

MEME KANSERİNİN İNFRACLAVİKULAR METASTAZLARININ PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE KORELASYONU

Hüseyin ALTINYOLLAR, Uğur BERBEROĞLU, Kaptan GÜLBEN, Orhan ÇELEN

Amaç: Meme kanserli olgularda infraklavikular metastaz bulunması AJCC (American Joint Committee on Cancer) evrelemesine göre evre III C olarak değerlendirilmekte ve lokal ileri hastalık kabul edilmektedir. Meme kanserinde infraklavikular metastazın prognostik önemi araştırıldı.

Gereç-Yöntem: Ankara Onkoloji Hastanesinde cerrahi tedavi uygulanan 890 meme kanseri olgusunun 428'inde aksiller metastaz vardı (% 48). Aksiller metastazlı olgular, infraklavikular lenf nodu metastazlı bulunan ve bulunmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında klinik ve patolojik parametreler ile lokal nüks ve sistemik metastaz yönünden araştırıldı.

Bulgular: Level I ve II' de aksiller metastaz bulunan 428 olgunun 183'ünde infraklavikular (level III) metastaz da vardı (% 42.8). İnfraclavikular metastaz bulunan grupta; genç yaş, premenapozal, tümör çapı büyük, gradı yüksek, lenfatik ve damar invazyonu bulunan, aksillada metastatik lenf nodu 4' den çok olan, ektranodal invazyon bulunan olgular anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.05$). İnfraclavikular metastazlı grupta metastaz bulunmayan gruba göre lokal nüks ve sistemik metastaz daha fazla, hastaliksiz sağkalım ve genel sağkalım oranları da daha düşük olmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: İnfraclavikular metastaz bulunması ile yaş, menopozal durum, tümör çapı, tümörün gradı, lenfatik ve damar invazyonu, aksiller lenf tutulumu sayısı, ektranodal invazyon arasında anlamlı korelasyon bulundu. Aksiller metastatik lenf nodu sayısının infraklavikular lenf nodu metastazı açısından bağımsız risk faktörü olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: infraklavikular lenf nodu metastazı, meme kanseri.

CORRELATION OF INFRACLAVICULAR METASTASIS IN BREAST CANCER WITH PROGNOSTIC PARAMETERS

Purpose: Breast cancer patients with infraclavicular metastasis are considered to have stage IIIC and locally advanced disease according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM classification. The prognostic significance of infraclavicular metastasis in breast cancer patients was evaluated.

Patients and Method: Among 890 surgically treated breast cancer patients, 428 (48%) had axillary metastasis. These patients with axillary metastasis were divided into two groups: patients with and without infraclavicular lymph node metastasis. The clinicopathologic factors of these two groups were evaluated with respect to local recurrence and systemic metastasis.

Results: Among the 428 patients with level I and II axillary metastasis, 183 (42.8%) had infraclavicular metastasis. Patients with young age, premenopausal status, large tumor size, high-grade tumor, lymphatic and vascular invasion, extranodal invasion and axillary lymph node metastasis >4 were significantly higher in the infraclavicular metastasis group ($p<0.05$). Although local recurrences and systemic metastasis in the group with infraclavicular metastasis were higher, disease-free and overall survival rates were lower than those in the nonmetastatic group; these differences were not statistically significant.

Conclusion: There was a significant correlation between infraclavicular lymph node metastasis and age, menopausal status, tumor size, tumor grade, lymphatic and vascular invasion, number of axillary lymph node metastases and extranodal invasion. The number of axillary lymph node metastases was an independent risk factor for infraclavicular metastasis.

Key Words: Infraclavicular lymph node metastasis, breast cancer.

GİRİŞ

Meme kanserinin aksiller metastazlarının belirlenmesi hastalığın evrelemesi ve prognozunun tahmini yanında adjuvan kemoterapi ve radyoterapi tedavilerinin planlanması için de gereklidir. AJCC (American Joint Committee on Cancer, 2002) evrelemesine göre aksilladaki metastazlı lenf nodlarının sayısı kadar yerleşim seviyesi de patolojik N için belirleyici olmaktadır. Aksillada 10'dan fazla metastazlı lenf nodu olması veya infraklavikular, supraklavikular, mamma interna bölgelerden birinde lenf nodu metastazı olduğunda patolojik N3 kabul edilmektedir. Sistemik metastazı olmayan pN3 olgular primer tümör çapına bakılmaksızın evre IIIC (lokal ileri hastalık) olarak değerlendirilmektedir (1).

Meme kanserinin cerrahi tedavisi için modifiye radikal mastektomi veya meme koruyucu cerrahi uygulanmakta ve aynı zamanda aksilla disseksiyonu uygulanmaktadır. Level I, II ve III düzeylerinde aksiller disseksiyon uygulamasının genişliği konusunda tartışma vardır. Son yıllarda aksiller disseksiyonun bir tanı prosedürü olduğu ve sağkalıma katkısının olmadığı, bu nedenle de level I,II düzeyinde yapılmasının yeterli olacağı ileri sürülmektedir (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12).

Aksiller metastaz bulunan meme kanserli olgularda infraklavikular lenf nodu metastazı oranı araştırıldı. Ayrıca infraklavikular lenf nodu metastazı ile diğer klinik ve patolojik parametreler arasındaki korelasyon ile bunun lokal nüks, sistemik metastaz ve sağkalım oranlarına yansımaları araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Ankara Onkoloji Hastanesinde 1996-2003 yıllarında cerrahi tedavi uygulanan 890 meme kanseri olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Ortanca yaş 47.9 (22-82) idi. Olguların 126'sına meme koruyucu cerrahi (% 14.1), 764'üne modifiye radikal mastektomi (% 85.9) uygulandı. Aksillada level I,II,III düzeylerinin tamamı dissekte edildi ve işaretlenerek histopatolojik inceleme uygulandı. Çalışmaya alınan olguların 428'inde aksiller lenf nodu metastazı tespit edildi (% 48.09). Aksilladan ortalama 21.7 (10-58) lenf nodu ayıklandı ve bunların ortalama 6.5'inde (1-42) metastaz vardı. Aksiller metastazlı bulunan olgular infraklavikular lenf nodu metastazı bulunan 183 olgu ve bulunmayan 245 olgu olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında klinikopatolojik prognostik parametreler ile korelasyon araştırıldı.

Aksiller metastazlı olguların 62'si takip dışı kaldı. Düzenli takip edilebilen 366 olgunun 158'inde infraklavikular lenf nodu metastazı vardı, 208'inde yoktu. Ortanca takip süresi 52.7 ay (13-100 ay) idi. Olguların 321'ine postoperatif adjuvan radyoterapi ve tamamına adjuvan 6 kür FAC (5-fluorourasil 600 mg/m², adriamisin 60 mg/m², siklofosamid 600 mg/m²) kemoterapi protokolü uygulandı. Aksiller bölgeye radyoterapi aksillada 4 ve daha çok

Tablo 1: İnfraklavikular lenf nodu metastazı varlığının diğer klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi.

	n (%)	n (%)	p
Median yaş	46.9 (27-79)	49 (22-82)	p<0.05
Menapozal durum:			
Premenapoz	115 (62.8)	125 (51)	
Postmenapoz	68 (37.2)	120 (49)	p<0.05
Tümör çapı:			
T1	19 (10.4)	30 (12.2)	
T2	70 (38.3)	160 (65.3)	
T3	65 (35.5)	44 (18)	
T4	29 (15.8)	11 (4.5)	p<0.05
Histopatolojik tip:			
İnfiltratif duktal karsinom	165 (90.2)	216 (88.2)	
İnfiltratif lobuler karsinom	6 (3.3)	17 (6.9)	
Diğerleri	12 (6.6)	12 (4.9)	
Ekstrenodal invazyon:			
Var	88 (48.1)	75 (30.6)	
Yok	95 (51.9)	170 (69.4)	p<0.05
Tümör differansiasyonu:			
Grade I	- 11 (6.3)		
Grade II	80 (54.1)	104 (59.1)	
Grade III	68 (45.9)	61 (34.7)	p<0.05
Bilinmeyen	38	69	
Lenfatik invazyonu:			
Var	41 (28.9)	27 (14.5)	
Yok	101 (71.1)	159 (85.5)	p<0.05
Bilinmeyen	41	59	
Damar invazyonu:			
Var	45 (31.7)	24 (12.9)	
Yok	97 (68.3)	162 (87.1)	p<0.05
Bilinmeyen	41	59	
Sinir invazyonu:			
Var	16 (11.3)	13 (7)	
yok	126 (88.7)	173 (93)	
Bilinmeyen	41	59	
Ekstensif intraduktal komponent:			
var	36 (25.3)	38 (20.4)	
Yok	106 (74.7)	148 (79.6)	
Bilinmeyen	41	59	
Tümör nekrozu:			
Var	35 (24.6)	39 (21)	
yok	107 (78.4)	147 (79)	
Bilinmeyen	41	59	
Multisentrisite:			
var	36 (25.3)	38 (20.4)	
yok	106 (69.7)	148 (79.6)	
Bilinmeyen	41	59	

metastazlı lenf nodu olduğunda, 1-3 lenfnodu metastazlı olan ve aynı zamanda ekstrakapsüler invazyonu olan veya tümör çapı 3 cm' den büyük olgulara uygulandı. Östrojen reseptörü pozitif olan olguların 249' u kemoterapi sonrası 5 yıl süre ile 20 mg/gün tamoksifen aldı.

Aksiller metastazlı olgularda infraklavikular lenf nodlarında metastaz varlığı ile yaş, menopozal durum, tümör çapı, tümörün histopatolojik tipi ve histolojik grad'ı, lenfatik ve damar invazyonu, nöral invazyon, ekstensif intraduktal komponent varlığı, tümör nekrozu, multisentrisite varlığı, ekstra nodal invazyon ve metastatik lenf nodu sayısı arasında korelasyon araştırıldı. Ayrıca infraklavikular lenf nodu metastazı bulunan olgularda östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği değerlendirildi.

Tablo 2: İnfraklavikular lenf nodu metastazı varlığının ER, PR pozitifliği ile ilişkisi.

	İnfraklavikular Var (n=183)	Metastaz Yok (n=245)
Östrojen reseptör:		
Pozitif	115 (63.2)	134 (56.8)
negatif	67 (36.8)	102 (43.2)
Bilinmeyen	1	9
Progesteron reseptör:		
Pozitif	76 (57.6)	75 (52.8)

Tablo 3: İnfraklavikular lenf nodu metastazı bulunması ile metastatik lenf nodu sayısı arasındaki ilişki.

	İnfraklavikular Var (n=183)	Metastaz Yok (n=245)	p
Aksiler toplam lenf nodu:	22.7 (+8)	20.8(+7)	
Aksillada metastazlı lenf nodu:	10.7 (+8)	3.4 (+4)	p<0.05

Tablo 4: İnfraklavikular lenf nodu metastazı bulunması ile metastatik lenf nodu oranı arasındaki ilişki.

	İnfraklavikular Var (n=183)	Metastaz Yok (n=245)	p
1-3 LN metastazlı olgular:	39 (21.3)	176 (71.8)	
4-9 LN metastazlı olgular:	60 (32.8)	50 (20.4)	
10 ve daha çok LN met.:	84 (45.9)	19 (7.8)	p<0.05
negatif	56 (42.4)	67 (47.2)	
Bilinmeyen	51	103	p>0.05

Tablo 5: Takibi yapılan 366 aksiller lenf nodu metastazlı meme kanseri olgusunda görülen sistemik metastazlar.

	İnfraklavikular Var (n=183)	Metastaz Yok (n=245)	p
Kemik metastazlı:	9	10	
Akciğer metastazlı:	7	10	
Karaciğer metastazlı:	3	3	
Akciğer + Karaciğer metastazlı:	2	2	
Akciğer + Kemik metastazlı:	9	9	
Karaciğer + Kemik metastazlı:	5	5	
Akciğer + Karaciğer + Kemik metastazlı:	1	2	
Beyin ve yumuşak doku metastazlı:	4	3	
Toplam	40 (% 25.3)	44 (% 21.4)	p>0.05

Tablo 6: Takibi yapılan 366 aksiller lenf nodu metastazlı meme kanseri olgusunun 5 yıllık sağkalım oranları.

	İnfraklavikular Var (n=183)	Metastaz Yok (n=245)	
Hastaliksız sağkalım:	% 68.23	% 75.69	p>0.05
Genel sağkalım:	% 75.03	% 83.18	p>0.05

İki grup arasında klinikopatolojik parametreler açısından anlamlılık tek değişkenli analiz (Ki-kare testi ve Student t testi) ve çok değişkenli analiz (Logistic regression testi) ile değerlendirildi. Hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranları Kaplan-Meier testi ile değerlendirildi. P değeri 0.05' den küçük olduğunda anlamlı kabul edildi. (SPSS, Windows 10,0 versiyonu kullanıldı.)

BULGULAR

Aksilla metastazı tespit edilen 428 olgunun 183' ünde infraklavikular lenf nodlarında metastaz vardı (% 42.8), kalan 245 olguda metastaz yoktu (% 57.2). Olguların 12' sinde level I ve II' de metastaz yok iken infraklavikular lenf nodlarında metastaz vardı (skip metastaz % 2.8). İki grup arasında tümörün histopatolojik tipi, ekstensif intraduktal komponent, multisentrisite, tümör nekrozu, nöral invazyon, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu. Buna karşın infraklavikular lenf nodu metastazı olan grupta daha genç yaşta, premenapozal, tümör çapı büyük, ekstranodal invazyonu bulunan, damar ve lenfatik invazyonu olan, yüksek grad'lı olgular anlamlı olarak daha fazla idi (p<0.05). Ekstranodal invazyon, level III lenf nodlarında metastaz bulunan grubda (% 48.1), bulunmayan gruba (% 30.6) göre anlamlı olarak daha fazla görüldü (p<0.05)(Tablo 1-2). Aksilladan ayıklanan lenf nodu sayıları iki grubda benzerdi(22.7, 20.8), fakat infraklavikular lenf nodu metastazı bulunan olgularda aksillada metastazlı lenf nodu sayısı (10.8+8) bulunmayan olgulara göre (3.5+4) anlamlı olarak daha fazla idi (p<0,05) (Tablo 3-4). Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan klinikopatolojik parametreler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde yalnız aksillada pozitif lenf nodu sayısının infraklavikular metastaz oluşması açısından bağımsız risk faktörü olduğu belirlendi (HR:6.3, % 95 CI: 3.4-11.5, p:0.0001).

Aksiller lenf nodu metastazı olan ve düzenli takibi yapılan 366 olgunun 158' inde infraklavikular lenf nodu metastazı bulunmaktaydı, 208 olguda ise yoktu. İnfraklavikular lenf nodu metastazı bulunmayan olguların 7' sinde lokal nüks (% 3.4), 44' ünde sistemik metastaz (% 21.1) oluştu ve bu olguların 32' si kaybedildi (% 15.4). İnfraklavikular lenf nodu metastazı bulunan olguların 7' sinde lokal nüks (% 4.4) ve 40' ında sistemik metastaz (% 25.3) oluştu ve bu olguların 29' u mortal seyretti (% 18.4)(Tablo 5). Sunulan seride aksiller bölgede nüks saptanmadı. İnfraklavikular lenf nodu metastazı bulunan grupta 5 yıllık hastaliksız sağkalım (%68.2) ve genel sağkalım (% 75), metastaz bulunmayan gruba göre (sırasıyla; % 75.7,

% 83.2) daha düşüktü, fakat iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

TARTIŞMA

Meme kanserinin tedavisinde modifiye radikal mastektomi veya meme koruyucu cerrahi yöntemler ile birlikte aksiller lenf nodlarının disseksiyonu uygulanmaktadır. Aksilla disseksiyonunun tedavi ile ilgili önemi tartışmalı olmasına karşın, lenf nodlarında metastaz durumu bölgesel rekürrens ve sağkalım için en önemli prognostik göstergedir (13). Aksiller lenf nodlarında metastazın belirlenmesinde ultrasonografi, tomografi, MR, sintigrafi, pozitron emülsiyon tomografi (PET) gibi yöntemler uygulanmakla birlikte, ne yazık ki güvenli bir preoperatif metod yoktur (14,15).

Lokal kontrolün sağlanması, doğru evreleme, prognoz tahmini ve adjuvan tedavi kararı için aksiller disseksiyon gereklidir. Bu arada aksiller disseksiyonun sağkalıma yararı hala tartışmalıdır. Klinik olarak aksiller lenf nodu palpe edilmeyen olgularda sentinel lenf nodu biyopsisi ile aksiller metastazlar belirlenmektedir. Sentinel lenf nodu metastaz açısından negatif ise aksiller disseksiyon önerilmemektedir. Klinik olarak palpabl lenf nodu olan veya sentinel lenf nodunda metastaz olan olgularda aksiller disseksiyon uygulanmaktadır. Adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kararı; primer tümörün çapı, gradı, lenf nodu metastazı varlığı ve sayısına göre verilmektedir. Pozitif lenf nodlarının sayısının prognostik önemi konusunda bir konsensus olmasına rağmen level tutulumunun önemi tartışmalıdır (16-18). Aksillada infraklavikular lenf nodlarında (level III veya apeks aksilla) metastaz varlığında patolojik N3 kabul edilmekte ve tümör çapına bakılmaksızın evre IIIC olarak evrelendirilmektedir (1).

Son yıllarda aksilla disseksiyonunun bir tanı işlemi olduğu öne sürülerek evreleme için level I ve II disseksiyonun yeterli olduğu, level III aksiller nodların çıkarılmasının gerekli olmadığı görüşü hakimdir. Eğer klinik olarak pozitif lenf nodları intraoperatif görüldü ise level III disseksiyon lokal kontrol için önerilmektedir (9-12). Kaynak verilerde aksiller metastazlı olguların % 7-32' sinde infraklavikular tutulum bildirilmekte, sunulan seride ise bu oran olguların yarıya yakınında olup, % 42.8 bulunmuştur. Level I ve II' de metastazlı lenf nodu olmasına karşın level III' de metastazlı lenf nodu olması, skip metastaz oranı % 0.6-5 oranında bildirilmekte, sunulan seride ise % 2.8 bulunmuştur (19-21).

Meme kanserinin infraklavikular lenf nodu metastazında hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarının düştüğünü gösteren seriler (2-4, 7, 8, 22, 23) olduğu gibi etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (5, 10). Bizim serimizde infraklavikular metastaz bulunan grubda 5 yıllık hastaliksız sağkalım (% 68.2) ve genel sağkalım (% 75) oranları bulunmayan gruba göre (sırasıyla; % 75.7, % 83.2) daha düşük olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu arada lokal nüks ve sistemik metastaz açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. İnfraklavikular metastaz oranı olguların yarıya yakını (% 42.8) olup bu olguların takibinde aksiller bölgede nükse rastlanmamıştır. Level III disseksiyon yapılmı-

miş olsaydı kaynak verilerde olduğu gibi bölgesel nüks oranı yüksek olabilirdi (24).

Kaynak verilerde level I ve II' de metastazlı lenf nodu sayısı arttıkça, tümör çapı büyüdükçe, klinik olarak palpabl lenf nodu olduğunda, lenfovasküler invazyon varlığında anlamlı olarak infraklavikular lenf nodu metastazının daha yüksek oranda bulunduğu bildirilmektedir (19, 21). Sunulan çalışmada ise İnfraklavikular metastaz bulunan grupta genç yaş, premenapozal, tümör çapı büyük, gradı yüksek, lenfatik ve damar invazyonu, aksillada metastatik lenf nodu 4' den çok, ektranodal invazyon bulunan olgular anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.05$). İki grup arasında tümörün histopatolojik tipi, ekstensif intraduktal komponent, multisentrisite, tümör nekrozu, nöral invazyon, östrojen ve progesteron reseptörü pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu. Çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde ise aksiller metastatik lenf nodu sayısının infraklavikular lenf nodu metastazı açısından bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Bu da level I ve II' de metastaz oranı arttıkça infraklavikular metastaz olma olasılığının artacağını göstermektedir.

Bu çıkarımla genç yaşta, premenapozal olgularda, tümör çapı büyük, gradı yüksek, lenfatik ve damar invazyonu bulunan olgularda infraklavikular lenf nodu pozitifliğinin daha yüksek oranda olabileceği söylenebilir.

Yazışma Adresi

Hüseyin Altınyollar.

Karakusunlar Mah. 327. Sok. No: 45 / 17 Çankaya / Ankara.

Tel: 0 312 336 09 09 / 5406

E mail: huseyinaltinyollar@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Singletary SE, Allred C, Ashley et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-3636.
2. Kuru B, Camlibel M, Dinc S, et al. Prognostic significance of apex axillary invasion for locoregional recurrence and effect of postmastectomy radiotherapy on overall survival in node-positive breast cancer patients. *World J Surg* 2004; 28: 236-241.
3. Zurrida S, Morabito A, Galimberti V, et al. Importance of the level of axillary involvement in relation to traditional variables in the prognosis of breast cancer. *Int J Oncol* 1999;15: 475-480.
4. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, et al. Prognostic role of lymph node level involvement in patients undergoing axillary dissection for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 104-109.
5. Barth RJ, Danforth DN, Venzon DJ, et al. Level of axillary involvement by lymph-node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Arch Surg* 1991; 126: 574-577.
6. Haagensen CD. The natural history of breast carcinoma. *Disease of the Breast*, 3rd edn. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1986: 663-664.
7. Veronesi U, Rilke F, Luini A, et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. *Cancer* 1987; 59: 682-687.
8. Newman LA, Kuerer HM, Fornage B, Mirza N, Hunt KK, Ros MI et al. Adverse prognostic significance of infraclavicular lymph nodes detected by ultrasonography in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 2001; 181: 313-318.
9. Morrow M. Axillary dissection: When and how radical. *Semin Surg Oncol* 1996; 12: 321-327.
10. Tominaga T, Takashima S, Danno M et al. Randomized clinical trial comparing level II and level III axillary node dissection in addition to mastectomy for breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 38-43.
11. Sinha PS, Thrush S, Bendall S, et al. Does radical surgery to the axilla give a survival advantage in more severe breast cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1474-1477.
12. Sandjoy S, William BF, Donn CY, et al. Variation in axillary node dissection influences the degree of nodal involvement in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2000; 73: 134-137.
13. Ruffin WK, Stacey-Clear A, Youngen J, et al. Rationale for routine axillary dissection in carcinoma of breast. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 245-251.
14. Black RB, Merrick MV, Taylor TV, et al. Prediction of axillary metastases in breast cancer by lymphoscintigraphy. *Lancet* 1980; 11: 15-17.
15. Goldenberg DM, Wegener W. Studies of breast cancer imaging with radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen. *Immunomedics Breast Cancer Study Group. Acta Med Austriaca* 1997; 24: 55-59.
16. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, et al. Collaborating National Breast and Bowel Project investigators. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4): discriminants for 15-year survival. *Cancer* 1993; 71: 2141-2150.
17. Martin JK, van Herden JA, Taylor WF, et al. Is modified radical mastectomy really equivalent to radical mastectomy of carcinoma of the breast? *Cancer* 1986; 57: 510-518.
18. Fisher B, Slack N, Katrych D, et al. Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 528-534.
19. Voss M, Schneider JW, Appfelstaedt J. Axillary lymph node involvement in stage III breast cancer: Treatment implication. *J Surg Oncol* 1999; 71: 162-166.
20. Senofsky GM, Moffat FL, Davis K, et al. Total axillary lymphadenectomy in the management of breast cancer. *Arch Surg* 1991; 126: 1336-1332.
21. Chua B, Ung O, Taylor R, et al. Is there a role for axillary dissection for patients with operable breast cancer in this era of conservatism? *ANZ J Surg* 2002; 72: 786-792.
22. Gaglia P, Bussone R, Caldarella B, et al. The correlation between the spread of metastases by level in the axillary nodes and disease-free survival in breast cancer. A multifactorial analysis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 849-854.
23. Valli M, Lanza A, Gian R, et al. Surgical strategy management following lymph nodal positivity at the three levels (a retrospective and perspective study). *Eur J Gynaecol Oncol* 1987; 8: 585-589.
24. Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer: results, controversies, and unsolved problems. *Semin Oncol* 1986; 13: 434-449.