

유방암 환자의 감시림프절 생검술에서 발견되는 고립종양세포의 의미

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 유방내분비외과, ¹병리과

김군지 · 최재혁 · 김완욱 · 이세경 · 임혜인 · 조은윤¹ · 이정언 · 남석진 · 양정현

Implications of Isolated Tumor Cells in Sentinel Lymph Nodes of Breast Cancer Patients

Gyunji Kim, M.D., Jae Hyuck Choi, M.D., Wan Wook Kim, M.D., Se Kyung Lee, M.D.,
Hye In Lim, M.D., Eun Yoon Cho, M.D., Ph.D.¹, Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D.,
Seok Jin Nam, M.D., Ph.D., Jung-Hyun Yang, M.D., Ph.D.

Departments of Surgery and ¹Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Sentinel lymph node (SLN) biopsy has replaced unnecessary axillary dissection in breast cancer surgery except when the nodes are positive for macrometastasis. But guidelines for isolated tumor cells (ITCs) found in SLNs has not yet been established and further study is ongoing. The goal of this study was to consider the implication of the isolated tumor cells found in the SLNs of Korean breast cancer patients.

Methods: Between September 2003 and March 2008, 985 primary breast cancer patients underwent SLN biopsy. On reviewing the medical records, 81 patients were found to have ITCs in SLNs without macrometastasis or micrometastasis. ITCs were detected by serial sectioning and immunohistochemistry.

Results: The mean number of detected SLNs was 3.5 ± 1.7 . Thirty three patients had multifocally distributed ITCs and 9 had ITCs in multiple SLNs whose N stage was N0 (i+). Completion axillary dissection has been performed in 9 patients and 3 of them (33.3%) finally were found to be N1 or N1mi.

Conclusion: The characteristics of ITCs are not clear yet and their prognostic value is still under investigation. Until the significance of ITCs found in SLNs become definite, axillary dissection should be more aggressively considered. (J Korean Surg Soc 2009;77:378-384)

Key Words: Breast cancer, Sentinel lymph node biopsy, Isolated tumor cells, Axillary dissection

중심 단어: 유방암, 감시림프절 생검술, 고립종양세포, 액와림프절 광청술

서 론

유방암 환자의 치료 방침을 결정하는 데 있어 TNM 병기 분류는 매우 중요하며 액와림프절의 전이 여부는 병기 결

정의 핵심 요소로 작용하고 있을 뿐만 아니라 예후에도 큰 영향을 미친다. 오늘날 감시림프절 생검술이 발달하고 이의 정확도가 여러 연구에서 입증됨에 따라 진단적 목적의 액와림프절 광청술의 시행 빈도가 감소하였다.(1-3) 감시림프절로 동결절편 검사를 시행하여 거대전이(大轉移)가 있는 것으로 판명되면 액와림프절 광청술을 즉시 시행하고 이 때 미처 발견되지 못한 감시림프절 거대전이가 수술 후 영구병리조직검사(永久病理解剖)에서 발견되는 경우에도 완결 액와림프절 광청술(completion axillary dissection)을 추가로 시행하는 것이 현재

책임저자: 양정현, 서울시 강남구 일원동 50
☎ 135-710, 성균관대학교 의과대학 삼성의료원 외과
Tel: 02-3410-3463, Fax: 02-3410-6982
E-mail: drjh.yang@samsung.com

접수일: 2009년 7월 31일, 게재승인일: 2009년 9월 11일

보편적으로 받아들여지고 있는 액와림프절에 대한 근치적 수술의 방향이다.(4,6) 감시림프절에 미세전이가 발견되었을 경우에는 비감시림프절에 전이가 있을 확률이 대략 15% 안팎으로 보고되고 있어(4,5,7) 추가 액와림프절 광청술 시행 여부는 각 연구기관마다의 방침에 따라 달리 결정되고 있다. 그러나 고립종양세포(isolated tumor cells, ITC)의 경우에는 연구 결과가 부족하여 나름의 기준이 명확하지 않다.

현재 사용되고 있는 International Union Against Cancer (UICC)의 최신 TNM 분류에 따르면 거대전이는 림프절에 2 mm를 초과하는 종양세포가 있을 경우, 미세전이(micrometastasis)는 0.2 mm 초과, 2 mm 이하의 종양세포가 있을 경우로 각각 N1, N1mi로 분류되며 고립종양세포는 림프절의 0.2 mm 이하인 한 개의 종양 세포나 작은 종양 세포의 군집으로서 N0 (i+)로 분류된다.(8) 따라서 감시림프절에서 거대전이 없이 오로지 고립종양세포만 발견되었을 때 이들이 TNM 병기에 미치는 영향은 미미하며 이 때 따로 권장되는 전신 혹은 국소 치료는 없다.(9) 그러나 고립종양세포를 정말로 N0로 분류하는 것이 맞는지, 이들은 전이와 무관한지, 추가적인 액와림프절 광청술은 필요 없는지 등은 논란의 대상이 되고 있다.

우리나라에서도 유방암 환자의 치료와 연구는 활발히 이루어지고 있으나 PubMed, KoreaMed, 한국유방암학회지를 검색하였을 때 현재까지 국내 유방암 환자의 고립종양세포가 주체어로 등록된 논문은 발표된 바가 없었다. 따라서 저자들은 본원에서 수술을 시행한 유방암 환자에게 발견된 고립종양세포의 임상적 특성을 알아보고 이들이 가지는 의의에 관하여 고찰해 보았다.

방 법

1) 대상

2003년 9월에서부터 2008년 3월까지 본원에서 원발성 유방암으로 수술한 환자 중 감시림프절 생검을 시행한 환자를 검색하였으며 이는 총 985명이었다. 이 중 병리조직검사에서 미세전이, 거대전이 없이 고립종양세포만 발견된 환자는 모두 81명(8.2%)이었다. 이는 두 명의 유방내분비외과 전문의가 각자 집도한 예를 합한 것이며 의무기록을 바탕으로 후향적으로 조사하였다.

2) 방법

감시림프절의 검출은 생체 염료만 사용하거나 방사성 동

위 원소와 병용하여 시행하였다. 수술 시행 1~3시간 전에 방사선 동위원소(1 mCi/ml의 technetium-99m-antimony sulfide colloid)를 유륜의 진피 내에 주사하고 1~2시간 후 림프신티그람을 촬영하여(정면, 정사위) 대략의 감시림프절의 위치를 확인하였다. 수술장에서 환자의 전신 마취 후 방사선 탐지자를 이용하여 액와부의 감마선 검출량이 가장 높은 곳을 표시하였다. 또한 1% isosulfan blue 혹은 methylene blue 용액 3 ml를 유륜 주위 피하 혹은 종양 주위에 주사하고 약 5분 경과 후 감마선 방출에 따라 미리 표시해 둔 부위를 중심으로 액와부를 절개하였다. 염료에 착색되었거나 방사선 검출이 주변 조직보다 2배 이상 높게 측정되는 림프절은 모두 절제하였고 방사선 탐지자를 이용하여 액와부를 재확인하였다.

감시림프절 생검법으로 절제한 림프절들은 병리과로 보내어 동결절편 검사를 시행하였는데 2006년 9월 이전까지는 1장의 슬라이드를 제작하였고 그 이후에는 2장의 슬라이드를 제작하였다. 우선 2 mm 간격으로 자른 림프절을 모두 포매하여 Hematoxylin and eosin (H&E) 염색을 한 80 μ m 간격의 연속절편 2장을 제작하여 수술 중 전이 여부를 확인하였고 전이가 발견된 경우 즉시 액와림프절 광청술을 시행하였다. 술 후 림프절들에 대해 영구 병리조직검사를 시행하여 다시 전이 여부를 검사하였는데 4 μ m 간격의 연속절편 7장을 제작 검사하였고 anti-cytokeratin antibody (Zymed, USA, 2003년 9월~2007년 4월, DAKO, Denmark, 2007년 5월~2008년 3월)를 사용하여 면역조직화학 검사를 시행하였다.

거대전이나 미세전이가 발견될 경우 완결 액와림프절 광청술을 시행하였고 고립종양세포만 발견되었을 시에는 이들이 다병소성(multifocal)으로 존재하거나 여러 개의 림프절에 분포할 경우 완결 액와림프절 광청술을 고려하였으며 환자의 동의가 있을 경우 시행하였다.

림프절은 UICC TNM 병기에 따라 거대전이 N1 (2 mm 초과), 미세전이 N1mi (0.2 mm 초과, 2 mm 이하), 고립종양세포 N0 (i+) (0.2 mm 이하)로 분류하였다.

결 과

1) 환자군 및 원발 병소의 임상적 특징

환자군의 평균 나이는 47.3 \pm 9.2세(범위 31~75세)였으며 모두 여성이었다. 총 81명의 환자 중 71명의 원발 유방 병소는 침윤성 유방암이었으며 미세침윤암 5명, 관상피내암 5

명이었다. 침윤성 유방암은 침윤성 유관암(IDC) 57명, 침윤성 소엽암(ILC) 5명, 점액성암(mucinous carcinoma) 5명, 침윤성 미세유두상암(invasive micropapillary carcinoma, IMPC) 2명이었다. 원발 종양 크기는 침윤암은 평균 2.0 ± 1.2 cm (범

Table 1. Characteristics of the patients with isolated tumor cells

	No. of patients (%)
Sex	
Female	81
Age (years)	47.3 ± 9.2
Operation	
Breast conserving mastectomy + SLNB*	57 (70.4)
Total mastectomy + SLNB	22 (27.2)
Breast conserving mastectomy + AD [†]	1 (1.23)
Modified radical mastectomy	1 (1.23)
Histologic type of the tumor	
Invasive carcinoma	71
Invasive ductal carcinoma	57 (70.4)
Invasive lobular carcinoma	5 (6.2)
Mucinous carcinoma	5 (6.2)
Invasive micropapillary carcinoma	2 (2.5)
Others	2 (2.5)
Microinvasive carcinoma	5 (6.2)
DCIS [‡]	5 (6.2)
Size of the tumor (cm)	
Invasive carcinoma	2.0 ± 1.2
Microinvasive carcinoma	4.1 ± 2.8
DCIS	4.1 ± 2.9
Endolymphatic tumor emboli	
Negative	50 (61.7)
Positive	24 (29.6)
Undescribed	7 (8.6)
Nuclear grades	
1	13 (16.0)
2	36 (44.4)
3	31 (38.3)
Undescribed	1 (1.2)
Results of immunohistochemistry of the tumor	
Estrogen receptor	63 (77.8)
Progesterone receptor	57 (70.4)
p53	29 (35.8)
Her2	
Negative (0, 1+)	63 (77.8)
Positive	18 (22.2)
2+	7
3+	11
Ki-67	
Negative (0)	1 (1.2)
Positive (1, 2, 3 & 4)	77 (95.1)
Undescribed	3 (3.7)

*SLNB = sentinel lymph node biopsy; [†]AD = axillary dissection;

[‡]DCIS = ductal carcinoma in situ.

위 $0.2 \sim 9.0$ cm)였으며 미세침윤암은 4.1 ± 2.8 cm (범위 $0.2 \sim 7.0$ cm), 관상피내암은 4.1 ± 2.9 cm (범위 $0.6 \sim 7.0$ cm)였다. 수술은 유방보존절제술(breast conserving mastectomy) 및 감시림프절 생검술 57명, 유방전절제술(total mastectomy) 및 감시림프절 생검술 22명, 유방보존절제술 및 액와림프절 광청술 1명, 변형근치유방절제술(modified radical mastectomy, MRM) 1명 시행하였다. 유방보존절제술 및 액와림프절 광청술, 변형근치유방절제술을 시행한 2명의 환자는 동결절편에서 고립종양세포가 발견되어 수술장에서 즉시 액와림프절 광청술을 시행한 예이다(Table 1). 최종 병리조직 검사 결과가 나온 후에 완결 액와림프절 광청술을 추가로 시행한 경우는 3)에 따로 기술하였다.

2) 림프절의 특징

감시림프절 생검술에서 얻어진 림프절의 평균 개수는 3.5 ± 1.7 개(범위 1~10개)였으며 고립종양세포의 크기는 평균 $100.6 \pm 59.4 \mu\text{m}$ (범위 $5 \sim 195 \mu\text{m}$)였다. 77명의 환자로부터 얻어진 림프절에는 연속절편 및 면역화학염색법을 시행하였고 4명의 환자는 검출 방법이 의무기록에 명기되어 있지 않았다. 14명은 면역화학염색법에서만 고립종양세포가 검출되었다. 동결절편에서 고립종양세포가 발견된 경우가 3명 있었으며 나머지 78명은 술 후 연속절편 및 면역화학염색법에서 발견되었다. 다병소성으로 고립종양세포가 발견된 경우는 33명이며 2개 이상의 림프절에서 고립종양세포가 발견된 경우는 9명이었다(Table 2).

3) 액와림프절 광청술

동결절편에서 고립종양세포가 발견된 3명의 환자 중 2명은 즉시 액와림프절 광청술을 추가로 시행하였다. 이들의 영구 병리조직검사 결과를 보면, 한 명은 추가로 얻은 림프절이 12개였으며 감시림프절 3개와 합한 총 15개의 림프절 중 전이가 있는 것은 없었다. 그러나 한 명은 추가로 얻은

Table 2. Distribution of isolated tumor cells

	In single LN*	In multiple LNs	Total
Unifocal ITCs [†]	43 (2) [‡]	5 (1)	48
Multifocal ITCs	29 (3)	4 (3)	33
Total	72	9	81

*LN = lymph node; [†]ITCs = isolated tumor cells; [‡]Numbers in parentheses are the numbers of patients who underwent axillary dissection.

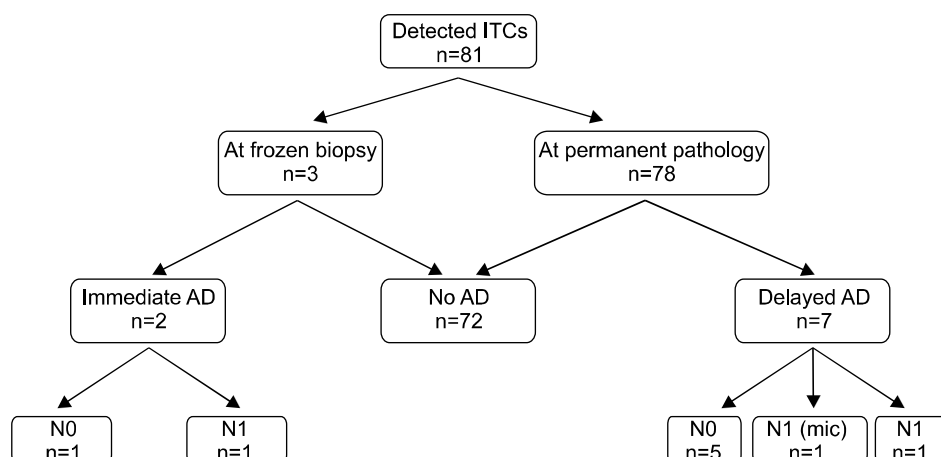


Fig. 1. Axillary dissection over ITCs and final N stage. ITCs = isolated tumor cells; AD = axillary dissection.

Table 3. Characteristics of the patients who underwent axillary dissection

No.	Age (y)	Operation	Histologic type of tumor	Size of tumor (cm)	Size of ITCs* (μ m)	Metastatic LNs [†] /detected LNs	
						Primary operation	Secondary operation (AD [‡])
1 [§]	52	MRM	IDC [¶]	1.5	10	0/15	—
2	47	BCS**+SLNB ^{††}	IDC	1.2	100	0/4	1/11
3	33	BCS+SLNB	IDC	1.8	150	0/3	0/13
4	48	BCS+SLNB	Mucinous cancer	4	90	0/5	0/19
5	41	BCS+SLNB	IDC	1.8	190	0/3	0/13
6 [§]	49	BCS+AD	IDC	2.5	180	1/26	—
7	53	BCS+SLNB	IDC	1.3	195	0/4	0/12
8	54	BCS+SLNB	IDC	3	15	0/6	1/25
9	47	TM ^{††} +SLNB	Microinvasive IDC	6	90	0/1	0/20

*ITCs = isolated tumor cells; [†]LN = lymph nodes; [‡]AD = axillary dissection; [§]Patients who was found ITCs at frozen biopsy; ^{||}MRM = modified radical mastectomy; [¶]IDC = invasive ductal carcinoma; **BCS = breast conserving mastectomy; ^{††}SLNB = sentinel lymph node biopsy; ^{††}TM = total mastectomy.

림프절 22개에서 거대전이 한 개 발견되어 N1으로 진단되었으며 이 환자의 고립종양세포는 최대 크기 180 μ m로 한 개의 림프절에 다병소성으로 분포하였다. 1명은 액와림프절 광청술을 시행하지 않았는데 그 이유는 100 μ m의 고립종양세포가 하나의 절편에서 발견되었으나 다른 절편에서는 보이지 않았기 때문이다. 동결절편에서는 암세포가 보이지 않았으나 영구 병리조직검사에서 고립종양세포가 발견된 환자 중 7명에서 완결 액와림프절 광청술을 시행하였는데 이들 중 한 명에서 미세전이, 한 명에서 거대전이가 발견되어 각각 N1mi, N1으로 진단되었다(Fig. 1). 이들의 고립종양세포는 각각 최대 크기 100 μ m로 세 개의 림프절에 단일병소성(unifocal), 최대 크기 15 μ m로 두 개의 림프절에 다병소성으로 발견되었다(Table 3).

4) 추적 관찰

평균 추적 관찰 기간은 16 \pm 11개월(범위 1~54개월)이었으며 이 기간 중 액와부 림프절의 국소 재발은 없었다. 유방전절제술 및 감시림프절 생검을 시행한 한 명의 환자(pT1N0M0)에서 술 후 18개월 뒤 유방전절제술 부위의 국소재발이 발생하였고 유방보존절제술 및 감시림프절 생검을 시행한 한 명의 환자(pT2N0M0)에게서 19개월 뒤 폐전이가 발견되었다.

고 찰

지난 10여 년간 감시림프절 생검술이 발달하고 이것이 유방암에 있어 액와림프절 전이 여부의 예측에 적합하다고 받아들여짐으로써 불필요한 액와림프절 광청술의 시행 빈

도를 줄일 수 있었다.(1,3) 최근에는 거대 전이뿐만 아니라 미세전이에 관한 연구도 활발히 이루어져 액와림프절 광청술의 필요성, 예후 등을 예측하는 데 고려할 만한 요소가 되고 있다.(10-13) 이에 반해 고립종양세포에 관한 연구는 상대적으로 적는데 Querzoli 등(14)은 감시림프절에 고립종양세포가 있을 경우 무병생존율이 유의하게 악화된다고 하였고, 반대로 Herbert 등(15)은 16명의 N0 (i+) 환자와 N0 환자를 평균 2.5년 동안 추적 관찰한 결과 생존율이나 무병생존율 모두에서 유의한 차이를 보이지 않았다고 주장하는 등 아직 통일된 의견을 확립하지 못한 상태이다.

감시림프절에서 발견된 고립종양세포에 대한 액와림프절 광청술의 적응증을 수립하기 위해서는 먼저 비감시림프절 전이의 예측 인자가 밝혀져야 하는데, 이에 대해서는 여러 주장이 제기되고 있다. Hulvat 등(16)은 고립종양세포가 발견된 35명 중 10명의 환자에서 액와림프절 광청술을 시행하였고 이 중 한 명에게서 거대전이가 발견되었는데 이 환자는 젊고 원발 종양의 크기가 컸으며 림프-혈관 침윤이 있었다. 이들은 이러한 특징들을 비감시림프절 거대전이의 확률이 높은 고위험군 요소로서 제시하였다. 그러나 본 연구에서 N1으로 진단된 세 명의 환자는 모두 환자군의 평균 나이보다 많거나 같았으며 원발 종양의 크기도 한 명은 환자군의 평균보다 작았고 림프-혈관 침윤은 아무도 없었다. 또한 Viale 등(17)은 고립종양세포와 1 mm 이하 미세전이를 하나의 군으로 분류하고 1 mm 초과하는 미세전이를 또 하나의 군으로 분류하여 비감시림프절 전이에 대해 비교하였는데 감시림프절의 전이 크기와 전이된 림프절의 개수, 주위 혈관 침윤을 의미 있는 인자로 보았다. 저자들은 고립종양세포가 여러 개의 감시림프절에 존재하거나 한 개의 감시림프절이라 할지라도 다병소성으로 분포하는 양상을 보일 경우 액와림프절 광청술을 고려하였다. 그러나 그러한 양상을 보이는 모든 환자에게 액와림프절 광청술을 시행한 것은 아니며 우선 H&E 염색법과 면역화학염색법 모두에서 고립종양세포가 검출되는 환자 위주로 당시 수술자 간 관점의 차이, 환자 본인의 의견 등 비특이적인 요소를 감안하여 상황에 따라 치료 방향이 결정되었기 때문에 선택오차가 개입되었을 가능성이 있다. 저자들의 증례에서처럼 고립종양세포가 다수의 림프절이나 다병소성으로 분포하는 것이 비감시림프절 전이와 어떤 유의한 관계를 가지는가에 관하여서는 더 많은 수의 환자로 전향적 연구를 통해 검증되어야 할 것이다.

한편, 본 연구는 수술 중 동결절편이든 수술 후 영구 병리

조직검사에서도 고립종양세포가 발견된 환자의 일부(9명, 11.1%)에서 액와림프절 광청술을 시행함으로써 N0의 병기가 N1으로 변하는 경우(3명, 33.3%)가 있다는 점을 밝힌 데 의의가 있다. 액와림프절 광청술 후 병기가 악화되는 경우가 있다는 것은 현재의 TNM 분류에서 고립종양세포가 과소평가되고 있는 것이 아닌가 하는 의구심을 갖게 한다. de Mascarel 등(18)도 이러한 의문점을 갖고 337명의 유방암 환자를 대상으로 현미경적 측정 방법을 두 가지로 달리하여 N 병기를 매기는 연구를 하였는데, 현재 통용되고 있는 기준대로는 고립종양세포와 미세전이의 구분이 모호하여 측정 방법에 따라 고립종양세포가 미세전이가 되기도 하고 미세전이가 고립종양세포가 되기도 하는 결과를 얻었다. 이러한 결과에 비추어 보았을 때 병리조직 검사에서 고립종양세포만 발견되었다고 해서 N0로 분류된 환자군이 결과적으로 N1 환자군과 다른 치료를 받게 되는 것이 정당화될 수 있을 것인가 다시 한 번 고려해 보아야 할 것이다.

앞선 여러 연구 결과들과 본 연구의 자료를 살펴보았을 때 고립종양세포의 특성과 이들이 예후에 미치는 영향이 확실히 밝혀지기 전까지는 액와림프절 광청술을 시행하는 것이 종양 세포의 잔존 확률을 낮출 수 있는 방법으로 사료된다. Viale 등(17)은 감시림프절에서 고립종양세포, 미세전이, 거대전이가 나온 1,228명의 환자를 대상으로 추가 액와림프절 광청술을 시행하여 비감시림프절의 전이 여부를 조사하는 연구를 시행하였다. 이들은 감시림프절에서 고립종양세포, 미세전이, 거대전이가 발견된 환자가 비감시림프절에서 고립종양세포, 미세전이, 거대전이가 발견될 확률은 각각 14.7%, 21.4%, 50.3%라는 결과를 도출하였고 고립종양세포 군과 미세전이 군 사이에 유의한 차이가 없으므로 ($P=0.15$) 두 경우 모두 액와림프절 광청술을 권장한다고 주장하였다. Katz 등(19)도 액와림프절 광청술을 시행한 환자를 후향적으로 조사하였는데 감시림프절만 보았을 때 N0 (i+)였던 환자 7명 중 1명(14%), N1mi이었던 환자 48명 중 11명(21%)에서 비감시림프절에 거대전이가 발견되었으므로 액와림프절 광청술의 생략을 통상화 하기에는 아직 근거가 불충분하다고 하였다. 또 de Widt-Levert 등(20)은 13명의 고립종양세포 환자 중 한 명에서 액와림프절 광청술을 시행하지 않았는데 두 달 후 액와부 재발이 발생하였음을 보고하였다. 반면 Swenson 등(21)은 감시림프절 생검만 시행한 32명의 N0 (i+) 환자를 후향적으로 조사하였을 때 액와림프절 재발이 한 명도 없었다고 하며 Calhoun 등(22)도 감시림프절에 고립종양세포만 있는 환자에서 비감시림프

절에 추가적인 전이가 있을 확률은 5% 미만이므로 액와림프절 광청술의 통상적 시술은 부적절하다고 주장하였다. 그러나 고립종양세포가 감시림프절에서 발견되었음에도 불구하고 액와림프절 광청술을 시행하지 않는다면 종양세포의 잔존 가능성을 배제할 수 없고 이것이 예후에 어떠한 영향을 미치는 지에 대해서는 아직 확실히 밝혀진 바가 없다. 따라서 저자들은 이러한 경우에 액와림프절 광청술을 시행하는 것이 타당하다고 제시하는 바이다.

결 론

현재 통용되고 있는 UICC나 AJCC 6판(23)에 의해 N0로 분류되는 고립종양세포가 가지는 임상적, 병리적 특성과 그 의미에 관하여 아직 통일된 의견은 없는 상태이며 계속 연구가 진행되고 있다. 저자들의 후향적 연구에서 고립종양세포는 전체 감시림프절 생검술을 시행한 환자의 8.2%에서 발견되었으며 이 중 원발 종양이 미세침윤암, 관상피내암인 경우도 각각 5예씩 있었다. 본 저자들의 추적 관찰 기간 동안 고립종양세포 환자의 액와림프절 재발은 없었으나 완결 액와림프절 광청술을 시행하였을 때 N1으로 병기가 바뀌는 경우가 있었다. 이는 순수한 N0와는 구별되는 고립종양세포의 잠재적 침습성을 암시한다고 할 수 있다. 특히 고립종양세포가 다병소성으로 존재하거나 다수의 림프절에 존재할 경우 이들이 예후에 미치는 영향이 명확히 밝혀지기 전까지는 액와림프절 광청술을 좀 더 적극적으로 고려해 볼 만하다고 사료된다.

REFERENCES

- 1) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
- 2) 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; 77:165-70.
- 3) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
- 4) Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet* 2005;365:1727-41.
- 5) Noguchi M. Avoidance of axillary lymph node dissection in selected patients with node-positive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:129-34.
- 6) Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, 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.
- 7) Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004;91:1245-52.
- 8) Sobin LH, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumors*. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
- 9) Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19 to 22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Hum Pathol* 2002;33:579-89.
- 10) Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3378-84.
- 11) Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, Zurrida S, Galimberti V, Luini A, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:1378-84.
- 12) Kuijt GP, Voogd AC, van de Poll-Franse LV, Scheijmans LJ, van Beek MW, Roumen RM. The prognostic significance of axillary lymph-node micrometastases in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:500-5.
- 13) Yoo KE, Choi YJ, Choi YL, Kim JH, Nam SJ, Yang JH. Analysis of the clinicopathological features in the micrometastasis and the macrometastasis in sentinel lymph node of primary breast cancer. *J Korean Surg Soc* 2006;70:419-24.
- 14) Querzoli P, Pedriali M, Rinaldi R, Lombardi AR, Biganzoli E, Boracchi P, et al. Axillary lymph node nanometastases are prognostic factors for disease-free survival and metastatic relapse in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006;12:6696-701.
- 15) Herbert GS, Sohn VY, Brown TA. The impact of nodal isolated tumor cells on survival of breast cancer patients. *Am J Surg* 2007;193:571-4.
- 16) Hulvat M, Rajan P, Rajan E, Sarker S, Schermer C, Aranha G, et al. Histopathologic characteristics of the primary tumor in breast cancer patients with isolated tumor cells of the sentinel node. *Surgery* 2008;144:518-24.
- 17) Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005;241:319-25.
- 18) de Mascarel I, MacGrogan G, Debled M, Brouste V, Mauriac L. Distinction between isolated tumor cells and micrometastases in breast cancer: is it reliable and useful? *Cancer* 2008; 112:1672-8.
- 19) Katz A, Niemierko A, Gage I, Evans S, Shaffer M, Fleury

- T, et al. Can axillary dissection be avoided in patients with sentinel lymph node metastasis? *J Surg Oncol* 2006;93:550-8.
- 20) de Widt-Levert L, Tjan-Heijnen V, Bult P, Ruers T, Wobbes T. Stage migration in breast cancer: surgical decisions concerning isolated tumour cells and micro-metastases in the sentinel lymph node. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:216-20.
- 21) Swenson KK, Mahipal A, Nissen MJ, Tuttle TM, Heaton K, Lally RM, et al. Axillary disease recurrence after sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *Cancer* 2005;104:1834-9.
- 22) Calhoun KE, Hansen NM, Turner RR, Giuliano AE. Nonsentinel node metastases in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel node: implications for completion axillary node dissection. *Am J Surg* 2005;190:588-91.
- 23) Greene FL. *AJCC Cancer Staging Handbook: from the AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002.