

림프절 전이가 없는 유방암 환자에서 감시 림프절 생검만 시행한 환자와 고식적 액와 림프절 절제술 시행한 환자의 예후 비교

계명대학교 의과대학 외과학교실

강선희 · 김미선 · 김인호 · 권선영

Prognostic comparison between sentinel lymph node biopsy only and axillary lymph node dissection in node negative breast cancer patients

Sun Hee Kang, M.D., Mi Sun Kim, M.D., In Ho Kim, M.D., Sun Young Kwon, M.D.

*Department of Surgery, Keimyung University School of Medicine,
Daegu, Korea*

Abstract : Sentinel lymph node biopsy (SLNB) without completion axillary lymph node dissection (ALND) is replacing ALND as the axillary staging procedure in breast cancer patients with clinically negative axilla. However, it is unclear whether this influences patient survival. The purpose of this study was to compare the survival between SNLB only group and ALND group. We retrospectively reviewed the medical records of 554 node negative breast cancer patients who were treated at our hospital between January 1995 and December 2005. Age, tumor size, histology, stage, hormonal receptor status, HER-2/neu status, methods of surgery, adjuvant chemotherapy and adjuvant hormonal therapy were analyzed. There was no significant difference in distribution of age, tumor size, stage and hormonal receptor status between two groups. The incidence of HER-2/neu over expression, mastectomy and adjuvant chemotherapy between two groups was higher in ALND group, it was statistically significant. The median follow-up period was 30 months for SLNB group and 59 months for the ALND group. Recurrence in ALND group were 46 patients (10.7%) and 2 patients (1.6%) in SLNB only group. Axillary recurrence was not observed. Three-year disease free survival rate was 92.8% in ALND group, 95.2% in SLNB group and there was no statistically significant. Although this study is a short-term result, SLNB appears to be a safe and reliable procedure for axillary staging.

교신저자: 강선희, 700-712 대구광역시 중구 달성로 216, 계명대학교 의과대학 외과학교실
Sun Hee Kang, M.D., Department of Surgery, Keimyung University School of Medicine
216, Dalseongno, Jung-gu, Daegu, 700-712 KOREA
Tel: +82-53-250-7322 E-mail: shkang9002@dsmc.or.kr

Key Words : breast cancer, sentinel node biopsy, survival

서 론

유방암 환자에서 액와 림프절 전이 상태는 가장 의미 있는 예후 인자 중 하나이다. 전통적으로 시행되어 온 액와 림프절 절제술은 정확한 병기의 결정, 효과적인 국소 치료방법으로 액와부의 표준 술식으로 인정 받아 왔다. 그러나 이로 인한 장액종 형성, 어깨운동장애, 늑간상완신경부위의 감각상실, 상지 또는 유방 내 부종, 드물지만 액와정맥의 손상, 혈전증, 액와 운동신경의 손상 등의 합병증이 발생할 수 있다. 이런 점에서 유방암의 선택적 림프절 절제술의 필요성은 과거부터 대두 되었고 Giuliano 등 [1]이 유방암에 대한 감시 림프절 생검의 적용을 보고한 이래 많은 연구에서 감시 림프절 생검이 액와 림프절 절제술을 대체 할 수 있는 좋은 방법으로 제시되고 있고 높은 유용성과 낮은 위음성율을 보고하고 있다[2,3].

감시 림프절은 원발 종양으로부터 배액 되는 림프관을 통해 처음으로 전이가 일어나는 림프절로서 임상적으로 액와 림프절 전이가 없는 조기 유방암 환자에서는 감시 림프절 생검을 시행함으로써 액와 림프절 절제술 후 발생하는 합병증을 피하고 액와부 림프절의 전이 상태를 알 수 있다[4]. 그러나 Reitsamer 등[5]과 Badgwell 등[6]이 림프절 전이가 없는 환자들에 있어서 액와 림프절 절제술을 시행하지 않고 감시 림프절을 생검 한 후 낮은 액와부 재발을 보고하였으나 아직까지 감시 림프절 생검이 액와부 재발이나 생존율에 미치는 영향에 대해서는 불분명하다.

본 연구는 액와 림프절 전이가 없는 환자에서 감시 림프절 생검만 시행한 환자과 고식적 액와 림프절 절제술을 시행한 환자의 액와부 재발과 생존율을 비교해 보고자 한다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

1995년 1월부터 2005년 12월까지 계명대학교 동산의료원 외과에서 유방암으로 진단 및 치료를 받은 환자들 중 액와 림프절 전이를 보이지 않은 환자 554명에 대해서 적어도 10개 이상의 림프절 제거를 통한 액와 림프절 절제술을 시행한 환자 430명, 감시 림프절 생검만 시행한 환자 124명을 대상으로 의무 기록을 후향적 분석을 하였다. 전체 환자들 중 1998년 12월부터 2002년 12월까지의 기간에는 감시 림프절 전이 유무에 관계없이 액와 림프절 절제술을 모두 시행하여 감시 림프절 생검에 대한 숙련 기간을 거쳤으며 2003년 1월부터 2005년 12월까지의 감시 림프절에 전이 소견이 보이지 않는 환자에서는 액와 림프절 절제술을 생략하였다.

2. 감시 림프절 생검 방법

감시 림프절을 확인 하기 위하여 청색소와 동위 원소 병합법을 이용하였다. 동위 원소를 이용한 방법은 방사성의약품(20MBq, Tc-99m antimony sulfide colloid 또는 Tc-99m serum albumin)을 종괴 주위 피내 또는 유륜 하에 주사 하고, 주사 후 약 2 시간에서 4 시간 뒤 수술실에서 전신 마취 하에 감마 탐침자(Neoprobe 1000, Dubrin, Ohio, USA)를 이용하여 가장 감마선의 강도가 높은 열점(hot spot)을 검색하여 피부에 표시 하였다. 청색소를 이용한 방법은 생체 청색 염료(methylen blue dye) 2 ml를 종괴 주위 또는 유륜 하에 주사 하고 염료의 원활한 이동을 위하여 10-15 분 동안 마사지를 시행하였다.

가장 강도가 높은 열점 부위에 2-3 cm 정도의 절개창을 넣고 감마 탐침자를 이용하여 열점 주위의 조직을 박리하면서 청색 착색 여부를 확인 한 후 감시 림프절을 절제하였으며 체외에서 감마 탐침자

로 방사선량의 증가를 확인하고 체내에서 열점의 소실을 확인 하였다. 생검한 림프절은 수술 중 병리과로 보내 동결절편 검사를 시행하였다.

3. 감시 림프절의 병리 조직 검사 방법

절제된 감시 림프절은 -24°C 에서 동결 시킨 후 반으로 절단하여 각인 세포 검사(touch-print cytology)를 시행하고 4 μm 두께로 박절하여 4-6개의 연속 조직 절편을 얻은 후 hematoxylin-eosin 염색을 시행하여 림프절의 암 전이 여부를 병리 의사가 광학 현미경으로 관독하였고, 동결 조직 검사 후 남은 부분은 해동하여 10% 중성 포르말린에 고정 하고 통상의 방법으로 탈수하여 파라핀 블록을 만든 후 영구 조직 검사를 시행하였다.

4. 결과 분석

임상병리학적 요인으로 나이, 종양의 크기, 조직학적 유형, 병기, 호르몬 수용체의 상태, HER-2/neu 발현 유무, 수술 방법, 보조적인 항암 화학요법, 항호르몬 치료 등을 조사하였다. 재발의 진단은 국소 및 전신 재발을 포함하였으며 신체 검사, 영상학적 및 조직학적 진단을 기준으로 하였다. 통계학적 방법은 SPSS 12.0을 사용하여 Chi-square test 및 T-test로 비교하였고 생존율 분석은 Kaplan-Meier 방법을 사용하였고 log-rank 방법으로 검증하였다.

성 적

1. 임상 병리학적 특성(Table 1A & 1B)

전체 554명의 환자의 평균 나이는 48.2세(19-85)였으며 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군의 평균 나이는 47.7세, 감시 림프절 생검만 시행한 환자군의 평균 나이는 50.1세로 통계학적 유의성은 없었다($p=0.378$). 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군에서 35세 미만인 환자는 43명

(10.0%), 35세 이상인 환자는 387명(90.0%)이었고 감시 림프절 생검만 시행한 환자군에서 35세 미만인 환자는 7명(5.6%), 35세 이상인 환자는 117명(94.4%)이었다($p=0.136$).

종양의 크기는 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군에서는 평균 2.28 cm이었고 감시 림프절 생검만 시행한 환자군에서는 평균 1.97 cm이었다($p=0.65$). 병리학적 크기를 기준으로 2.0 cm이하, 2.1 cm과 5.0 cm 사이, 5.1 cm 이상으로 분류하였을 때 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군에서는 각각 229명(53.3%), 192명(44.7%), 9명(2.0%)였고 감시 림프절 생검만 시행한 환자군에서는 각각 78명(62.9%), 45명(36.3%), 1명(0.8%)으로 두 군간의 차이는 없었다($p=0.131$).

조직학적 분류를 보면 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군에서 침윤성 관암 346명(83.4%), 침윤성 소엽암 13명(3.1%), 점액암 20명(4.8%), 수질암 15명(3.6%), 관상암이 5명(1.2%)이었고, 감시 림프절 생검만 시행한 환자군에서 침윤성 관암 109명(89.4%), 침윤성 소엽암 4명(3.3%), 점액암 5명(4.1%), 수질암과 관상암이 각각 1명(0.8%)이었다($p=0.507$).

병기별 분포는 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군에서 I기는 229명(53.3%), II기는 201명(46.7%)였고 감시 림프절 생검만 시행한 환자군에서는 각각 78명(62.9%), 46명(37.1%)으로 통계학적 유의성은 없었다($p=0.057$).

호르몬 수용체의 상태는 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군의 경우 에스트로겐 수용체 또는 프로그스테론 수용체 양성인 환자는 252명(64.5%), 에스트로겐 수용체와 프로그스테론 수용체 모두 음성인 환자는 139명(35.5%)였고 감시 림프절 생검만 시행한 환자군에서는 에스트로겐 수용체 또는 프로그스테론 수용체 양성인 환자는 89명(72.4%), 에스트로겐 수용체와 프로그스테론 수용체 모두 음성인 환자는 34명(27.6%)으로 두 군간에 차이가 없었다($p=0.106$).

HER-2/neu 과발현을 보인 경우는 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군에서 227명(62.9%), 감시 림프절 생검만 시행한 환자군에서 50명

Table 1A. Clinicopathologic Characteristics of 554 Breast Cancer Patients between Sentinel Lymph Node Biopsy Only Group and Axillary Lymph Node Dissection Group

Characteristics	SLNB* n=124 (%)	ALND† n=430 (%)	P value
Mean age (years)	50.18	47.73	0.378
Age (years)			
< 35	7(5.6%)	43(10.0%)	0.136
≥ 35	117(94.4%)	387(90.0%)	
Size of primary tumor (cm)			
≤ 2.0	78(62.9%)	229(53.3%)	0.131
2.1-5.0	45(36.3%)	192(44.7%)	
≥ 5.1	1(0.8%)	9(2.0%)	
Histology			0.507
Ductal carcinoma	109(89.4%)	346(83.4%)	
Lobular carcinoma	4(3.3%)	13(3.1%)	
Mucinous carcinoma	5(4.1%)	20(4.8%)	
Medullary carcinoma	1(0.8%)	15(3.6%)	
Tubular carcinoma	1(0.8%)	5(1.2%)	
Other	2(1.6%)	21(3.9%)	
Stage			
I	78(62.9%)	229(53.3%)	0.057
II	46(37.1%)	201(46.7%)	
Hormonal receptor status			0.106
Positive (ER [†] &/or PR [§])	89(72.4%)	252(64.5%)	
Negative (ER [†] & PR [§])	34(27.6%)	139(35.5%)	
Her-2/neu status			0.000
Positive	50(41.3%)	227(62.9%)	
Negative	71(58.7%)	134(37.1%)	

* SLNB: sentinel lymph node biopsy; † ALND: axillary lymph node dissection; ‡ ER: estrogen receptor; § PR: progesterone receptor.

Table 1B. Clinicopathologic Characteristics of 554 Breast Cancer Patients between Sentinel Lymph Node Biopsy Only Group and Axillary Lymph Node Dissection Group (continued)

Factors	SLNB* n=124 (%)	ALND† n=430 (%)	P value
Breast surgery			0.000
Breast conservation	60(48.4%)	106(24.7%)	
Mastectomy	64(51.6%)	324(75.3%)	
Adjuvant hormonal therapy			0.684
Yes	90(72.6%)	304(70.7%)	
No	34(27.4%)	126(29.3%)	
Adjuvant chemotherapy			0.000
Yes	65(52.4%)	302(70.2%)	
No	59(47.6%)	128(29.8%)	

* SLNB: sentinel lymph node biopsy; †ALND: axillary lymph node dissection.

(41.3%)이었고, 보이지 않은 경우는 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군에서 134명(37.1%), 감시 림프절 생검만 시행한 환자군에서 71명(58.7%)으로 통계학적으로 유의하게 액와 림프절 절제술을 시행한 군에서 HER-2/neu 과발현이 많았다($p=0.000$).

수술적 치료는 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군에서 유방전제술을 시행한 환자가 324명(75.3%), 유방보존술을 시행한 환자가 106명(24.7%)였고 감시 림프절 생검만 시행한 환자군에서는 각각 64명(51.6%), 60명(48.4%)으로 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군에서 유방전제술을 시행한 경우가 많았다($p=0.000$). 또한 수술 후 보조적 항암 화학요법을 시행한 경우도 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군에서 302명(70.2%)으로 감시 림프절 생검만 시행한 환자군 65명(52.4%)보다 비율이 높았다($p=0.000$).

2. 재발(Table 2)

추적 기간의 중앙값은 액와 림프절 절제술을 시

행한 환자군이 59개월(0—137)이었고 감시 림프절 생검만 시행한 환자군은 30개월(3—43)이었다. 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군에서 국소 및 구역 재발이 18명(39.1%), 전신 재발이 27명(60.9%)였으며, 감시 림프절 생검만 시행한 환자군에서는 2명(1.6%)의 환자에서 재발 소견을 보였고 2례 모두 전신 재발의 형태로 나타났다. 두 군 모두에서 액와 림프절 재발의 소견은 없었다.

3년 무병 생존율은 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군이 92.8%였고 감시 림프절 생검만 시행한 환자군은 95.2%로 두 군간의 무병 생존율은 통계학적 유의성은 없었다($p=0.148$, Fig. 1)

고 찰

유방암 환자의 액와 림프절의 전이 여부는 환자의 예후를 결정하는 중요한 인자중의 하나로서 액와 림프절 절제술을 통해서 국소적인 액와부의 치료 및 병기를 결정하고 그에 따른 치료 계획을 세울 수 있다[2]. 액와 림프절의 전이 상태를 알기 위해

Table 2. Pattern of Recurrence between Sentinel Lymph Node Biopsy Only Group and Axillary Lymph Node Dissection Group

	SLNB* only n=124 (%)	ALND† n=430 (%)	P value
Median follow up (months)	30(3-43)	59(0-137)	
Recurrence	2(1.6%)	46(10.7%)	0.002
Locoregional	0(0%)	18(39.1%)	
Distant metastasis	2(100%)	28(60.9%)	

* SLNB: sentinel lymph node biopsy; †ALND: axillary lymph node dissection.

서 조기 유방암이라 하더라도 액와 림프절 절제술은 반드시 필요한 술기이지만 이로 인한 여러 가지 합병증으로 인해 유방암의 선택적 림프절 절제술의 필요성은 과거부터 대두 되어 왔다.

감시 림프절은 원발 중앙으로부터 배액 되는 림프관을 통해 처음으로 전이가 일어나는 림프절로 Cabanas[7]는 남성 성기암에서 림프관조영술을 시행하여 감시 림프절의 개념을 도입하였고, 이 개념은 유방암이나 악성 흑색종 뿐만 아니라 최소 침습수술의 유행과 함께 부인과암, 갑상선암, 소화기암에서도 점차 연구되고 있다.

1990년대 초반부터 생체 염료나 방사성 의약품을 이용하여 감시 림프절에 대한 연구가 활발히 진행 되어 왔으며 1993년 Krag 등[8]은 방사성 의약품을 이용, 1994년 Giuliano 등[9]은 생체 염료를 이용하여 유방암 환자에서 감시 림프절 생검을 하여 보고 하였고, O'Hea 등[3]은 감시 림프절 생검에 생체 염료와 방사성 의약품을 함께 사용하여 93%의 발견율과 94-95%의 정확도를 보고하였다. 이후 임상적으로 액와 림프절 전이가 없는 조기 유방암 환자에서 감시 림프절 생검을 시행함으로써 액와 림프절 절제술에 따른 합병증을 피하고 액와부 림프절의 전이 상태를 알 수 있게 되었다[4]. 본 원에서도 방사성 의약품과 생체 염료를 병용하여 감시 림프절 생검을 시행하였으며 99%의 감시 림프절 발견율과 97%의 정확성을 보고한 바 있다 [10].

그러나 액와 림프절 전이가 없는 환자에서 감시

림프절 생검만 시행한 환자와 고식적 액와 림프절 절제술을 시행한 환자들의 액와부 재발 및 전체 생존율에 미치는 영향에 대해서는 아직까지 그 결과가 불분명하다. 감시 림프절 생검이 액와 림프절 절제술을 대체하기 위해서는 적어도 액와부 재발이 액와 림프절 절제술을 시행한 환자들과 대등해야 하고 전체 생존율이 액와 림프절 절제술을 시행한 환자들과 유사해야 한다.

몇몇 연구들에 의하면 임상적으로 액와부 전이 소견이 없는 환자들 중 액와 림프절 절제술을 시행하지 않았던 환자들도 액와 림프절 절제술을 시행한 환자들보다 액와부 재발율은 높았으나 전체 생존율은 차이가 없음을 보고하였고[11,12], Naik 등[13]은 감시 림프절 생검만 시행하여 전이 소견이 없었던 환자들의 액와부 재발은 14-46 개월의 추적 기간 동안 0-1.4%로 좋은 결과를 보여 주었으며, Veronesi 등[14]과 Badgwell 등[6]은 각각 46 개월과 32 개월의 중앙 추적 관찰 기간 동안 액와부 재발은 없었다고 보고 하였다. Cox 등[15]은 감시 림프절 생검만 시행하여 전이 소견이 없었던 1854명(75%)의 환자들과 액와 림프절 절제술을 시행하여 전이 소견이 없었던 환자 604명(25%)의 생존율 비교에서 통계학적 유의성이 없었음을 보고하였고, Kuijt 등[16]도 액와부 전이 소견이 없는 유방암 환자에서 감시 림프절 생검만 시행한 환자들의 생존율이 액와 림프절 절제술을 시행한 환자들의 생존율과 유사함을 보고 하였다.

본 연구에서도 감시 림프절 생검만 시행한 군에

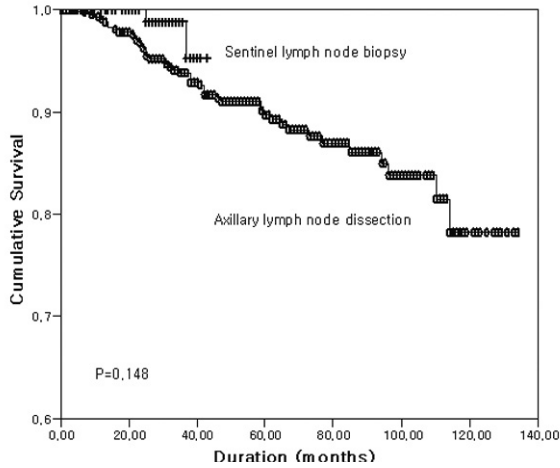


Fig. 1. Comparison of disease-free survival between sentinel lymph node biopsy only group and axillary lymph node dissection group.

서 액와림프절 재발은 없었으며 단지 2명의 환자에서 전신재발의 형태로 나타났다. 액와 림프절 절제술을 시행한 환자군에서 경부 림프절 및 흉벽, 잔존 유방 등의 국소 및 구역 재발이 많았지만 이는 추적 기간이 감시 림프절만 시행한 군보다 길었기 때문이라고 생각된다. 또한 임상병리학적 요인 비교에서 경계성 통계적 의미를 보이긴 하나 액와 림프절 절제술을 시행한 군에서 2기 유방암이 많고 Her-2/neu 과발현율이 높은 점이 국소 재발이 많은 이유로 사료된다. 그 외 액와 림프절 박리술을 시행한 군이 유방 전절제술이 많고, 보조적 항암제를 받은 환자가 많았는데 이러한 사실 또한 2기 유방암이 많았기 때문이라고 추측된다.

Kuijt 등[16]은 1989년부터 2002년 까지 림프절 전이가 없는 유방암 환자를 대상으로 감시림프절만 시행한 군과 액와 림프절 절제술을 시행한 군을 구별하여 임상병리학적 요인을 비교한 결과 1998년 이전에는 액와 림프절 절제술이 월등히 많았지만, 1998년 이후부터 감시림프절 생검만 시행한 군이 3배 이상 많아지며, 이들 군의 특징은 종양의 크기가 작고, 유방 보존술이 많으며, 호르몬 수용체 양성을 보이는 잘 분화된 조직형이 많았다고 보고하였다. 이들은 이러한 요인을 통계학적 방법으로 제어하여 전체 생존률을 분석한 결과 감시림

프절 생검만으로 액와림프절 절제술을 대체할만한 동등한 생존률을 가진다고 발표하였다.

요 약

액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자를 대상으로 후향적 의무기록을 바탕으로 감시림프절 생검만 시행한 군과 액와 림프절 박리술을 시행한 군의 무병생존률을 비교하였다.

액와 림프절 절제술을 시행한 환자군의 중앙 추적 기간은 59개월(0—137)이고 국소 및 구역 재발 18명(39.1%), 전신 재발 27명(60.9%)이 있었다. 감시 림프절 생검만 시행한 환자군의 중앙 추적 기간은 30개월(3—43)이고 추적 기간 동안 2명(1.6%)의 환자에서 재발 소견을 보였고 2예 모두 전신 재발의 형태로 나타났다. 두 군 모두에서 액와 림프절 재발의 소견은 없었다. 액와 림프절 절제술을 시행한 환자들과 감시 림프절 생검만 시행한 환자들의 3년 무병 생존율은 통계학적 유의성은 없었다(p=0.148).

감시 림프절 생검은 임상적으로 림프절 전이가 없는 유방암 환자에서 액와 림프절 절제술을 대체할 수 있는 술기로 판단되며 재발률에 대해서는 장기적인 추적 관찰 및 전향적 연구가 필요할 것으로 사료 된다.

참고 문헌

1. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;**220**:391-401.
2. 이희대, 김도일, 최진욱, 박병우, 정우희, 김희정, 외. 유방암 환자에서 동위원소를 이용한 감시림프절 생검. *한국유방암학회지* 2000;**2**:104-14.
3. O' Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg*

- 1998;**186**:423-7.
4. Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Schaer G, Fehr MK, *et al.* Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg* 2007;**245**:452-61.
 5. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Menzel C, Cimpoa W, Rettenbacher L. Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection-follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2003;**29**:221-3.
 6. Badgwell BD, Povoski SP, Abdessalam SF, Young DC, Farrar WB, Walker MJ, *et al.* Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;**10**:376-80.
 7. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;**39**:456-66.
 8. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shariver C, *et al.* The sentinel node in breast cancer-a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;**339**:941-6.
 9. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;**15**:2345-50.
 10. 김미선, 강선희, 정기용, 김유사, 전석길, 권선영. 유방암 환자에서 감시 림프절 생검의 임상적 경험. *계명의대학술지* 2005;**24**:105-11.
 11. 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.
 12. Martelli G, Boracchi P, De Palo M, 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.
 13. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, *et al.* The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004;**240**:462-71.
 14. Veronesi U, Paganelli G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, *et al.* A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;**349**:546-53.
 15. Cox C, White L, Allred N, Meyers M, Dickson D, Dupont E, *et al.* Survival outcomes in node-negative breast cancer patients evaluated with complete axillary node dissection versus sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg oncol* 2006;**13**:708-11.
 16. Kuijt GP, Von de Poll-Franse LV, Voogd AC, Nieuwenhuijzen GA, Roumen RM. Survival after negative sentinel lymph node biopsy in breast cancer at least equivalent to after negative extensive axillary dissection. *Eur J Surg Oncol* 2007;**33**:832-7.