

병리적 병기 1기의 비소세포폐암 환자에서 면역조직화학염색에 의한 림프절 미세전이 관찰

인하대학교 의과대학 내과학교실¹, 흉부외과학교실³, 병리학교실⁴, 건국대학교 의과대학 병리학교실²

류정선¹, 한혜승², 김민지¹, 곽승민¹, 조재화¹, 윤용한³, 이흥렬¹, 주영채⁴, 김광호³

Immunohistochemical Detection of Lymph Nodes Micrometastases in Patients of Pathologic Stage I Non-small-cell Lung Cancer

Jeong-Seon Ryu, M.D.¹, Hye-Seung Han, M.D.², Min-Ji Kim, M.D.¹, Seung-Min Kwak, M.D.¹, Jae-Hwa Cho, M.D.¹, Yong-Han Yoon, M.D.³, Hong-Lyeol Lee, M.D.¹, Young-Chae Chu, M.D.⁴, and Kwang-Ho Kim, M.D.³

Department of Internal Medicine¹, Chest Surgery³ and Pathology⁴, College of Medicine, Inha University, Incheon and

Department of Pathology², College of Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea

Background : To evaluate the frequency and clinical significance of lymph node micrometastasis in patients of non-small-cell lung cancer pathologically staged to be T1-2,N0.

Method : From consecutive 29 patients of non-small-cell lung cancer who received curative operation and routine systemic nodal dissection, we immunohistochemically examined 806 lymph nodes from mediastinal, hilar and peribronchial lesion. All slides were stained with hematoxylin and eosin staining for one section and with cytokeratin AE1/AE3 antibody for another consecutive section of same lymph node to find out micrometastasis.

Results : In 806 lymph nodes examined, no tumor cell was seen on hematoxylin and eosin staining and micrometastatic foci were shown to be on 0.37%(3) of 806 lymph nodes, in which were upper paratracheal, interlobar and peribronchial lymph node. These three positive stains constitute 10.3%(3) of the 29 patients with non-small-cell lung cancer. Nine patients died from disease progression(4), postoperative complication(3) and concomitant diseases(2). The four patients with disease progression did not show evidence of micrometastasis on their lymph node examination.

Conclusion : The frequency of lymph node micrometastasis was in 0.37% of 806 lymph nodes examined. The study results might suggested that routine analysis of micrometastasis on the lymph node didn't give any clinical implication on patients with non-small-cell lung cancer. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:345-350)

Key words : Lung cancer, Lymphatic metastasis, Micrometastasis.

서 론

우리나라 폐암 발생은 계속 증가되어 2000년에 암 사망률의 원인 질환 1위의 암이 되어 국민 보건에 중요한 관심 대상이 되었다. 이와 같은 사망률의 증가는 많은 암 중에서 폐암이 특히 조기 발견이 어렵다는 점

과 치료에 있어서 생존 기간을 획기적으로 향상시킬 수 있는 방법이 없다는 것에 그 이유를 찾을 수 있다. 불량한 치료 성적을 향상시킬 수 있는 한가지의 대안으로 암세포 미세 전이에 대한 발견과 이들 암세포의 생물학적 특성에 관심을 갖게 되었다¹. 폐암에서 미세 전이는 림프절 미세 전이와 더불어 흉막액, 골수, 혈액의 미세 전이에 관심을 두고 연구들이 진행 중이다. 이는 첫째 폐암의 병기 결정이라는 측면에서 림프절의 미세 전이는 환자 치료 방침 및 예후에 영향을 미칠 것으로 추정하고 있다. 이와 같은 분자 생물학적 병기 결정은 현재 병기 결정이 가지는 결점을 보완해 줄 것 이라는 판단으로 연구들이 진행 중이다. 둘째로 치료적 측면에서 폐암의 수술적 절제나 항암화학요법 등의 치료를 시행한 후 재발한 환자 분석에서 약 2/3의 환자는 폐외 재발을 하는 것으로 알려져 있다. 이

이 논문은 2002학년도 인하대학교의 지원에 의하여 연구되었음.
(INHA-22813)

Address for correspondence : **Jeong-Seon Ryu**
Department of Internal Medicine, University of Inha
College of Medicine, Inha University Hospital 7-206,
3-Ga, Shinheung Dong, Jung Gu Incheon, 400-103,
Korea
Phone : 82-032-890-3738 Fax : 82-032-882-6578
E-mail : jsryu@inha.ac.kr
Received : Mar. 15. 2004.
Accepted : Aug. 16. 2004.

들 재발의 중요한 원인 중 하나가 미세 전이된 암세포에 의한 재발로 생각하고 있어 이들 미세 전이 암세포의 생물학적 특성을 규명하고자 하는 노력들이 진행되고 있다. 아울러 수술 전후의 보조 치료를 위한 환자의 선정에 대한 이론적 근거를 미세 전이에서 찾고자 노력하고 있다. 그 예로 수술적 절제 후 미세 전이 암 세포를 경구용 5 UFT를 이용하여 치료하고자 하는 노력들이 진행 중이며, 시스플라틴을 포함하는 항암화학요법의 유용성에 대한 논란이 지속되고 있는 실정이다^{2~4}.

림프절 미세 전이를 발견하기 위하여 CEA mRNA, p53 및 k-ras 돌연변이, 표면활성 단백질 유전자 A, B, C와 D, mucin(MUC1) mRNA, LUNX 등이 이용되고 있으나 일반적으로 상피 세포 분화의 표지자인 cytokeratin AE1/AE3 항체가 이용되고 있다^{5~10}. 이들 연구에서 폐암의 림프절 미세 전이의 빈도 및 그 임상적 의미에 대하여 아직 논란이 있는 실정이다^{9~16}.

이와 같은 배경에서 본 연구자 등은 폐절제술 후 T1-2, N0로 확정되었던 29예의 비소세포 폐암 환자를 대상으로 cytokeratin AE1/AE3 항체를 이용한 면역 조직화학 염색으로 림프절의 미세 암세포 전이의 빈도와 임상적 의의를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1997년 1월부터 2002년 2월까지 본 연구자 등의 3차 의료기관에 비소세포 폐암으로 조직학적 진단 후 수

술적 절제를 시행하였던 106예의 환자 중 병리적 병기가 T1-2, N0, M0이었던 29예를 모두를 대상으로 연구하였다. 폐 절제술 당시 종격동 림프절에 대하여 근처적 림프절 절제술이 시행되었으며 절제된 림프절을 Mountain CF에 의한 림프절 위치 분류법에 따라 분류하였다¹⁷. 수술 후 모든 절제된 조직은 10% 포르말린에 고정 후 파라핀 포매 상태로 보관되었으며 림프절 미세 전이를 확인하기 위하여 파라핀 불력을 연속된 2개의 절편을 만들었다. 림프절의 첫 번째 절편을 가지고 hematoxylin and eosin (H & E) 염색하여 암세포 전이의 유무를 확인하였고, 두 번째 절편은 상피 세포 분화에 대한 표지자인 cytokeratin AE1/AE3 항체(Dako Co., Carpinteria, CA, USA)를 이용하여 암세포의 미세 전이를 확인하고자 면역 조직화학 염색을 하였다. 면역 조직화학 염색은 cytokeratin AE1/AE3 항체에 대해 ScyTek kit (ScyTek Laboratories, USA)를 이용하여 시행하였다.

결 과

대상 환자의 성별 분포는 남자 23예, 여자 6예이었고, 평균연령은 59.9세(34~81)이었다. 병리적 병기 IA는 10예 이었고 IB는 19예 이었다. 폐암의 세포형은 편평상피세포암, 18예; 선암, 10예; 다형성 암종, 1예이었다. 림프절의 미세 암세포 전이를 확인하기 위하여 면역 조직화학 염색을 시행한 파라핀 블록 수는 총 246개로 각 예당 2~14개이었고, 림프절 수는 총 806개로 각 예당 4~78개였다. H & E 염색에서 총 806개

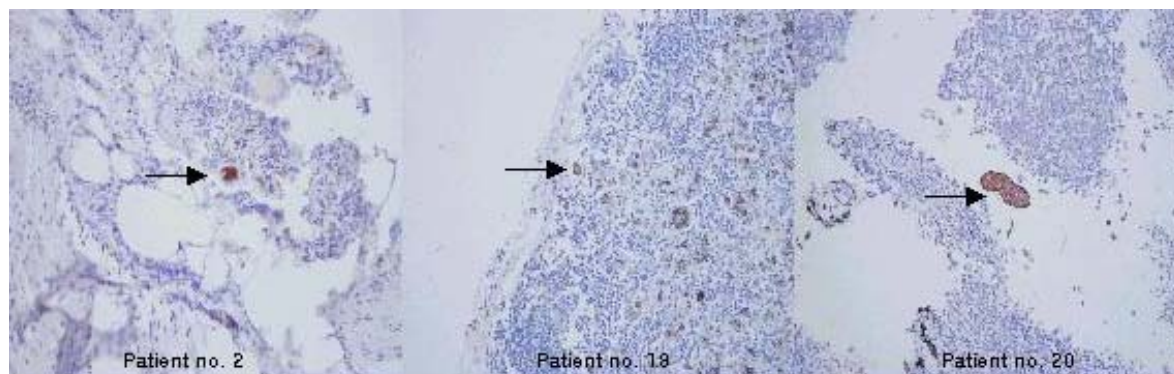


Figure 1. Cytokeratin stained cells with deep brown color are seen in the lymph node specimens from patient no. 2, 18 and 20 (original magnification: X200).

의 림프절을 관찰하였으나 암세포의 미세 전이는 관찰되지 않았다. Cytokeratin AE1/AE3 항체를 이용한 면역 조직화학 염색에서 총 806개의 림프절 중 3개 (0.37%)에서 관찰되었다. 이는 전체 29예 의 대상 환자 중 3예(10.3%)이었으며 각각의 폐암 세포형은 편평상피세포암 2예와 선암 1예이었으며 미세 전이된 암세포는 하나씩 또는 몇 개의 암세포가 모인 조그만 덩어리로 관찰되었다. 환자 no. 2는 우측 상엽에 생긴 3cm 크기의 선암이었고 동측 상부 기관주위 림프절 한 개에서 암세포의 미세 전이가 관찰되었다(Figure 1). 환자 no. 18은 좌측 상엽에 6.5 cm 크기의 편평상피세포암이 있었는데 기관지 주변 림프절 한 개에 미세전이 암세포가 관찰되었으며 환자 no. 20은 우측 상엽에 3.3cm 크기의 선암이었고 엽간 림프절 한 개에서 암세포의 미세 전이가 관찰되었다(Table 1). 대상

환자의 평균 관찰 기간은 34.2개월(2~63)이었고, 전체 29예 중 9예에서 사망이 관찰되었다. 사망 원인으로 수술 후 합병증이 3예(no. 10, 19, 28), 폐암 이외의 동반 질환(심근경색과 울혈성 심부전)에 의한 경우가 2예(no. 16, 29) 이었다. 폐암의 진행에 의한 경우가 4예(no. 3, 9, 17, 23) 있었다. 환자 no. 3과 17은 뼈 전이, 환자 no. 9는 폐내 국소 재발, 환자 no. 23은 폐내 국소 재발과 뼈전이를 하였다. 이들 모두에서 림프절의 미세 전이 소견은 관찰되지 않았다.

고 찰

폐암의 병기 결정은 1997년 Mountain CF가 새로운 병기를 제시한 후 현재 이에 따른 병기 결정을 하고 있다¹⁷. 폐암에 있어서 병리적 병기는 예후를 예측하

Table 1. Clinical Characteristics and Results of Immunohistochemical Staining in 29 Patients of Non-small-cell Lung Cancer Staged as pT1-2, N0

Pts	Age	Cell Type	p-Stage	No. of Lymph Nodes Examined	Op*	H&E	Lymph Node Micrometastasis	FU†	Survival
1	52	SQ‡	1A	21	B	-	-	51	Alive
2	67	AD§	1A	36	L	-	upper paratracheal	34	Alive
3	56	SQ	1A	33	P	-	-	38	Died
4	65	AD	1A	14	L	-	-	51	Alive
5	61	SQ	1A	26	B	-	-	31	Alive
6	54	AD	1A	21	L	-	-	63	Alive
7	41	AD	1A	22	L	-	-	42	Alive
8	70	SQ	1A	14	L	-	-	60	Alive
9	63	SQ	1A	21	P	-	-	26	Died
10	54	SQ	1A	56	L	-	-	2	Died
11	41	AD	1B	28	L	-	-	33	Alive
12	34	SQ	1B	13	L	-	-	53	Alive
13	60	SQ	1B	22	P	-	-	58	Alive
14	68	AD	1B	27	L	-	-	22	Alive
15	63	AD	1B	73	L	-	-	41	Alive
16	64	SQ	1B	4	L	-	-	3	Died
17	76	pleomorphic ca.	1B	9	P	-	-	7	Died
18	58	SQ	1B	44	P	-	peribronchial	58	Alive
19	82	SQ	1B	23	P	-	-	1	Died
20	76	AD	1B	31	L	-	interlobar	33	Alive
21	61	SQ	1B	25	L	-	-	30	Alive
22	66	SQ	1B	30	L	-	-	34	Alive
23	51	AD	1B	36	L	-	-	24	Died
24	61	SQ	1B	26	L	-	-	49	Alive
25	46	SQ	1B	73	L	-	-	50	Alive
26	58	SQ	1B	61	B	-	-	31	Alive
27	74	SQ	1B	33	P	-	-	41	Alive
28	59	AD	1B	18	L	-	-	3	Died
29	58	SQ	1B	5	B	-	-	22	Died

806

*Operation, P: pneumonectomy; L: lobectomy; B: bilobectomy, † follow-up duration(months), ‡ squamous cell carcinoma, §adenocarcinoma

Table 2. Anti-cytokeratin Immunohistochemical Staining Results for Micrometastasis of Lymph Node in Patients with Non-small-cell Lung Cancer(pN0): Frequency and Prognostic Significance

Reference (year)	Antibody	Lymph Node Micrometastasis		Prognostic Significance
		Positive Rate of Patients	Positive Rate of Lymph Node	
Chen <i>et al.</i> (1993)	polyclonal	63%(38/60, pN0)	17%(102/588 lymph nodes)	Yes
Ohta <i>et al.</i> (2000)	AE1/AE3	39%(39/122, pT1-2N0)	5%(102/2030 lymph nodes)	Yes
Hashimoto <i>et al.</i> (2000)	CAM 5.2	77%(17/22, pN0)	27%(47/170 lymph nodes)	Yes
Maruyama <i>et al.</i> (2000)	CAM 5.2	73%(30/41, pT1-2,N0)	9.5%(85/889 lymph nodes)	Yes
Kawano <i>et al.</i> (2002)	AE1/AE3	26%(13/49, pT1-2,N0)	-	Yes
Gu <i>et al.</i> (2002)	AE1/AE3	35%(17/49, pT1-2,N0)	7.4%(35/474 lymph nodes)	Yes
Nicholson <i>et al.</i> (1997)	MNF116	10%(5/49, pT1-2,N0)	0.3%(4/1447 lymph nodes)	No
Goldstein <i>et al.</i> (2000)	AE1/AE3	4%(3/80, pT1,N0)	0.5%(3/573 slides stained)	No
Current study (2004)	AE1/AE3	10%(3/29, pT1-2,N0)	0.3%(3/806 lymph nodes)	-

는 중요 인자로 알려져 있지만 아직 많은 부분에 있어서 개선해야 할 점들이 있다. 림프절의 암세포 침범 정도는 폐암 환자의 예후에 중요한 영향을 주는 것으로 알려져 있어 이에 대한 전이 여부를 정확히 평가하는 것은 임상적으로 중요하다. 이와 같은 관점에서 림프절의 암세포의 미세 전이는 임상적 관심의 대상이 되고 있지만, 보고되는 미세 전이의 빈도가 다양하고 생존 기간에 미치는 영향에 대한 상반된 보고들이 있는 것이 문제점으로 제시되고 있다.

병리 의사가 상용 조직 검사에서 림프절 미세 전이의 발견할 가능성은 1%정도로 낮은 것으로 알려져 있다¹⁸. 일반적으로 암세포의 림프절 미세 전이는 상용하는 조직 검사에서는 발견하기 어려운 5개 이하의 암세포 덩어리가 발견되는 것으로 정의한다¹. 통상적으로 림프절의 암세포 전이 유무를 확인하기 위하여 H & E 염색을 이용하고 있다. 현재 국내 대부분의 병원에서 수술 후 채취된 각각의 림프절에 대하여 하나의 절편으로 H & E 염색을 하여 암 세포를 관찰하고 있다. 각각의 림프절에 대하여 여러 개의 연속된 절편을 만들어 암세포를 관찰하고자 노력하는 경우 림프절 전이의 진단률을 9~33%까지 향상시킬 수 있다고 한다¹⁸. 그러나 이와 같은 경우 대량의 림프절을 검사하는데 드는 비용과 시간을 고려할 때 우리나라 의료 현실에서 상용하기에는 쉽지는 않은 문제가 있을 것으로 생각한다.

림프절 미세 전이의 빈도에 대하여 cytokeratin 항체를 이용하여 병리적 병기 N0의 비소세포 폐암 환자

에서 4~77%로 다양하게 보고되고 있다(Table 2)^{9~16}. 이는 검사에 사용되는 검체가 파라핀 포매 조직인지 생 동결조직인지에 따른 검체의 상태, 면역 조직화학 검사 방법, 사용하는 항체의 차이 등이 그 빈도에 영향을 주는 것으로 알려져 있다¹. 본 연구에서 대부분의 기존 연구에서 이용하였던 파라핀 포매 조직을 이용하였고, cytokeratin AE1 항체와 AE3 항체의 혼합체인 cytokeratin AE1/AE3 항체를 이용하여 면역 조직화학 염색을 시행하였다. 대상 림프절 806개 중 단지 3개(0.37%)에서만 미세 전이를 관찰할 수 있었다. 이는 전체 대상 환자의 10.3%이어서 미세 전이의 빈도는 Goldstein 및 Nicholson 등의 보고와 비슷하였다^{13,16}. 본 연구자 등은 암 세포의 미세 전이를 보였던 경우가 전체 검사된 림프절 806개 중 0.37%로 낮은 빈도를 보여 이는 불력 당 평균 슬라이드 수의 증가로 시간과 비용 면에서 임상적으로 상용하는데 어려움이 따르게 됨을 시사하는 소견이라 생각한다.

비소세포 폐암에 있어서 림프절의 미세 전이가 생존 기간에 미치는 영향에 대하여 현재까지의 연구 결과는 미세 전이의 존재를 종양의 침습성을 보여주는 지표로 판단하여 생존 기간에 불리한 영향을 줄 것이라는 결과들이 보고되었다^{9~12,14,15}. 그러나 림프절 미세 전이의 존재가 생존 기간과 유의한 상관관계를 보이지 않았다는 상반된 보고들이 있었다^{13,16}. 이에 대한 이유로 면역 조직화학 염색의 낮은 특이도가 문제로 제시되고 있으며 림프절에 종양 세포가 없이 원격 전이 되는 가능성, 부적절한 림프절 채취의 가능성이 제

시되고 있어 아직 더 연구되어야 할 과제로 남아 있다^{1,13}. 본 연구자 등은 수술 후 폐암의 재발을 보여 질병 진행으로 사망하였던 환자 4예의 경우 모두 림프절 미세 전이 소견을 보이지 않았던 환자이었으며, 미세 전이가 있었던 환자 모두가 관찰 기간 내 생존하고 있는 것으로 판단하여 볼 때, 림프절 미세 전이는 환자의 생존 기간에 영향을 미치지 않을 것으로 생각하였다. 그러나 본 연구에서 수술 후에 동반된 질환 및 수술 후 합병증으로 사망한 예가 5예가 되었다는 점과 본 연구와 Goldstein 및 Nicholson 등의 연구에서와 같이 미세 전이의 낮은 빈도는 이들이 생존 기간에 미치는 영향에 대하여 통계학적 유의성을 확인하는데 어려움을 줄 것으로 생각한다^{13,16}. 그러므로 향후 미세 전이된 암 세포의 생물학적 특성의 규명과 함께 다기관 공동 연구를 통한 많은 환자를 대상으로 미세 전이가 생존 기간에 미치는 영향에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

연구 배경 :

병리적 병기 I기의 비소세포 폐암 환자를 대상으로 림프절 미세 전이의 빈도와 임상적 의의를 알아보고자 연구를 하였다.

방 법 :

수술적 절제를 시행한 29예의 환자에서 총 806개의 파라핀 포매 상태로 보관된 종격동 림프절을 이용하였다. 미세 전이를 확인하기 위하여 림프절 파라핀 불력으로 2개의 절편을 만들었고 첫 번째 절편은 H & E 염색을, 두 번째 절편은 cytokeratin AE1/AE3 항체를 이용하여 암세포의 미세 전이를 확인하고자 면역 조직화학 염색을 하였다.

결 과 :

대상 환자의 병리적 병기 IA는 10예 이었고 IB는 19예 이었다. 면역 조직화학 염색을 시행한 파라핀 블록 수는 총 246개이었고 림프절 수는 총 806개이었다. H & E 염색으로 총 806개의 림프절을 관찰하였으나 암세포의 미세 전이는 관찰되지 않았다. Cytokeratin AE1/AE3 항체를 이용한 면역 조직화학 염색에서 총

806개의 림프절 중 3개(0.37%)에서 관찰되었다. 대상 환자의 평균 관찰 기간은 34.2개월이었고 관찰 기간 중 9예에서 사망이 관찰되었다. 사망 원인은 폐암 진행: 4예, 수술 후 합병증: 3예, 동반 질환: 2예 이었다. 질병의 진행으로 사망한 환자 모두에서 림프절 미세 전이 소견이 관찰되지 않았으며, 림프절 미세 전이가 관찰된 3예의 환자 모두 생존 중이다.

결 론 :

림프절 미세 전이를 발견을 위한 면역 조직화학 염색은 시행한 806개의 림프절중 0.37%에서만 미세전이가 관찰되어 임상적 상용에 어려움이 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Jiao X, Krasna MJ. Clinical Significance of Micrometastasis in Lung and Esophageal Cancer: A New Paradigm in Thoracic Oncology. *Ann Thorac Surg* 2002;74:278-84.
2. Tanaka F, Miyahara R, Ohtake Y, Yanagihara K, Fukuse T, Hitomi S, et al. Advantage of post-operative oral administration of UFT(tegafur and uracil) for completely resected p-stage I-IIIa non-small cell lung cancer(NSCLC). *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14(3):256-62.
3. Endo C, Saito Y, Iwanami H, Tsushima T, Imai T, Kawamura M, et al. A randomized trial of postoperative UFT therapy in p stage I, II non-small cell lung cancer: North-east Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. *Lung Cancer* 2003;40(2):181-6.
4. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;22;350(4):351-60.
5. Dobashi K, Sugio K, Osaki T, Oka T, Yasumoto K. Micrometastatic p53-positive cells in the lymph nodes of non-small-cell lung cancer: prognostic significance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:339-46.
6. Betz C, Papadopoulos T, Buchwald J, Dammrich J, Muller-Hermelink HK. Surfactant protein gene expression in metastatic and micrometastatic pulmonary adenocarcinomas and other non-small cell lung carcinomas: detection by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer Res* 1995;55: 4283-6.
7. Salerno CT, Frizelle S, Niehans GA, Ho SB, Jakkula

- M, Kratzke RA, et al. Detection of occult micrometastases in non-small cell lung carcinoma by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Chest* 1998;113:1526-32.
8. Iwao K, Watanabe T, Fujiwara Y, Takami K, Kodama K, Higashiyama M, et al. Isolation of a novel human lung-specific gene, LUNX, a potential molecular marker for detection of micrometastasis in non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer* 2001;91:433-7.
9. Maruyama R, Sugio K, Fukuyama Y, Hamatake M, Sakada T, Saitoh G, et al. Evaluation of p53 alterations in occult lymph node metastases. *J Surg Oncol* 2000;73:143-7.
10. Kawano R, Hata E, Ikeda S, Sakaguchi H. Micrometastasis to lymph nodes in stage I left lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2002;73(5):1558-62.
11. Ohta Y, Nozawa H, Tanaka Y, Oda M, Watanabe Y. Increased vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor-c and decreased nm23 expression associated with microdissemination in the lymph nodes in stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:804-13.
12. Hashimoto T, Kobayashi Y, Ishikawa Y, Tsuchiya S, Okumura S, Nakagawa K, et al. Prognostic value of genetically diagnosed lymph node micrometastasis in non-small cell lung carcinoma cases. *Cancer Res* 2000;60:6472-8.
13. Goldstein NS, Mani A, Chmielewski G, Welsh R, Pursel S. Immunohistochemically detected micrometastases in peribronchial and mediastinal lymph nodes from patients with T1, N0, M0 pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24:274 -9.
14. Gu CD, Osaki T, Oyama T, Inoue M, Kodate M, Dobashi K, et al. Detection of micrometastatic tumor cells in pN0 lymph nodes of patients with completely resected nonsmall cell lung cancer: impact on recurrence and Survival. *Ann Surg* 2002;235:133-9.
15. Chen ZL, Perez S, Holmes EC, Wang HJ, Coulson WF, Wen DR, et al. Frequency and distribution of occult micrometastases in lymph nodes of patients with non-small-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:493-8.
16. Nicholson AG, Graham AN, Pezzella F, Agneta G, Goldstraw P, Pastorino U. Does the use of immunohistochemistry to identify micrometastases provide useful information in the staging of node-negative non-small cell lung carcinomas? *Lung Cancer* 1997; 18:231-40.
17. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
18. Prognostic importance of axillary lymph node metastases from breast cancers. International(Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1990;335:1565-8.