체 음성, 삼중복 음성(Triple negative),(17) 젊은 연령,(8,14,16) 촉진성,(9,12,14,17) 종양의 다발성 등(18)으로 요약된다.

본 연구에서도 다변량 분석 결과 겨드랑이 림프절 전이에 영향을 주는 인자는 다발성 종양, 림프 혈관 침범, 조직학적 등급으로 나타났으나 다변량 분석에서는 조직학적 등급은 통계학적 의미가 없었다.

Guarnieri 등(19)은 조직학적 등급과 림프혈관 침범의 유무에 따라 T1a, T1b 유방암에서 수술을 두 단계로 실시하도록 권유하였다. 즉, 종양 절제를 우선 시행하여 병리학적 결과 혈관 침범이 없고, 조직학적 등급이 낮다면 겨드랑이 수술을 피할 수 있고, 그렇지 않다면 두 번째 수술로서 겨드랑이 수술을 권유하였다.

초음파와 자기공명영상(MRI)의 발달로 종양의 주 덩어리(main tumor)외에 같은 구역 또는 다른 구역에서 우연히 발견되는 위성 병변(satellite lesion)때문에 유방 보존술이 불가능한 경우를 임상에서 종종 접하게 된다. 다발성 유방암에서 림프절 전이율은 종양의 크기에 따라 다양하지만 T1 크기로 제한하였을 때 약 48~61%로 다발성 종양이 약 35~38%에 비해 높은 전이율을 보였다.(20,21)

Coombs와 Boyages(22)는 다발성 종양에서 림프절 전이율이 높은 것은 종양의 부피(burden)와 연관 있음을 설명하고,

다발성 종양에서 T 병기는 최대 직경이 아니라 각각 종양의 직경을 합해야 한다고 주장하였다. 다발성 종양에 있어서 겨드랑이 수술 또한 여전히 논란이 되고 있다. Giard 등 (23)은 다발성 유방암의 감시 림프절 생검에 대한 다기관 전향적 연구로서, T1 종양일 때 감시림프절 위음성율이 13.6%로 감시 림프절 생검보다는 고식적 겨드랑이 림프절 박리술을 권유하였다. 그러나, 다른 후향적 보고에서는 다발성 종양의 감시 림프절 생검의 위음성율은 7~8%로 단발성 종양과 유사하므로 감시림프절 생검술을 실시하여도 좋다고 결론지었다.(24,25)

본 연구에서는 다발성 종양이 단발성 종양에 비해 상대 위험도 5.92로서 림프절 전이의 위험이 매우 높았다. 이는 종양의 크기가 작더라도 초음파 또는 MRI 상에 다발성 병변이 의심되거나, 수술 전에 조직학적으로 진단된 다발성 유방암이라면 감시림프절 생검보다는 고식적 겨드랑이 림프절 박리술이 더 유익하리라 사료된다.

결론적으로 1 cm 이하 크기의 유방암에서 술 전 검사상 림프관 및 혈관 침범 또는 다발성의 소견이 있다면 감시림프절 생검보다 고식적 겨드랑이 림프절 박리술을 고려하는 것이 좋겠다. 향후 다기관 전향적 연구를 통해 1 cm 이하 유방암의 겨드랑이 림프절 전이에 대한 위험인자를 선별할 필요가 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Ko SS, The Korean Breast Cancer Society. Chronological changing patterns of clinical characteristics of Korean breast patients during 10 years (1996-2006) using nationwide breast cancer registration on-line program: Biannual update. *J Surg Oncol* 2008;98:318-23.
- 2) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Surrida S, Galimberti V, et al. Sentinel - lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomized controlled study. *Lancet Oncol* 2006;7:983-90.
- 3) Martelli G, Boracchi P, Michaela de P, Pilotti S, Oriana S, Zucali R, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: Results after 5 years of follow-up. *Ann Surg* 2005;242:1-6.
- 4) Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol* 2007;18:473-8.
- 5) Lovrics PJ, Chen V, Coates G, Cornacchi SD, Goldsmith CH, Law C. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:846-53.
- 6) Ahn JH, Son EJ, Kim JA, Youk JH, Kim EK, Kwak JY, et al. The role of ultrasonography and FDG-PET in axillary lymph node staging of breast cancer. *Acta Radiol* 2010;51:859-65.
- 7) Kang HS, Noh DY, Youn YK, Oh SK, Choe KJ. The predictors of axillary node metastasis in 2 cm or less breast cancer univariate and multivariate analysis. *J Korean Breast Cancer Soc* 1999;2:7-13.
- 8) Mustafa IA, Bland KI. Indications for axillary dissection in T1 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:4-8.
- 9) Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001;25:767-72.
- 10) Yip CH, Taib NA, Tan GH, Ng KL, Yoong BK, Choo WY. Predictors of axillary lymph node metastases in breast cancer: Is there a role for minimal axillary surgery? *World J Surg* 2009;33:54-7.
- 11) Kim TH, Bae JW, Kim F, Lee JB, Son GS, Koo BH. Factors related with axillary lymph nodes metastases in T1 invasive ductal carcinomas of the breast. *J Breast Cancer* 2006;9:31-5.
- 12) Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, Hooks MA, Hoffman JP, Sigurdson ER, et al. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol* 1997;65:34-9.
- 13) Markopoulos C, Kouskos E, Gogas H, Mandas D, Kakisis J, Gogas J. Factors affecting axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Am Surg* 2000;66:1011-3.
- 14) Brenin DR, Manasseh DM, El-Tamer M, Troxel A, Schnabel F, Ditkoff BA, et al. Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:432-7.
- 15) Chen M, Palleschi S, Khojenezhad A, Gecelter G, Marini CP, Simms HH. Role of primary breast cancer characteristics in predicting positive sentinel lymph node biopsy results. A multivariate analysis. *Arch Surg* 2002;137:606-10.
- 16) Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, Hanna K, Daly JM, Osborne MP. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: Analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg* 2000;191:1-8.
- 17) Lee JH, Kim SH, Suh YJ, Shim BY, Kim HK. Predictors of axillary lymph node metastases (ALNM) in a Korean population with T1-2 breast carcinoma: Triple negative breast cancer has a high incidence of ALNM irrespective of the tumor size. *Cancer Res Treat* 2010;42:30-6.
- 18) Bevilacqua J, Cody H 3rd, MacDonald KA, Tan LK, Borgen PI, Van Zee KJ. A model for predicting axillary node metastases based on 2000 sentinel node procedures and tumor position. *EJSO* 2002;28:490-500.

- 19) Guarnieri A, Nerri A, Correale PP, Lottini M, Testa M, Mariani F, et al. Prediction of lymph node status by analysis of prognostic factors and possible indications for elective axillary dissection in T1 breast cancers. *Eur J Surg* 2001;167: 255-9.
- 20) Cabioglu N, Ozmen V, Kaya H, Tuzlali S, Igci A, Muslumanoglu M, et al. Increased lymph node positivity in multifocal and multicentric breast cancer. *J Am Coll Surg* 2009;208: 67-74.
- 21) Andea AA, Bouwman D, Wallis T, Visscher DW. Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:20-7.
- 22) Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: Does each focus matter? *J Clin Oncol* 2005;23: 7497-502.
- 23) Giard S, Chauvet MP, Penel N, Mignotte H, Martel P, Tunon De Lara C, et al. Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multiple unilateral synchronous breast cancer: results of a French prospective multi-institutional study (IGASSU0502). *Ann Oncol* 2010;21:1630-5.
- 24) Kim HJ, Lee JS, Park EH, Choi SL, Lim WS, Chang MA, et al. Sentinel node biopsy in patients with multiple breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:503-6.
- 25) Ferrari A, Dionigi P, Rovera F, Boni L, Limonta G, Garancini S, et al. Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World J Surg Oncol* 2006;4:79-86.