

감시림프절 생검 162예에 대한 전향적 연구

서울대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실, ²핵의학교실, ³진단방사선학교실

김석원 · 한원식 · 박인애¹ · 정준기² · 여정석² · 문우경³
차주희³ · 최국진 · 오승근 · 윤여규 · 노동영

Prospective Study of 162 Sentinel Lymph Node Biopsies in Breast Cancer: Usefulness of Ultrasonography in Patients Selection

Seok Won Kim, Wonshik Han, In-Ae Park¹, Jun-Key Chung², Jeong Seok Yeo², Woo-Kyung Moon³, Ju-Hee Cha³, Kuk Jin Choe, Seung Keun Oh, Yeo-Kyu Youn and Dong-Young Noh

Departments of Surgery, ¹Pathology, ²Nuclear Medicine and ³Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Sentinel lymph node (SLN) biopsy has been widely used in the management of melanoma and breast cancer. The aims of this study were (1) to compare the results obtained with the different injection, intraoperative sentinel node evaluation, and postoperative evaluation; and (2) to determine the reliability of SLN to predict the regional lymph node status.

Methods: We prospectively studied selected 162 female primary breast cancer patients from Jun. 1999 to Apr. 2003. For identification of sentinel lymph node, Tc99m-antimony trisulfate was used as a tracer with two injection methods and SLN biopsy using a gamma-detection probe was done after breast lymphoscintigraphy. Frozen section biopsy or touch-print cytology was done for intraoperative evaluation. If a SLN biopsy was free of metastasis by permanent hematoxylin and eosin (H&E) staining, Immunohistochemical staining using pan-cytokeartin was done to detect micrometastasis.

Results: SLN was detected 96.2% with lymphoscintigraphy, 100% with gamma-probe. The mean number of resected SLN was 1.83 ± 0.95 and all SLN located in axilla. The false-negative rate of SLN biopsy was 5.6%, and there was no statistical difference in intraoperative frozen biopsy vs touch-print cytology, injection methods, tumor size, number of examined SLN ($P > 0.1$). But a significant differences

exist in preoperative ultrasonography for axillary lymph node status ($P=0.014$). Adding the ultrasonographic findings to the patient-selection criteria, the false-negative rates decreased to 2.9%.

Conclusion: We suggest that ultrasonography should be included into the patient selection criteria to reduce the false-negative rate in sentinel node biopsy of breast cancer. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2003;6:103-108)

Key Words: Sentinel lymph node, False negative, Breast cancer, Ultrasonography

중심 단어: 감시림프절, 위음성률, 유방암, 초음파

서론

감시림프절 생검은 Carbana 등(1)이 음경암에서 처음 시작한 방법으로 1992년 Morton 등(2)이 흑색종 림프절 절제에 이용하면서 유방암에서도 널리 이용되기 시작하였다. 감시림프절 생검은 초기 유방암의 병기결정 및 수술적 치료에 있어 기존의 림프절 절제술을 대체할 수 있는 가장 중요한 발전이라고 할 수 있다.(3) 기존의 여러 임상 시험에서 감시림프절생검에서 전이가 없는 것으로 나온 경우에 액와림프절의 조직병리학적 전이가 없는 상태를 대변하는 것으로 보고하고 있다.(3-11) 또한 감시림프절 생검은 부작용 및 장기간 합병증에서도 더 적어 초기 유방암의 병기결정 방법으로 빠르게 발전하고 있다.(12,13) 하지만 감시림프절에 있어서 문제점으로 부각되는 것이 감시림프절의 미세전이와 도약전이다. 미세전이와 도약전의 문제점은 비록 낮은 빈도를 보이지만 감시림프절생검 수술법에 있어서 유방암의 근치성 및 병기결정에 있어 오류를 발생시킬 수 있다는 데에 문제점이 있다. 미세전이는 있어 감시림프절 검사의 위음성을 초래할 가능성으로 면역조직화학 염색, PCR 등의 유용한 진단방법에 대한 연구 등 많은 부분에서 감시림프절의 위음성률을 낮추기 위한 노력이 계속되고 있다. 이에 저자들은 유방암수술에서 감시림프절 생검 및 잔여림프절의 절제를 통한 림프 지도화(lymphatic mapping)로 감시림프절 생검의 위음성률 발

책임저자 : 노동영, 서울시 종로구 연건동 28

☎ 110-744, 서울대학교 의과대학 외과학교실

Tel: 760-2921, Fax: 766-3975

E-mail: dynoh@plaza.snu.ac.kr

접수일 : 2003년 6월 15일, 게재승인일 : 2003년 6월 20일

생빈도 및 여러 방법간의 차이를 전향적으로 연구하였다.

방 법

1) 대상선정

본 연구의 기간은 1999년 6월부터 2003년 4월까지 서울 대학병원에서 수술을 받는 162명의 유방암 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자의 선정 기준은 (1) 수술 전 검사에서 T2병기 이하, (2) 병리학적으로 악성으로 진단이 된 경우, (3) 이학적 검사상 액와림프절 종재가 없는 경우, (4) 액와부위 수술이나 유도항암화학요법의 과거력이 없고 임신 및 수유 중이 아닌 경우를 기준으로 선정하였다. 모든 환자에서 수술 전 유방촬영 및 초음파 검사를 시행하였다.

2) 감시림프절 생검 및 림프 지도화 방법

대상 환자는 수술 당일 아침 Tc99m-antimony sulfate colloid 0.4 mCi를 0.1 cc 생리식염수에 희석하여 주사하였다. 주사방법은 종괴가 위치한 중앙부위에 피내주사를 하는 방법 또는 유륜하주사법 사용하였다. 시약주사 후 약 40~50분 뒤 전후면 영상과 측면 영상을 감마 카메라를 이용하여 촬영하고 그 영상을 얻어 대략의 감시림프절의 위치와 수를 확인하였다. 피내주사 후 약 2시간에서 3시간 뒤 수술장에서 전신마취 하에 감마탐침자(Navigator®, USSC)를 이용하여 액와부위를 검색하여 가장 감마선의 강도가 높은 열점(hot spot)을 검색하여 표시한 후 이 위치에 절개를 가하거나 주위 절개선을 통하여 감마탐침자를 사용해서 감시림프절을 찾아내었다. 액와부위 감마선 강도가 감시림프절의 10% 미만일 때 까지 감시림프절을 탐색하였다. 생검한 감시림프절은 수술 중 병리학적 확인을 위하여 수술장 병리과로 보내어 생검한 림프절을 반으로 절개하여 각인세포검사를 하거나 림프절을 다면절개 후 동결절편 검사를 시행하였다. 감시림프절 생검의 결과와 무관하게 3군까지 액와림프절 절제술을 시행하였고 수술 후 모든 감시림프절에 대해 H&E 염색을 시행하였고, 감시림프절에 전이가 없고 다른 비감시림프절에 전이가 있는 경우에 대해서는 pan-cytokeratin을 이용하여 면역조직화학 염색을 시행하였다.

3) 면역조직화학 염색

파라핀 포매된 조직을 4 μ m 두께로 절편을 낸 뒤 silane 또는 poly-L-lysine이 처리된 slide에 얹어 통상의 방법대로 탈-파라핀하고 증류수로 씻은 뒤 3% 과산화수소로 5분간 처리하였다. 다음 10 mM citrate buffer (Ph 6.0)에 담근 채 750 W microwave에 5분 그리고 trypsin에 5분 처리하고 PBS 용액으로 세척한 뒤 정상 쥐 혈청으로 20분간 반응시켰다. 여기에 200배 희석된 pan-cytokeratin 단일클론 항체

(DAKO®)를 얹어 30분 동안 반응시킨 후 PBS용액으로 반응을 중지시키고 연결항체(linked antibody; biotinylated horse anti-mouse serum)로 30분간 상온에서 처리하였다. 다시 PBS용액으로 세척한 후 표지항체(labeled antibody; avidin-biotinylated peroxidase complex)로 30분간 반응시켰다. 발색은 diaminobenzidine (Sigma®)을 사용하였으며 Meyer씨 hematoxylin으로 대조 염색하였다. 각각의 슬라이드는 저배율의 광학현미경으로 양성세포를 선별하였고, 고배율에서 각각의 양성세포의 모양을 확인하였다. 한 개 혹은 그 이상의 악성 상피세포가 관찰 될 때 양성으로 판독하였다.

4) 통계분석

통계학적 검증을 위하여 SPSS 10.0 for Windows®를 사용하였다. 불연속변수의 빈도는 Chi-square법으로, 연속변수의 평균은 student t-test로 비교하였다. 또한 상관관계의 분석에는 Spermann의 상관분석을 이용하였다. P-value가 0.05 이하인 경우를 통계적으로 의미 있는 값으로 생각하였고 0.1 미만까지 경계적 유의성(marginal significance), 0.1 이상은 통계적 유의성이 없는 것으로 생각하였다.

결 과

1) 대상 환자의 임상적 특성(Table 1)

총 162명의 환자선정 기준을 만족하는 대상으로 감시림프절 생검을 실시하였다. 평균연령은 44.99 \pm 83세였으며 최저 23세에서 최고 66세에 걸쳐 있었다. 주소는 종괴로 내원한 경우가 141예(87.0%), 방사선학적으로 이상이 있었던 경우가 16예(9.9%), 유방통 3예(1.9%), 유즙분비 2예(1.2%)가 있었다. 유방암의 위치상으로 상외측이 73예

Table 1. Clinical features of patients

	Number (%)		Number (%)
Age (years)	44.9 (23~66)	Preoperative diagnosis	
Location		FNAC*	34 (21.0)
Upper inner	29 (17.9)	Core or mammotome	80 (49.4)
Upper outer	73 (45.1)	Excisional biopsy	42 (25.9)
Lower inner	13 (8.0)	Incisional biopsy	4 (2.8)
Lower outer	17 (10.5)	Chief complaint	
Subareolar	13 (8.0)	Mass	141 (87)
Operation		Radiologic abnormality	16 (9.9)
Mastectomy	64 (39.5)	Nipple discharge	2 (1.2)
Lumpectomy	98 (60.5)	Mastalgia	3 (1.9)

*FNAC = fine needle aspiration cytology.

Table 2. Pathological features of patients

	Number (%)		Number (%)
Histologic type		Multiple tumor	11 (7.7)
Invasive ductal carcinoma	127 (78.3)	EIC [†] (+)	32 (19.8)
Microinvasive carcinoma	5 (3.1)	Lymphatic invasion (+)	23 (14.2)
Favorable type	20 (12.3)	ER [‡] (+)	103 (63.6)
DCIS*	10 (6.3)	PR [§] (+)	77 (47.5)
Tumor size (cm)		Dissected axilla nodes	17.4±7.3
0~1	25 (15.4)	Lymph node metastasis	
1~2	81 (50.0)	0	122 (75.3)
2~5	52 (32.1)	1~3	32 (19.7)
>5	4 (2.5)	4 or more	8 (4.9)
Nuclear grade (Black's)		Histologic grade	
1	31 (23.3)	1	14 (12.0)
2	86 (64.7)	2	73 (62.4)
3	16 (12.0)	3	30 (25.6)

*DCIS = ductal carcinoma in situ; [†]EIC = extensive intraductal component; [‡]ER = estrogen receptor; [§]PR = progesteron receptor.

(45.1%)로 가장 많았고 상내측 29예(17.9%), 하외측 17 (10.5%), 하내측 13예(8.0%), 유륜하 13예(8.0%) 순이었다. 수술 전 유방암에 대한 진단적 검사로 중앙부절첩 또는 맘모톰 생검이 80예(49.4%), 정제 생검 42예(25.9%), 세침 흡인 검사 34예(21.0%), 절개 생검 4예(2.8%)가 있었다. 수술 전 이학적 검사에서 초음파 검사에서 액와림프절의 종대를 보이는 경우가 수술은 유방절제수술을 64예(39.5%), 유방보존수술을 98예(60.5%) 시행하였다.

2) 대상 환자의 병리학적 특성(Table 2)

대상환자 유방암의 조직학적 분류를 보면 침윤성관암 환자가 45예(88.2%)로 가장 많았고, 미세침윤암이 5예 (3.1%), 유두암 등 20예(12.3%), 관상피내암 10예(6.3%)로 나타났다. 종괴의 크기를 조직학적으로 분류를 하였을 때 1.0 cm 이하의 종괴가 25예(12.4%)이고 1 cm보다 크고 2 cm 이하인 종괴가 81예(50.0%)로 가장 많았으며 2 cm보다 크고 5 cm 이하인 경우 52예(32.1%)였다. 수술 전 이학적 검사 및 초음파 검사의 결과와 달리 5 cm보다 큰 경우도 4예(2.5%)가 있었다. 조직분화도는 1도 14예(12.0%), 2도 73예(62.4%), 3도 30예(25.6%)였으며 Black 핵등급은 1도 31예(23.3%), 2도 86예(64.7%), 3도 16예(12.0%)로 나타났다. 광범위관내상피요소(extensive intraductal component, EIC) 양성은 32예(19.8%)에서 나타났으며 다발성 종괴도 11예(7.7%)있었다. 절제된 림프절의 개수는 평균 17±7.3 개였으며 림프절의 전이 상태는 전이가 없었던 예가 122 예(75.3%), 1~3개가 32예(19.7%), 4개 이상 전이가 있는 경우가 8예(4.9%)였다. 이학적 검사상 림프절종대는 없었지만 수술 전에 시행한 초음파에서 림프절 종대가 보였던

경우는 41예로 림프절 전이와 의미 있는 상관관계를 보였다(상관계수=0.290, P=0.001).

3) 감시림프절 생검

대상 환자 162 중 림프조영술은 132예에서 시행하였으며 이중 감시림프절은 127예에서 발견되어 96.2%의 발견율을 보였다. 발견된 림프절은 모두 액와부에 위치하였으며 평균 수는 1.83±0.95개였으며 1개와 2개 찾은 경우가 각각 49예(30.2%), 3개인경우가 23예(13.2%)였고 4개 이상인 경우도 6예(3.7%)가 있었다. 동위원소 추적자 주사 후 감시림프절 생검까지의 시간은 194.8±82.1분이 경과했으며 최소 60분에서 최고 390분까지였다. 감마탐침자를 이용하여 157예(96.9%)에서 열점을 찾았고 열점을 찾은 모든 경우에서 감시림프절 적출이 가능하였고 열점을 외부에서 제대로 찾을 수 없는 경우에도 수술 중 탐침자를 이용하여 감시림프절을 발견할 수 있었다. 감시절의 위치는 162예 모두 1군에 있었고 2군에도 같이 존재하는 경우가 17예가 있었다. 절제된 감시림프절의 평균 개수는 1.42±0.82개였으며 이 개수는 림프조영술에서 발견된 수와 밀접한 상관관계가 있었다(상관계수=0.372, P=0.000).

4) 수술 중 감시림프절의 병리학적 검사

수술 중 시행한 감시림프절에 대하여 각인세포검사는 90예, 동결절편검사는 72예 시행하였다. 각인세포검사에서 감시림프절 전이가 음성으로 나온 경우는 80예(88.9%)였고 수술 후 최종병리검사를 통해 양성으로 재판독된 경우는 6예인데 비하여 동결절편검사에서 음성으로 판독된 경우는 64예로 양성으로 재판독된 경우는 5예였다. 검사의

Table 3. Tumor status of axillary lymph nodes (permanent biopsy)

Tumor status		Number (by H&E*+IHC [†])	%
SN [‡] (-)	Non-SN [§] (-)	124	75.9
SN (-)	Non-SN (+)	8	6.2
SN (+)	Non-SN (-)	11	6.8
SN (+)	Non-SN (+)	19	11.7
Total		162	100
Sensitivity		30/38	78.9
Specificity		124/124	100
Accuracy		154/162	95.1

*H&E = hematoxylin and eosin; [†]IHC = immunohistochemistry; [‡]SN = sentinel lymph node; [§]Non-SN = non-sentinel lymph node.

민감도 및 정확도는 각인세포검사가 55.6% 및 92.5%, 동결절편검사가 47.1% 및 92.2%로 차이를 보이지 않았다(P=0.235).

5) 림프지도화 결과(Table 3)

총 162명중 30예에서 감시림프절전이가 있었고 132예에 서는 전이가 발견되지 않았다. 감시림프절에 전이가 없지만 비감시림프절에 전이가 있었던 경우는 8예로 감시림프절 음성예의 6.0%를 차지하였다. 감시림프절에만 전이가 있었던 경우는 4예가 있었다. 민감도, 특이도, 정확도는 각각 78.9%, 100%, 95.1%를 보였으며 양성예측도는 100%, 음성예측도는 93.5%로 나타났다.

6) 위음성을 보인 8예의 분석(Table 4)

위음성을 보인 8예를 분석하였을 때 조직학적으로는 침윤성 관암이 7예, 관상암과 상피내암이 같이 있었던 경우 1예를 보였다. 전이된 비감시림프절의 개수는 1개가 2예, 2개가 3예, 3개 이상이 3예였으며, 전이된 림프절의 해부학적 위치상 1구역림프절에만 있는 경우가 5예 1구역 및 2구역에 있는 경우가 2예였으며 1구역에 없이 2구역이나 있는 경우가 1예 있었다. 유방암 종괴의 크기에 따라 비교하여 보았을 때 2 cm 이하인 경우와 2 cm보다 큰 경우를 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며(P=0.421) 크기 기준을 1 cm, 3 cm, 5 cm으로 나누어 비교하여도 차이를 보이지 않았다(P>0.10). 동위원소표지자의 주입방법으로 비교하였을 때와 수술 중 시행한 병리검사별 비교를 하였을 때에도 통계적으로 유의하지 않았으며 적출된 감시림프절의 숫자 및 크기에 따른 비교를 하였을 때 통계적인 차이를 보이지 않았다(P>0.10).

수술 전 초음파에서 림프절 종대를 보였던 경우(5/41)가

Table 4. Characteristics of 8 false negative cases

		Number of pt	Number of pt
Histologic type	Tumor size (cm)	P=0.421	
Invasive ductal Ca [†]	8	0 < and ≤ 2	6/108
Tubular Ca+DCIS [‡]	1	2 <	4/54
Level of (+) LN*	Injection method	P=0.380	
I	5	Intradermal	4/86
I+II	2	Subareolar	6/76
II	1	Intraop pathology	P=0.296
Number of (+) LN	Touch print	4/90	
1	2	Frozen section	6/72
2	3	Axillary LN in USG [§]	P=0.014
3 ≤	3	Positive	6/41 (14.6%)
		Negative	4/113 (3.5%)

*LN = lymph node; [†]Ca = carcinoma; [‡]DCIS = ductal carcinoma in situ; [§]USG = ultrasonography.

종대가 없었던 환자(3/113)에 비하여 유의하게 위음성률이 높았다(P=0.018).

고 찰

감시림프절 생검은 연구의 배경에서 언급했던 것과 마찬가지로 현재 전 세계적으로 조기유방암의 치료방법으로 받아들여지는 추세다. 감시림프절을 찾아내는 방법으로 현재 쓰이는 방법으로는 크게 생체염료를 이용하는 방법과 동위원소를 표지자로 사용하는 방법이 있다. 물론 각각의 장단점이 있고 두 가지 방법을 조합하여 사용하는 것이 감시림프절을 찾아 낼 수 있는 확률을 높인다는 보고도 있으나,(14) 본 연구에서는 동위원소를 사용하여 대상환자 162예 모두에서 감시림프절을 찾아 낼 수 있었다. 방법적인 또 한편으로 림프조영술의 시행여부에 대하여 Nieweg 등(15)은 26개의 문헌 고찰을 통하여 감마 탐침자만을 사용한 경우가 림프조영술을 병행한 것보다 발견율이 높음을 보고하였다. 본 연구의 결과에서도 림프조영술의 결과가 탐침자로 검색하는 것보다 적게 발견되었고 감마 카메라보다 감마 탐침자가 좀 더 민감한 방법임을 확인하였다. 하지만 림프조영술의 역할은 감시림프절의 생검율을 높인다고 하기보다는 대략적인 윤곽을 확인하고 액와부위 외에 감시림프절이 있는 경우에 보조적인 정보를 제공하는 데 그 의의가 있겠다. 또한 림프조영술에서 나타난 감시림프절의 수로 탐침자에 발견될 감시림프절의 수를 미리 예측해 볼 수 있다는 데에 이점이 있다. 앞의 결과란에 언급하였듯이 두 검사에서 발견된 감시림프

Table 5. Axillary lymph nodes tumor status limited to the negative axillary ultrasonic finding cases

Tumor status		Number (by H&E*+IHC [†])	%
SN [‡] (-)	Non-SN [§] (-)	101	83.5
SN (-)	Non-SN (+)	3	2.9
SN (+)	Non-SN (-)	6	5.0
SN (+)	Non-SN (+)	11	9.1
Total		121	100
Sensitivity		17/20	85.0
Specificity		101/101	100
Accuracy		118/121	97.5

*H&E = hematoxylin and eosin; [†] IHC = immunohistochemistry;

[‡] SN = sentinel lymph node; [§] Non-SN = non-sentinel lymph node.

절의 개수 사이의 밀접한 상관관계를 확인할 수 있었다. 감시림프절에 대한 수술 중 병리학적 검사로는 동결절편 검사와 각인세포검사가 있다. 수술 중 검사의 중요성은 좀 더 빠른 시간 내에 좀 더 정확한 진단으로 차후의 이차 수술을 줄일 수 있는 데 있다. van Diest 등(16)은 수술 중 동결절편검사의 우월성을 주장하고 수술 중 두 가지 검사를 동시에 실시할 것을 권고하였다. 또한 Veronesi 등(17)은 수술 중 병리검사의 민감도를 높이기 위해 연속절편을 시행 후 동결절편검사 및 신속한 면역조직화학 염색법을 시도하기도 하였지만 이후 몇 편의 논문에 의해 민감도에 있어서 높지 않다는 보고들이 있었다.(18,19) 본 연구에서는 수술 중 두 검사간의 민감도에 있어서는 통계적인 차이를 보이지 않았다.

감시림프절 생검의 유용성을 보는데 가장 중요한 인자는 위음성률이다. 여기에서 위음성률이라 함은 발견되지 않은 미세전이 또는 도약전이(skip metastasis)를 포함하고 있다. 많은 연구들에 있어 미세전이의 발견률을 높이기 위해 노력하였고 현재까지 H&E염색과 함께 면역조직화학 염색법이 가장 보편화되어 받아들여지고 있고 본 연구 역시 이 방법으로 시행하였다. 이외에도 역전사 연쇄증합 효소 반응을 이용하는 방법이 월등한 민감도를 가진다는 보고들도 많이 나오고 있다.(20-22) 본 연구에서 위음성률이 있었던 8예를 분석한 결과 종양의 크기는 액와림프절 전이와 상관관계에 있으나 위음성률과의 관계는 통계적으로 없는 것으로 나타나 기존 연구들(13,15)과 차이를 보였으나 이는 연구의 대상환자 중 외부병원에서 절제 또는 절개 생검하여 종양의 크기가 제대로 측정되지 못한 사례들이 다수 있어 분석에 영향을 미치지 않았나 생각된다, 이학적으로는 측정되지 않으나 수술 전 초음파 검사에서 림프절 종대가 관찰이 되었던 경우에 있어서 유의하게 위

음성률이 높았다. 수술 전 초음파에서 음성결과가 나온 경우를 감시림프절 생검 선택기준에 추가하였을 때 위음성률을 2.9% (3/104)로 낮출 수가 있었다(Table 5). 이는 유방조직이 치밀하여 초음파검사의 시행이 많은 우리나라에 있어 매우 유용하리라 판단된다.

위음성률에 대한 우려에 의해 아직까지 감시림프절 생검만 시행하고 음성인 경우에 액와림프절 절제를 생략하는 수술 방법에 대한 우려의 목소리도 최근까지 나오고 있으나,(23) 여러 기관에서 시행한 감시림프절 생검만 한 많은 환자들에 대한 단기 추적 결과들이 발표되면서 감시림프절 생검의 입지가 더욱 더 공고해지고 있는 시점이다.(24-26) 하지만 아직 장기간의 추적결과가 나오지 않았기에 현재보다 더 위 음성률을 낮추기 위한 많은 노력이 필요하리라 생각된다.

결 론

162예의 감시림프절 생검의 결과에서 민감도, 특이도, 정확도는 각각 78.9%, 100%, 95.1%이며 위음성률은 6.2%로 나왔다. 통계적인 분석에서 수술 전 초음파검사서 임파절종대가 있는 경우에 위음성률이 유의하게 높은 것으로 나타났으며 이 결과를 바탕으로 수술 전 초음파검사 상 액와림프절 종대가 없는 경우를 감시림프절 생검의 기준에 포함시키면 2.9%로 위음성률을 낮아지게 된다. 향후 감시림프절 생검의 환자선택기준에 포함되어야 한다고 사료되는 바이다.

REFERENCES

- 1) Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
- 2) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intra operative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
- 3) Giuliano AE, Kirgan DM, Geunther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
- 4) Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222:394-401.
- 5) Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-50.
- 6) Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-22.
- 7) O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, 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.

- 8) Haigh PI, Giuliano AE. Role of sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Med* 2000;32:51-6.
- 9) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
- 10) Cox CE, Bass SS, McCann CR, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annu Rev Med* 2000;51:525-42.
- 11) Reintgen D, Giuliano R, Cox C. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Cancer J* 2002 May-Jun;8 Suppl 1:S15-21.
- 12) Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2553-9.
- 13) Cox CE, Pendas S, Cox JM, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-51.
- 14) Pijpers R, Borgstein PJ, Teule GJ, Meijer S. Vital dye and radiolabelled colloids--complement or alternative? Recent Results. *Cancer Res* 2000;157:130-7.
- 15) Nieweg OE, Jansen L, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Hoefnagel KA, Kroon BB. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26(4 Suppl):S11-6.
- 16) van Diest PJ, Peters HL, Borgstein PJ, Hoekstra O, Meijer CJ. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med* 1999;26(Suppl):S34-9.
- 17) Veronesi U, Zurrada S, Galimberti V. Consequences of sentinel lymph node in clinical decision making in breast cancer and prospects for future studies. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1238-41.
- 18) Llatjos M, Castella E, Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fuste F, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma: accuracy of rapid imprint cytology compared with definitive histologic workup. *Cancer* 2002 25;96(3):150-6.
- 19) Beach RA, Lawson D, Waldrop SM, Cohen C. Rapid immunohistochemistry for cytokeratin in the intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic breast carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003;11(1):45-50.
- 20) Bostick PJ, Huynh KT, Sarantou T, Turner RR, Qi K, Giuliano AE, et al. Detection of metastases in sentinel lymph nodes of breast cancer patients by multiple-marker RT-PCR. *Int J Cancer* 1998 18;79(6):645-51.
- 21) Kataoka A, Mori M, Sadanaga N, Ueo H, Tsuji K, Rai Y, et al. RT-PCR detection of breast cancer cells in sentinel lymph nodes. *Int J Oncol* 2000;16(6):1147-52.
- 22) Schroder CP, Ruiters MH, De Jong S, Tiebosch AT, Wesseling J, Veenstra R, et al. Detection of micrometastatic breast cancer by means of real time quantitative RT-PCR and immunostaining in perioperative blood samples and sentinel nodes. *Int J Cancer* 2003 10;106(4):611-8.
- 23) Bakker MA, Weeszenberg AV, Kanter AY, Beverdam FH, Pritchard C, Kwast H. Non-sentinel lymph node involvement in patients with breast cancer and sentinel node micrometastasis; too early to abandon axillary clearance. *J Clin Pathol* 2002;55:932-5.
- 24) Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W. Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2001; 77(3):165-70.
- 25) Shivers S, Cox C, Leight G, Beauchamp D, Blumencranz P, Ross M, et al. Final results of the Department of Defense multicenter breast lymphatic mapping trial. *Ann Surg Oncol* 2002;9(3):248-55.
- 26) Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Menzel C, Cimpoca 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(3):221-3.