

Research Article

The Correlation between Fasting Blood Glucose Level with Infiltrated Axillary Lymph Node Rate in Infiltrating Ductal Carcinoma of the Breast

Thomas Aribowo*, Widyanti Soewoto**

**Surgery Department Faculty of Medicine
Sebelas Maret University/Dr. Moewardi Hospital Surakarta*

***Oncology Surgery Subdepartment Faculty of Medicine
Sebelas Maret University/Dr. Moewardi Hospital Surakarta
Jl. Kolonel Sutarto No.132, Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57126
Email: thomas_aribowo@yahoo.com*

Abstract

Cancer cell have been shown to extensively use glucose for proliferation, even at hypoxia environment. The consumption of glucose in a hypoxia environment induced HIF and VEGF, which play a role in cancer cell infiltration process . The objective of study is to determine the relationship between fasting blood glucose levels with the amount of infiltrated axillary lymph node in patients with infiltrating ductal carcinoma. This is an analytic observational study with cross sectional design. The data obtained were tested with chi-square test ($\alpha < 0.05$). This study was conducted on 24 infiltrating ductal carcinoma patients. The results showed p value of 0.004, indicating there is a significant correlation between fasting blood glucose levels with the amount of infiltrated axillary lymph nodes. The correlation coefficient (r) value was 0.505; indicating medium level correlation. As conclusion, there is a significant correlation between fasting blood glucose levels with the amount of infiltrated axillary lymph node in patients with infiltrating ductal carcinoma.

Keywords: *axillary lymph nodes, breast cancer, fasting blood glucose level, infiltrating ductal carcinoma*

Hubungan Kadar Glukosa Darah Puasa dengan Jumlah Limfonodi Aksila Terinfiltrasi Sel Kanker pada Karsinoma Mammarum Duktal Infiltratif

Thomas Aribowo*, Widyanti Soewoto**

*Bagian Bedah Fakultas Kedokteran
Universitas Sebelas Maret /Dr.Moewardi Hospital Surakarta
** Subagian Bedah Onkologi Fakultas Kedokteran
Universitas Sebelas Maret /Dr.Moewardi Hospital Surakarta
Jl. Kolonel Sutarto No.132, Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57126
Email: thomas_aribowo@yahoo.com

Abstrak

Sel kanker dapat menggunakan glukosa sebagai energi, sekalipun pada keadaan oksigen yang rendah. Penggunaan glukosa dalam keadaan oksigen rendah mengaktifkan HIF dan VEGF yang berperan dalam proses infiltrasi sel kanker. Limfonodi aksila merupakan tempat penyebaran pertama karsinoma mammarum. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar glukosa darah puasa dengan jumlah limfonodi aksila terinfiltrasi sel kanker pada pasien karsinoma mammarum duktal infiltratif. Penelitian ini menggunakan metode studi observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Hasil data diuji dengan uji statistik non parametrik *chi square* ($\alpha < 0,05$). Penelitian ini dilakukan terhadap 24 penderita karsinoma mammarum duktal infiltratif. Hasil pengujian *chi square* mendapatkan nilai $p = 0,004$ ($\alpha < 0,05$) yang berarti bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar glukosa darah puasa dengan jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker. Nilai koefisien korelasi (r) = 0,505 yang menyatakan hubungan tersebut dalam kategori tingkat sedang. Simpulan penelitian ini adalah terdapat hubungan yang signifikan antara kadar glukosa darah puasa dengan jumlah limfonodi aksila terinfiltrasi sel kanker pada pasien karsinoma mammarum duktal infiltratif.

Kata kunci: kadar glukosa darah puasa, karsinoma duktal infiltratif, karsinoma mammarum, limfonodi aksila

Research Article

Pendahuluan

Penyakit kanker masih menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia saat ini. Berdasarkan *World Health Organization* (WHO), angka kematian akibat kanker akan meningkat secara signifikan selama tahun-tahun mendatang dan akan mencapai sekitar 12 juta kematian per tahun di seluruh dunia pada tahun 2030. Mortalitas di pada tahun 2002 sebesar 3,5 juta diperkirakan meningkat menjadi 8,1 juta pada tahun 2020.¹

Karsinoma mammae menjadi penyebab utama kematian perempuan oleh kanker diperkirakan mencapai 1.000.000 kasus setiap tahunnya di seluruh dunia. Insidensi karsinoma mammae di Amerika serikat mencapai 100.000 kasus baru yang terdiagnosis setiap tahunnya, dan sekitar 30.000 kasus meninggal karena penyakit ini.² Di Indonesia, berdasarkan "Pathological Based Registration", karsinoma mammae mempunyai insiden minimal 20.000 kasus baru per tahun dengan kenyataan bahwa dari 50% kasus masih berada dalam stadium lanjut.³

Tidak ada etiologi pasti penyebab karsinoma mammae, merupakan penyakit multi faktor dengan beberapa faktor risiko. Faktor risiko karsinoma mammae antara lain gaya hidup, riwayat keluarga, menarke dini, menopause terlambat, nulipara, riwayat tumor jinak payudara, riwayat kontrasepsi, obesitas, tidak menyusui, diet tinggi lemak dan konsumsi alkohol.⁴

Karsinoma mammae merupakan penyakit dengan perilaku biologi heterogen dan perjalanan klinis bervariasi. Oleh karena itu, faktor prognosis akurat sangat penting pada pengelolaan penyakit ini.⁵ Beberapa faktor konvensional yang menentukan status kanker payudara dan telah digunakan untuk membantu dalam penentuan pengobatan meliputi jumlah limfonodi aksila dengan metastasis tumor, ukuran tumor, derajat diferensiasi histologi, reseptor estrogen dan progesteron serta umur penderita. Faktor-faktor biologi meliputi pengukuran aktivitas proliferasi sel, petanda genetik, faktor pertumbuhan dan onkogen telah banyak ditemukan dan diteliti secara luas.⁶ Meskipun beberapa peneliti menyebutkan bahwa faktor-faktor konvensional kurang akurat sebagai prediksi prognosis, peneliti lain mengemukakan bahwa status limfonodi, ukuran tumor dan derajat diferensiasi histologi masih merupakan indikator penting untuk respon pengobatan dan prognosis.⁷

Faktor prognosis yang paling penting pada pasien dengan karsinoma mammae adalah keterlibatan metastasis ke limfonodi aksila karena bila ada karsinoma mammae maka tempat pertama penyebarannya adalah limfonodi aksila. Status limfonodi dapat diperiksa melalui pemeriksaan klinis (palpasi) dan sewaktu operasi pengangkatan limfonodi aksila (*axillary dissection*). Kebanyakan peneliti mengelompokkan keterlibatan limfonodi aksila menjadi tiga kelompok yaitu: limfonodi negatif, jumlah 1 – 3 dan jumlah limfonodi lebih besar atau sama

Research Article

dengan 4. Untuk setiap jumlah limfonodi yang terlibat ketahanan hidup tidak tergantung pada level keterlibatan tetapi berhubungan langsung pada jumlah limfonodi yang terlibat. Status limfonodi dengan *overall survival* untuk 10 tahun, untuk limfonodi negatif 72 – 80%, limfonodi 1 – 3 positif 50 – 63%, dan lebih dari 4 positif 13 – 27%.⁷

Karsinoma mammae duktal infiltratif merupakan jenis yang paling sering dijumpai dengan persentase sebesar 75 % dari seluruh karsinoma mammae. Karsinoma mammae jenis ini memiliki konsistensi yang keras dan umumnya bermetastasis ke kelenjar getah bening aksila. Prognosis pasien dengan karsinoma mammae jenis ini lebih buruk dibanding sub tipe histologik yang lain.⁸

Hiperglikemia persisten berhubungan dengan peningkatan risiko keganasan pada pria dan wanita. Menurut Ward, terdapat hubungan antara metabolisme glukosa dengan risiko terjadinya karsinoma mammae, dan pada penelitian prospektif yang telah dilakukan juga mendukung peranan *Insulin Growth Factor 1* (IGF-1) dalam perkembangan karsinoma mammae. Lebih lanjut, didapatkan hubungan yang signifikan antara resistensi insulin, Indeks Massa Tubuh (IMT) dan obesitas secara prospektif terhadap terjadinya karsinoma mammae. Peningkatan kadar glukosa darah puasa berhubungan dengan faktor resiko karsinoma mammae pada pasien premenopasue, dengan faktor resiko antara lain : usia, indeks massa tubuh, dan variabel reproduksi.⁹

Pada keadaan proliferasi sel yang tinggi dan kebutuhan energi yang tinggi, keadaan sel tumor menjadi hipoksia karena penggunaan oksigen yang meningkat untuk proses fosforilasi oksidatif dan glikolisis.¹⁰ Keadaan sel tumor yang mengalami hipoksia memicu aktivasi *hypoxia inducible factor* (HIF), yang memiliki kontribusi dalam proses tumorigenesis, angiogenesis, peningkatan glikolisis untuk menjaga kelangsungan hidup sel kanker.⁹ Selain HIF-1, *angiogenic growth factor* dalam hal ini *vascular endothelial growth factor* (VEGF) juga aktif dalam keadaan hipoksia sel kanker, ekspresi VEGF berada di bawah kendali HIF-1.^{11,12}

Faktor HIF-1 dan VEGF mempunyai peranan dalam proses angiogenesis pembentukan pembuluh darah baru, merangsang proliferasi sel tumor dan migrasi sel kanker. Proses neovaskularisasi dan angiogenesis memegang peranan penting pada progresivitas tumor dan metastasis.^{12,13,14}

Pada beberapa penelitian terdahulu dilaporkan adanya peningkatan risiko terkena kanker payudara pada pasien dengan kadar glukosa darah yang meningkat. Akan tetapi, nilai glukosa darah puasa belum dapat menjelaskannya dengan progresivitas kanker payudara, sehingga peneliti mencoba melakukan penelitian mengenai hubungan antara kadar

Research Article

glukosa darah puasa dengan jumlah limfonodi aksila terinfiltrasi sel kanker pada pasien karsinoma duktal infiltratif. Status limfonodi aksila sendiri merupakan faktor prognostik dan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa merupakan pemeriksaan sederhana yang bisa dijadikan faktor prediksi prognostik karsinoma mammae.¹⁴

Metode

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain *cross sectional* untuk mempelajari hubungan kadar glukosa darah puasa dengan jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker pada pasien karsinoma mammae duktal infiltratif. Penelitian dilakukan di subbagian bedah onkologi RS Dr. Moewardi Surakarta periode April – Juli 2016.

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *consecutive sampling*, dengan sampel minimal 24 orang yang memenuhi kriteria inklusi dengan cara memeriksa kadar gula darah puasa dan menilai limfonodi aksila setelah dilakukan operasi *modified radical mastectomy*. Status limfonodi aksila didapatkan dari hasil pemeriksaan jaringan karsinoma mammae oleh seorang ahli patologi anatomi. Limfonodi terinfiltrasi sel kanker didapatkan bila ditemukan gambaran *carcinoma ductus mammae infiltratif* pada limfonodi aksila. Kemudian dihitung jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker dan dibagi menjadi 2 kelompok:⁷

1. Prognosis Baik, bila jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker = 0 – 3.
2. Prognosis Buruk, bila jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker ≥ 4

Kriteria inklusi antara lain: karsinoma mammae duktal infiltratif pada stadium I dan II, wanita usia 35 – 60 tahun, dan kriteria eksklusi; pasien mendapatkan obat antidiabetik dan atau insulin, kontrasepsi hormonal, *hormonal replacement therapy*, *bilateral oovorectomy*, kemoterapi, atau radioterapi. Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi Surakarta/Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dan pasien subyek penelitian telah mendapatkan informasi dan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian.

Analisis data hubungan antara kadar glukosa darah puasa dengan jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker pada karsinoma mammae duktal infiltratif dilakukan dengan uji statistik non parametrik χ^2 menggunakan program SPSS 18 ($\alpha < 0,05$).

Hasil

Penelitian ini dilakukan terhadap 24 pasien karsinoma mammae duktal infiltratif pada stadium I dan II. Rentang usia pasien 39 tahun sampai 60 tahun, dengan rerata usia 49,79 tahun. Dalam penelitian ini didapatkan kadar glukosa darah puasa dengan kategori normal ada 11 pasien (45,8%) dan dalam kategori tinggi ada 13 pasien (54,2%), dan jumlah limfonodi

Research Article

terinfiltrasi sel kanker 0-3 sebanyak 12 pasien (50,0%), kemudian pasien dengan jumlah limfonodi terinfiltrasi sel kanker ≥ 4 sebanyak 12 pasien (50,0%), seperti yang tercantum dalam Tabel 1 berikut ini.

Tabel 1 Deskripsi Data Penelitian

Variabel	Min	Maks	Rerata	SD	N	%
Umur (tahun)	39	60	49.79	7,10		
GDP						
Normal (70–110 mg/dL)					11	45.8%
Tinggi (> 110 mg/dL)					13	54.2%
Limfonodi terinfiltrasi sel kanker						
0-3 (baik)					12	50.0%
> 4 (buruk)					12	50.0%

Dari data hasil penelitian tersebut kemudian dilakukan pengkategorian, glukosa darah puasa dikatakan normal jika didapatkan nilai 70 – 110 mg/dL (3,9 – 5,5 mmol/L) dan tinggi jika didapatkan nilai > 110 mg/dL (> 5,6 mmol/L), kemudian untuk limfonodi dikatakan prognosis baik bila ditemukan jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker = 0 - 3 dan prognosis buruk bila ditemukan jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker ≥ 4 . Deskripsi data pasien dapat dilihat pada tabel 1.

Hasil pengukuran tersebut kemudian diuji statistik *chi square* untuk mengetahui hubungan antara kadar glukosa darah puasa dengan jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker. Hasil analisis data dapat dilihat pada tabel 2 di bawah ini.

Research Article

Tabel 2 Hasil Pengujian Chi Square

GDP	Limfonodi aksila		Total	p	r
	Infiltrasi 0-3 (baik)	Infiltrasi \geq 4 (buruk)			
Normal	9	2	11 (45,8%)	0,004	0,505
Tinggi	3	10	13 (54,2%)		
Total	12	12	24 (100.0%)		

Berdasarkan tabel 2 diketahui bahwa pasien yang memiliki kadar glukosa darah puasa dalam kategori normal sebanyak 11 pasien (45,8%), sebagian besar jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker 0-3 yaitu sebanyak 9 pasien (37,5%) dan sebagian kecil dengan jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker \geq 4 yaitu sebanyak 2 pasien (8,3%). Pada pasien yang memiliki kadar glukosa darah puasa dalam kategori tinggi sebanyak 13 pasien (54,2%), dengan jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker \geq 4 yaitu sebanyak 10 pasien (41,7%), dan sebagian kecil dengan jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker 0-3 yaitu sebanyak 3 pasien (12,5%).

Hasil pengujian *chi square* mendapatkan nilai $p = 0,004$ ($\alpha < 0,05$) yang berarti bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar gula darah puasa dengan jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker. Nilai koefisien kontingensi ($r = 0,505$) yang menyatakan hubungan tersebut dalam kategori tingkat sedang.

Diskusi

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien yang memiliki kadar glukosa darah puasa dalam kategori kategori tinggi adalah cukup banyak, yaitu 13 pasien (54,2%), dengan jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker sebagian besar berjumlah > 4 yaitu sebanyak 10 pasien (41,7%), dan sebagian kecil jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker 0-3 hanya 3 pasien (12,5%).

Hasil analisis statistik menunjukkan terdapat hubungan signifikan ($p = 0,004$) yang tergolong kategori sedang ($r = 0,505$) antara kadar glukosa darah puasa dengan jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker. Hal ini sesuai dengan penelitian Mohammed dkk.¹⁴

Perkembangan sel kanker ditandai oleh proliferasi sel yang tidak terkontrol pada lingkungan yang hipoksik dan sedikit vaskularisasi, membutuhkan jumlah glukosa yang signifikan dan terjadi akselerasi metabolisme glukosa untuk memnuhi kebutuhan energi dan biosintesis elemen tumor. Pada sel normal, siklus fosforilasi oksidatif digunakan untuk menghasilkan Adenosin Tri Phospate (ATP) guna mendapatkan oksigenasi yang adekuat

Research Article

dan terjadi proses glikolisis anaerob saat suplai oksigen tidak adekuat, sedangkan pada sel kanker secara khusus bergantung pada konversi glukosa menjadi laktat dibandingkan metabolisme glukosa di mitokondria walaupun dalam lingkungan oksigen yang tinggi.^{10,15}

Pada awal fase karsinogenesis, proliferasi sel yang tidak terkontrol membuat sel tumor menjauh dari pembuluh darah dan begitu pula dari oksigen dan nutrisi. Hanya satu cara agar oksigen dan glukosa dapat menembus lapisan dalam sel yang tanpa vaskularisasi yaitu dengan difusi menembus *membrane basal* dan melewati lapisan perifer sel tumor. Pada keadaan ini tekanan partial oksigen turun sangat rendah. Hal ini menandakan bahwa hipoksia dan kekurangan glukosa terjadi secara cepat di bagian dalam sel yang sedang berkembang.¹⁵

Sebagai respons terhadap hipoksia, *hypoxic induced factor - 1* (HIF-1) dan *angiogenic growth factor* menjadi aktif, menyebabkan vaskularisasi tumor. HIF-1 juga menyebabkan ekspresi gen yang dapat memrogram ulang metabolisme sel, hasilnya terjadi peningkatan pengambilan glukosa dan konversi laktat.^{12,13} HIF-1 akan mengendalikan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada sel kanker, dimana transkripsi faktor tersebut juga dibawah kondisi hipoksia. VEGF akan memulai proses angiogenesis yang akan sangat berpengaruh pada pertumbuhan, progresivitas dan metastasis tumor.^{12,13,14}

Limfonodi termasuk sistem imun pada saluran limfatik seperti halnya sistem sirkulasi saluran limfatik dialiri oleh cairan, sel dan material-material lain. Sel kanker juga akan melakukan infiltrasi dan bermetastasis melalui sirkulasi saluran limfatik. Bila terdapat karsinoma mammae, maka tempat pertama penyebarannya adalah limfonodi aksila.⁷

Insiden infiltrasi sel kanker ke limfonodi aksila meningkat selama pertumbuhan tumor primer.⁸ Ada beberapa faktor yang mempengaruhi, antara lain: ukuran tumor, histopatologis tumor yang berdiferensiasi buruk (*grade III*), adanya invasi ke sistem limfatik dan vaskular di dalam dan sekitar tumor.¹⁶ Faktor – faktor tersebut sangat dipengaruhi oleh peranan HIF-1 dan VEGF yang dilepaskan oleh sel kanker sebagai respon penggunaan glukosa yang signifikan dan keadaan hipoksik akibat proses metabolisme glukosa.¹³

Pada penelitian ini, diketahui fakta bahwa pasien yang memiliki kadar glukosa darah puasa kategori normal, cenderung didapatkan jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker antara 0-3 merupakan kategori prognosis baik, sedangkan pasien yang memiliki kadar glukosa darah puasa kategori tinggi cenderung didapatkan jumlah limfonodi aksila yang terinfiltrasi sel kanker > 4 dan tergolong ke dalam kategori prognosis buruk. Hal yang sama terjadi pada penyakit keganasan lain, tingkat glukosa darah pada pasien kanker kolorektal terbukti berkorelasi sangat signifikan dengan keganasan tumor, sebagaimana yang didapat dari penelitian Cui dkk.¹⁷

Research Article

Hasil penelitian ini penting untuk menentukan prognosis dari pasien karsinoma mammae duktal infiltratif, selain berbagai faktor penting lain seperti jenis histologis sel tumor, *grade* tumor, hormon estrogen, progesteron dan reseptor negatif dari tumor.¹⁸

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan pada 24 pasien karsinoma mammae duktal infiltratif disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar glukosa darah puasa dengan jumlah limfonodi aksila terinfiltrasi sel kanker pada karsinoma mammae duktal infiltratif.

Daftar Pustaka

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011. p.134-5.
2. Rosai J. Breast, In : Rosai and Ackerman's surgical pathology, 9th ed. Philadelphia: Elsevier. 2011; p.1763-77.
3. Albar ZA, Tjindarbumi D, Ramli M, penyunting. Protokol PERABOI. Bandung. 2003; p.15.
4. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editor. Cancer principles & practice of oncology, 8th edition. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins. 2008; p.1595-654
5. Langmuir VK. Breast cancer. In: Langmuir VK. M.D, et. al. Breast Cancer. New York. Mc.Graw-Hill, Inc. 2007.
6. Giuliano AE. Incidence and Predictors of Axillary Metastasis in T1 Carcinoma of the Breast. *J Am Coll Surg.* 2006. p.185-8.
7. Harris JR, Morrow M. Treatment of Early-Stage Breast Cancer, In: Harris J.R. Diseases of the Breast. Philadelphia. Lippincott Raven. 2006; p.507-12.
8. Freig, Barry W, editor, The MD Anderson Surgical Oncology Handbook, Philadelphia. MD anderson cancer center. 2011; p.26-8.
9. Ward WD. Pathophysiology of insulin secretion in non insulin dependent diabetes mellitus. *New York : Diabetes Care* 7. 1984; p.491 – 502.
10. Warburg O. The Metabolism of Tumours. Arnold Constable. London. 1989
11. Zhang H. HIF-1 inhibit mitochondrial biogenesis and cellular respiration on VHL deficient Renal Cell Ca by depression of c-myc activity. *Cancer cell.* II. 2007. p.407-20.
12. Semenza GL. Hypoxia-Induced Factor 1 and Cancer Pathogenesis, USA. *IUBMB Life.* 2008; p.591-7.
13. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara H. Vascular Endothelial Growth Factor is a Secreted Angiogenic Mitogen. *Science.* 1989. p.1306-9.
14. Mohammed RA, Green A, El-Shikh S, Paish EC, Ellis IO, Martin SG. Prognostic significance of vascular endothelial cell growth factor A, C and D in breast cancer and their relationship with angio and lymphangiogenesis. *Br J Cancer.* 2007. p.192;1100.
15. Annibaldi A, Wismann CH, Glucose Metabolism in Cancer Cells, Switzerland. Lippincott Williams & Wilkins. 2010; p.783-7
16. Bundred N.J. Management of Regional Nodes in Breast Cancer, In: Dixon J.M, editor. ABC of Breast Disease, Edinburg. B.M.J. Publishing Group.2005. p.30-3.
17. Cui G, Zhang T, Ren F, Feng WM, Yao Y, Cui J, et al. High Blood Glucose Levels Correlate with Tumor Malignancy in Colorectal Cancer Patients. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 3825–33. doi: 10.12659/MSM.894783
18. Ashturkar AV, Pathak GS, Deshmukh SD, Pandave HT. Factors Predicting the Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer: Is Axillary Node Clearance Indicated in Every Breast Cancer Patient? Factors Predicting the Axillary Lymphnode Metastases in Breast Cancer. *Indian J Surg.* 2011; 73(5): 331–5. doi: 10.1007/s12262-011-0315-5

Research Article