

유방암의 미세전이에 관한 면역조직화학적 연구

정희대학교 의과대학 외과학교실, 해부병리학교실*

서현석 · 고석환 · 김윤화*

= Abstract =

A Retrospective Study with Immunohistochemical Analysis of Axillary Nodal Micrometastasis in Breast Cancer

Hyun-Seog So, M.D., Suck-Hwan Koh, M.D. and Yun-Hwa Kim, M.D.*

Departments of Surgery and Pathology, Kyung-Hee University Hospital, Seoul, Korea*

Purpose: It is well established that the presence of axillary nodal metastases is the most important prognostic factor in primary operable breast cancer. However, it has also been shown that 15-30% of patients without lymph node metastases as assessed by light microscopy have recurrence within 10 years. In this study, our aim was first to investigate the diagnostic value of immunohistochemical staining in detecting micrometastases and secondly to correlate their presence with prognosis (recurrence and survival). **Materials and Methods:** We retrospectively analyzed 492 axillary nodes from 49 consecutive node-negative invasive breast cancers treated at Kyung-Hee University Hospital from 1991 to 1995 with average follow-up of 60.2 (21-100) months. An additional section of original paraffin blocks was cut and stained by immunohistochemical technique using monoclonal antibodies (AE 1/3 and No.7) to cytokeratin. **Results:** Micrometastases with individual cell and cell clusters were readily detected by this technique in 27% of the cases. There were no predictors of micrometastases among the clinicopathological data of patients. The presence of micrometastases was not associated with disease-free and overall survival but loco-regional recurrence rate. **Conclusions:** A combination of immunohistochemistry and serial sectioning of axillary lymph node would help evaluate the significance of occult axillary metastases. Patients with node-negative disease may relapse after many years and prolonged follow-up is required to establish the role of micrometastases. Such an approach, together with a search for bone marrow micrometastases and epidemiologic, clinical, pathologic and/or biochemical prognostic factors, may serve to identify high risk patients in the presumed node-negative group. It would provide a rational basis for the selective use of adjuvant therapy. (Journal of Korean Breast Cancer Society 1999;2:240~250)

Key Words: Breast cancer, Micrometastasis, Immunohistochemistry, Prognostic factors

서 론

연락처: 고석환, 130-702, 서울시 동대문구 회기동 1번지
정희의료원 일반외과

Tel: 02-958-8265, Fax: 02-966-9366

유방암은 최근 우리 나라 여성 암 등록 환자 중

자궁암, 위암에 이어 세 번째의 빈도를 갖으며 점차 그 빈도가 증가 추세에 있다. 근치유방절제술이 도입된 이후 여러 가지 수술방법과 술 후 보조치료를 시행함에도 불구하고 1년 내 전이가 되어 사망하는 경우도 있고, 수십년 간 재발 없이 지내는 경우도 있는 등 그 경과가 다양하다. 이러한 다양성 때문에 예후인자를 찾아내어 적절한 치료를 함으로써 생존율을 높이려는 노력이 많이 있어왔다. 지금까지 알려진 예후인자로는 종괴의 크기, 액와 림프절 전이 정도, 병리학적 소견, 나이, 에스트로겐 수용체(estrogen receptor), 암 유전자(oncogenes) 등이 있다. 이중 액와 림프절 전이 여부는 매우 중요한 예후 인자로 많은 연구에서 생존율의 차이를 보고하고 있다. 그러나, 병리조직학적으로 액와 림프절 전이가 없는 경우에도 근치수술 후 10년 내 재발율이 15-30%이며¹⁾, 이는 일반적인 Hematoxylin-eosin (H-E) 염색으로는 액와 림프절 전이가 없다 하더라도 림프절의 미세전이가 존재하여 일어나는 것으로 설명하고 있다²⁾. 이러한 미세전이가 유방암 환자의 생존율에 영향을 미치는가는 아직 완전히 정립되어 있지는 않다.

이에 저자들은 H-E 염색법으로는 진단하기 어려운 액와 림프절의 미세전이를 상피세포 기원 종양의 세포골격(cytoskeleton)을 구성하는 필수 단백질인 cytokeratin에 대한 단클론 항체(monoclonal antibody: MoAb)를 이용하여 면역조직화학(immunohistochemical:IHC) 염색을 시행하여 미세전이를 진단하고, 면역조직화학적으로 증명된 액와 림프절 미세전이가 환자의 예후와 연관성이 있는지를 밝히고자 한다.

대상 및 방법

1991년 1월부터 1995년 12월까지 만 5년간 경희의대 부속병원 외과에서 유방암으로 진단되어 근치적 절제술을 시행 받은 환자 중 액와 림프절 전이가 없는 49명의 환자를 대상으로 총 492개의(평균 10.0개) 림프절에 대한 면역조직화학 염색을 시행하고 환자의 추적 관찰기록을 분석하였다. 평균 추적기간은 59.3개월(21-100개월)이었다.

모든 H-E 염색된 슬라이드를 다시 판정 하였으며, 이미 포르마린에 고정된 파라핀 포매 림프절을 5m두께로 절편한 다음 xylene으로 탈 파라핀화 한 후 100%, 95%, 75% 알코홀에 순차적으로 털수 시키고 phosphate buffer saline (PBS)로 험수 시킨다. 여기에 cytokeratin AE1/3 (Boehringer Mannheim, Indianapolis, Ind, USA)와 cytokeratin 7 (Dako, Carpinteria, CA, USA)의 두 가지 단클론 항체(monoclonal antibody: MoAb)를 이용하여 avidin-biotin complex (ABC) technique로 면역조직화학 염색을 시행하였다. 미세전이는 광학현미경으로 관찰하여 발견된 2mm 이하의 암세포 덩어리 혹은 각각의 암세포들로 정의³⁾ 하고 이를 판정하였다.

미세전이를 예견할 수 있는 예측인자의 검정에는 logistic regression test를 시행하였으며, 예후와의 연관성을 밝히기 위해 Kaplan-Meier 방법으로 환자의 무병 생존율과 누적 생존율을 산출하였으며, 생존곡선의 비교는 log-rank test를 하였고, 재발율의 차이는 z-test를 시행하였다. 각각 그 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 면역화학염색 양성을

면역조직화학 염색은 49명의 환자를 대상으로 총 492개의(평균 10.0개) 림프절에 대하여 시행되었다. Cytokeratin AE1/3에는 24.5% (12/49)의 환자에서 3.5% (17/492)의 림프절 양성을 보였고, Cytokeratin No.7에는 18.4% (9/49)의 환자에서 2.4% (12/492)의 림프절 양성을 보였다. Cytokeratin AE1/3과 cytokeratin No. 7에 동시에 양성으로 염색된 것은 16.8% (8/49)의 환자, 2.2% (11/492)의 림프절에서 나타냈고, Cytokeratin AE1/3 또는 cytokeratin No.7에 어느 것에라도 양성으로 염색된 것은 26.5% (13/49)의 환자에서, 3.7% (13/492)의 림프절에서 나타났다. Cytokeratin AE1/3가 cytokeratin No. 7보다 양성을 높게 나타났으며, 본 연구에서는 위의 두 가지 단클론 항체의 어느 것에라도 염색된 경우를 미세전이가 있다고 판정하였다(Table 1, Fig. 1, 2).

대부분 1개의 림프절에서(76.9%) 양성이었으며, 2

Table 1. Positive Rates of Immunohistochemical Staining

%	AE1/3	No.7	Both	Either
Cases (n=49)	24.5 (12)	18.4 (9)	16.3 (8)	26.5 (13)
LNs* (n=492)	3.5 (17)	2.4 (12)	2.2 (11)	3.7 (18)

* LNs: Lymph nodes.

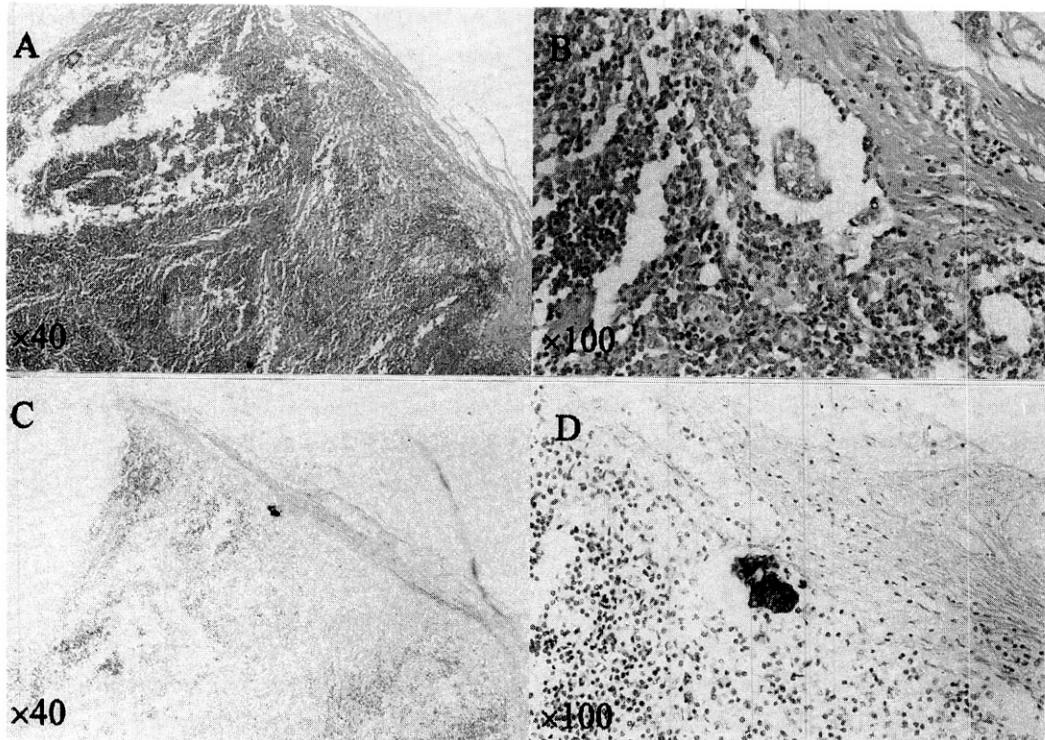


Fig. 1. Micrometastasis in subcapsular space. Micrometastasis was not indentified in H-E staining (A,B) but easily identified in IHC staining (H-E: Hematoxylin-eosin, IHC: Immunohistochemical).

개(7.7%), 3개(15.4%)의 림프절에도 양성을 보였으나, 4개 이상에서 양성을 보인 것은 없었다(Table 2).

2. Clinicopathological details (Table 3)

환자의 나이는 미세전이가 없는 군은 51.1세, 미세전이가 있는 군은 50.2세로 양군에서 차이가 없었다.

병기에서 T1, T2, T3는 미세전이가 없는 군에서는 각각 7예(19.4%), 28예(77.8%), 1예(2.8%)였고, 미세전이가 있는 군에서는 2예(15.4%), 10예(76.9%), 1예(7.7%)로 양군 모두에서 T2인 예가 가장 많았다.

조직학적 등급(Bloom & Richardson grade)에서는

Table 2. Number of Positive Nin 13 Cases

	No. of nodes involved		
	1	2	3
No. of cases	10	1	2
%	76.9	7.7	15.4

grade 1이 미세전이가 없는 군은 14예(38.9%), 미세전이가 있는 군은 6예(46.2%)였고, grade 2는 13예(36.1%), 7예(58.4%), grade 3는 9예(26.0%), 0예(0.0%) 이었다.

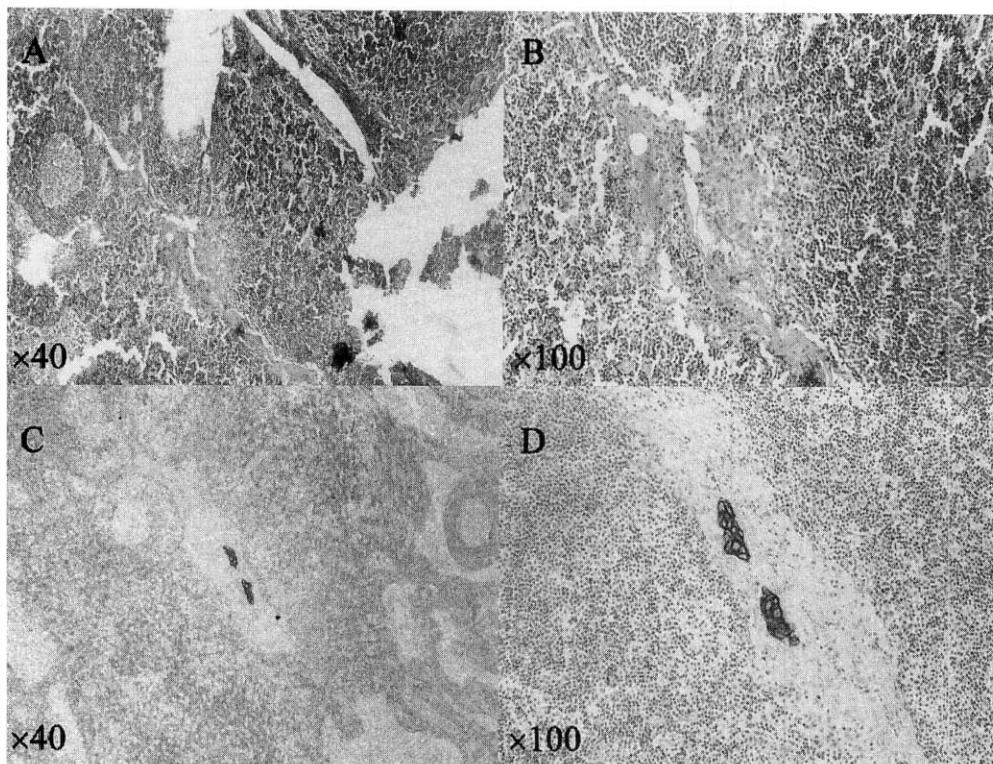


Fig. 2. Micrometastasis in nodal parenchyma. Micrometastasis was not identified in H-E staining (A,B) but easily identified in IHC staining (H-E: Hematoxylin-eosin, IHC: Immunohistochemical).

에스트로겐 수용체는 음성인 청우가 미세전이가 없는 군은 23예(68.9%), 미세전이가 있는 군은 9예(69.2%)이었고, 양성인 경우는 13예(36.1%), 4예(30.8%)로 양군간의 차이는 없었다.

폐경전기의 환자에서는 미세전이가 없는 군이 7예(19.4%), 미세전이가 있는 군은 2예(15.4%)이었고, 폐경후기의 환자에서는 28예(77.8%), 10예(76.9%)로 역시 양군간의 차이가 없었다.

수술은 Patey, Auchincloss, conserving 술식을 시행하였으며 Patey 술식이 양군에서 각각 27예(75.0%), 11예(84.6%)로 가장 많이 시행 되었다.

3. 미세전이의 예측인자

환자의 임상자료(UICC stage, Bloom & Richardson grade, estrogen receptor, menopausal status)와 미세전이와의 상관관계를 알아보기 위하여 로지스틱 회귀분석(logistic regression test)을 시행하였다. 병기

에서 T1, T2, T3의 비차비(odds ratio)는 1.000, 1.248, 3.378로 병기가 높아질수록 증가하여 상관관계가 있는 것으로 보이나, 통계적인 의미는 없었다 ($p=0.018$, 0.4550). 조직학적 등급(Bloom & Richardson grade), 에스트로겐 수용체 유무, 폐경기 상태들도 역시 통계적인 의미를 나타내지 못하였다(Table 4).

4. 생존율과의 관계

림프절 미세전이가 있는 군의 5년 생존율은 79.1%였으며, 미세전이가 없는 군은 82.4%로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.6779$)(Fig. 3). 5년 무병 생존율에 있어서도 미세전이가 있는 군에서는 68.4%, 미세전이가 없는 군은 83.2%로 두 군간에 차이를 보이나, 역시 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.4234$)(Fig. 4).

Table 3. Clinicopathological Details

	Micrometastasis		Total (n=49)
	Negative (n=26)	Positive (n=13)	
Mean Age	51.1	50.2	50.9
UICC Stage			
pT1	7 (19.3%)	2 (15.4%)	
pT2	28 (77.8%)	10 (76.9%)	
pT3	1 (2.8%)	1 (7.7%)	
Bloom and Richardson Grade			
1	14 (38.9%)	6 (46.2%)	
2	13 (36.1%)	7 (58.4%)	
3	9 (25.0%)	0 (0.0%)	
Estrogen Receptor			
Negative	23 (68.9%)	9 (69.2%)	
Positive	13 (36.1%)	4 (30.8%)	
Menopause			
Pre-	7 (19.4%)	2 (15.4%)	
Post-	28 (77.8%)	10 (76.9%)	
Surgery			
Patey	27 (75.0%)	11 (84.6%)	
Auchincloss	8 (22.2%)	2 (15.4%)	
Conserving	1 (2.8%)	0 (0.0%)	

Table 4. Predictors of Micrometastasis

	OR*	95% CI†	p
UICC Stage			
pT1	1.000		
pT2	1.248	0.221-7.047	0.818
pT3	3.378	0.139-82.380	0.4550
Bloom and Richardson Grade			
1	1.000		
2	1.219	0.321-4.634	1.219
3	0.000	0.000-999.000	0.9646
Estrogen Receptor			
Negative	1.000		
Positive	0.765	0.195-3.004	0.7009
Menopause			
Pre-	1.000		
Post-	0.882	0.234-3.328	0.8534

Logistic regression test

* OR: odds ratio.

† CI: confidence interval.

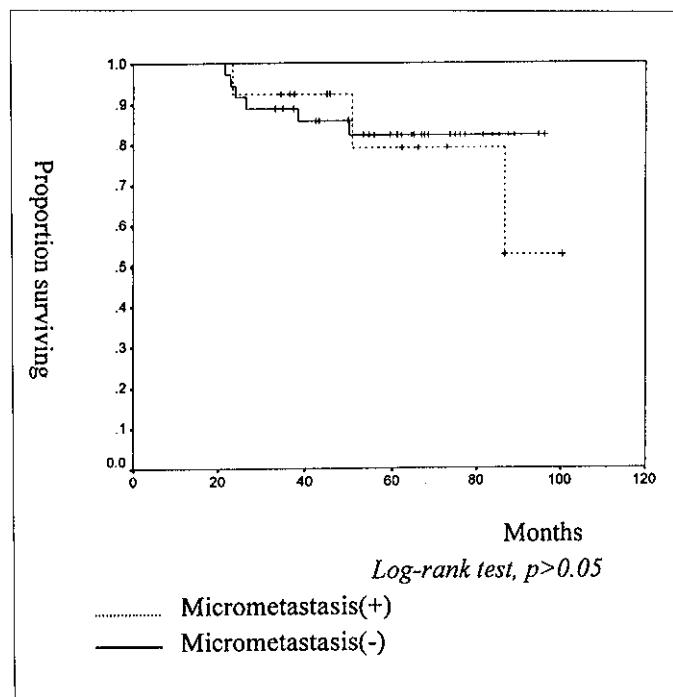


Fig. 3. Overall survival.

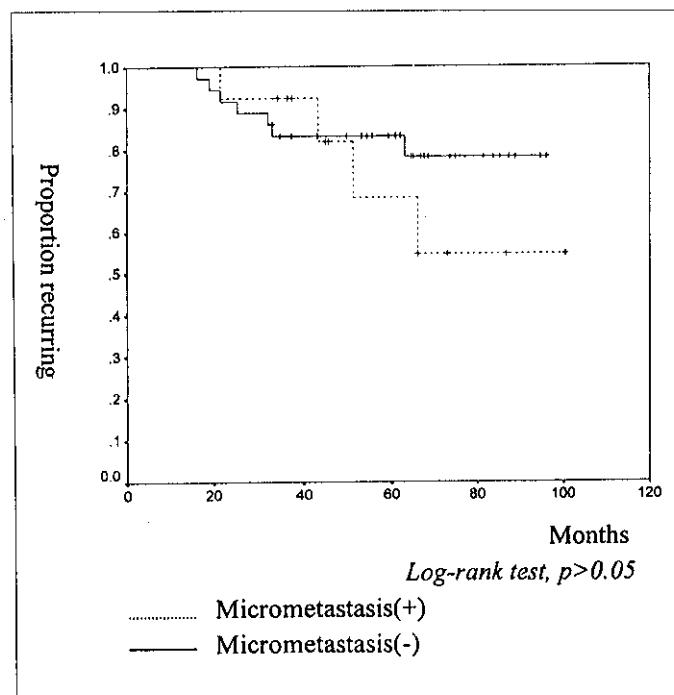


Fig. 4. Disease-free Survival.

Table 5. Recurrence

	Micrometastasis		Total (n=49)	p (z-test)
	(-) (n=36)	(+) (n=13)		
Loco-regional	0.0% (0)	15.4% (2)	4.1% (2)	0.016
Systemic	8.3% (3)	7.7% (1)	8.5% (4)	0.946
Total	8.3% (3)	23.1% (3)	12.2% (6)	0.165

Table 6. Reported Detection Rate, Prognosis and Detection Methods of Micrometastasis

Author	Cases	DR	OS	DFS	SS	IHC
Pickren ¹¹⁾ , 1961	97	22%	-	-	+	-
Fisher, et al ¹²⁾ , 1978	78	24%	-	-	+	-
Rosen, et al ¹¹⁾ , 1981	28	32%	-*	-	-	-
Trojani, et al ¹³⁾ , 1987	150	14%	-†	-†	-	+
Ludwig ²⁾ , 1990	921	9%	+	+	+	-
Chen, et al ¹⁴⁾ , 1991	80	29%	+	+	-	+
de Mascarel, et al ¹⁵⁾ , 1992	1680	7%‡	+§	+§	+§	-§
Hainsworth, et al ¹⁶⁾ , 1993	343	12%	-	+	-	+
Tsuchiya, et al ¹⁷⁾ , 1996	185	10%	-	-	+	+
McGuckin, et al ¹⁸⁾ , 1996	208	25%	+	+	+	+
Present series	49	27%	-	-	-	+

DR: detection rate.

OS: overall survival.

DFS: disease-free survival.

SS: serial sectioning.

IHC: immunohistochemical staining.

* significant in 12 year follow-up

† significant in invasive ductal carcinoma group

‡ definition of micrometastasis was < 0.5 mm, but other studies were < 2mm.

§ no significance on OS and DFS by immunohistochemical staining, but significant on DFS in invasive ductal carcinoma group

5. 재발율과의 관계

전체 49명의 환자에서 6명(12.2%)이 재발하였고, 림프절 미세전이가 있었던 13명에서 3명(23.1%), 미세전이가 없는 36명에서 3명(12.1%)이 재발하여 미세전이가 있는 군에서 재발율이 높았다. 그러나 두 군간에 통계적 의미는 없었다($p=0.165$). 국소적인 재발율에서는 미세전이가 있는 군에서 15.2% (2/13), 미세전이가 없는 군에서 0.0% (0/36)를 나타내어 미세전이가 있는 군에서 국소 재발율이 높았으며, 통

계적으로도 의미가 있었다($p=0.016$). 전신적인 재발율에서는 미세전이가 있는 군에서 7.7% (1/13), 미세전이가 없는 군에서 8.3% (3/36)를 나타내어 두 군이 비슷하였으며, 통계적으로는 의미가 없었다($p=0.946$) (Table 5).

고 졸

병리조직학적으로 액와 림프절 전이가 없는 경우에도 근치수술 후 10년 내 재발율이 15-30%이며, 여

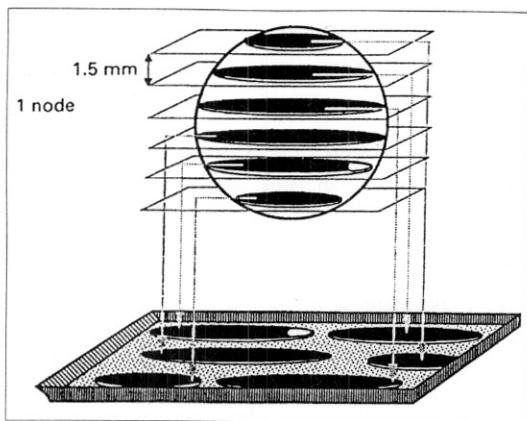


Fig. 5. Multiple serial section.

기에는 다음 3가지 가능성성이 제시되고 있다. 첫째, 내유림프절(internal mammary chains of lymph nodes)을 침습하였거나 둘째, 종양이 혈행성으로 전이될 경우 셋째, 일반적인 H-E 염색법으로는 진단하기 어려운 액와 림프절의 작은 미세전이(<2 mm)를 탐지하지 못함으로 액와 림프절의 상태를 정확히 알지 못하고, 나아가 이러한 환자들이 병기가 낮게 진단(understaged)됨으로써 수술 후 보조요법의 대상에서 제외된다는 것이다^{2,4)}.

액와 림프절 전이가 없는 환자에서도 수술 후 보조적 항암화학치료와 내분비치료로 재발율을 약 1/3로 줄일 수 있었고, 생존율의 향상을 가져왔다고 한다. 그러나 모든 액와 림프절 전이가 없는 환자에서 보조요법을 시행하는 것은 재발 가능성이 없는 70-80%의 환자에서 과치료가 될 수 있으며 보조요법의 부작용 및 치료비용 등의 문제점 때문에 재발 위험도가 높은 환자군을 선별하여 보조요법을 고려해야 한다고 하였다^{5,8)}. 재발위험도가 높은 환자군의 예후인자로는 원발 종양의 크기, 종양주변 림프관 침윤(peritumoral lymphatic vessel invasion), 조직학적 등급을 들 수 있다⁹⁾.

액와 림프절의 전이 여부는 매우 중요한 예후인자이지만¹⁰⁾, 미세전이가 독자적인 예후인자로서의 가치를 가지는 지에 대하여는 아직 완전히 정립되어 있지 않다. 이러한 미세전이를 연속 절편(serial section)을 하여 표본추출 오류(sampling error)를 줄이고(Fig. 5), 면역조직화학 염색을 하여 세포 한 개

의 작은 미세전이라도 발견하여 탐지율을 높임으로써 정확한 림프절의 상태를 판정하고, 그 결과와 예후와의 연관성을 규명하려는 노력이 진행 중이다.

대부분의 연구에서 미세전이의 탐지율은 7-32%였으며(Table 6), 본 연구에서의 탐지율은 27%로 높은 편에 속하였다. 1961년 Pickren¹¹⁾ 림프절을 상단1/3, 중앙, 하단1/3부위를 연속 절편하여 탐지율을 높이자고 주장하였고, Fisher¹²⁾와 Ludwig²⁾의 연구에서도 연속 절편이 유용하고 탐지율을 8-24%까지 향상시킨다고 하였다. 단클론 항체를 이용한 면역조직화학 염색법을 이용하면 탐지율을 15% 향상 시킬 수 있다고 하였고¹⁹⁾, Sedmark 등²⁰⁾도 역시 미세전이에 대한 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)를 높인다고 하였다. 최근에 들어서 미세전이의 탐지에 RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) 방법을 이용하는데²¹⁾ 이는 면역 면역조직화학 염색법보다 감도가 10배나 높았다고 한다²²⁾. 위양성(false positive)의 문제가 있지만 앞으로 RT-PCR이 림프절 뿐만 아니라 말초혈액, 골수에서의 미세전이 발견을 위하여 더욱 보편화될 것이다.

초기의 연구에서는 약 20-30%에서 액와 림프절의 미세전이를 보고하였는데 이는 환자의 예후에 영향을 미치지 않았다고 했으며 이런 경우 Stage 1이라고 부르기로 하였다^{2,11,12)}. 또 Fisher 등¹²⁾은 미세전이의 크기가 1.3 mm 이하일 때는 생존과 치료실패에 미치는 영향이 림프절 전이가 음성일 때와 비슷하나 그 크기가 2 mm 이상이고 전이 결절의 수가 4개 이상이면 영향을 미친다고 보고했다. 이후 Rosen 등¹¹⁾의 연구에 의하면 미세전이는 수술 후 6년 생존율에는 임상적 의미가 없지만, 수술 후 12년 이후의 장기간의 생존율에는 의미를 가진다고 하였다. Trojani 등¹³⁾은 면역조직화학 염색법의 유용성을 강조하면서 조직학적 분류를 감안하지 않은 전체 환자에서는 미세전이가 예후에 영향을 주지 않지만 Invasive ductal carcinoma group에서는 생존과 무병 생존율에 영향을 준다고 했다. Ludwig breast cancer study group²⁾은 액와 림프절의 미세전이가 나쁜 예후를 가져오며 이런 환자에 있어서 특히 전이 결절 수가 1개일 때 수술 전후의 보조적 항암화학치료가 무병 생존율의 향상에 기여하고, 연속 절편과

면역조직화학 염색을 동시에 시행하고 더불어 골수에의 미세전이와 원발종양의 악성지표(growth factors, protooncogenes, ploidy)를 함께 분석하여 악성 예후인자율을 가진 환자를 선별하여야 한다고 하였다. De Mascarel 등¹⁵⁾은 연속 절편에 의한 미세전이의 탐지가 환자의 생존율과 무병 생존율에 영향을 준다고 하였으며, 면역조직화학 염색으로 찾아낸 미세전이는 Invasive lobular carcinoma group에서는 예후에 영향을 주지 않고, Invasive ductal carcinoma group에서 재발율에만 영향을 준다고 하였다. Hainsworth 등¹⁶⁾은 액와 림프절 미세전이가 환자의 재발율과 관련이 있다고 하고 미세전이의 전이결절 수가 2개 이상일 때 생존율과 무병 생존율에 영향을 준다고 하였다. Tsuchiya 등¹⁷⁾은 액와 림프절 미세전이가 환자의 예후에 영향을 주지 않았다고 하며, 그 이유는 액와 림프절 음성인 유방암 환자에서 10년 재발율이 서구에서는 30%²³⁾로 이에 비하여 일본에서는 약 10%²⁴⁾로 낮게 보고되고, 10년 생존율이 일본에서는 83%로 서구에서의 64% 보다 높게 보고 되었는데²⁵⁾, 이러한 일본의 유방암과 서구의 유방암과의 생물학적 특성의 차이 때문이라고 하였다. McGuckin 등¹⁸⁾은 연속 절편과 면역조직화학 염색을 동시에 시행하여 미세전이를 찾아내었고 이것이 환자의 생존율과 무병생존율에 영향을 주며 미세전이의 크기, 원발종양의 크기와 조직학적 등급도 예후인자로서 의미를 지닌다고 하였다. 본 연구에서는 액와 림프절 음성인 유방암 환자에서 미세전이가 환자의 예후에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났고, 국소 재발율의 차이를 보여주었다(Table 6). 이와같이 여러 연구에서 액와 림프절의 미세전이는 환자의 생존율과 무병 생존율에 대한 예후에 다양하게 영향을 미치고 있는 것으로 보고되었다. 하지만 대부분의 연구에서 재발율에는 많은 영향을 끼치고 있는 것 같다.

이러한 다양한 결과로 인하여 미세전이를 독립적인 예후인자로 보기에는 미흡한 점이 많다. 먼저 미세전이를 탐지 하는 방법에 있어서 적정한 표준화가 이루어져야 할 것이다. 즉, 림프절을 연속 절편과 면역조직화학 염색 방법을 동시에 이용하여 검색하는 것을 보편화(routine)하여 가장 높은 탐지율을 나타내도록 하며, 우선 연속 절편을 하는 방법에 있어서

는 하나의 림프절마다 얼마의 간격 혹은 어느 위치에 그리고 몇 개의 절편을 만드는 것이 적정한가^{2,11,12)}, 또한 면역조직화학 염색 방법에 있어서는 어떤 항체를 쓸 것이나 그리고 몇 가지의 항체를 섞어서 쓸 것이나^{13,19,20)}에 대한 표준화가 이루어져야 하겠다. 또한 유방암은 비교적 예후가 좋기 때문에 10년 이상의 장기간의 추적 관찰이 필요하다. 뿐만 아니라 미세전이의 크기, 미세전이 된 결절의 수 그리고, 다른 예후인자들 즉, 원발 종양의 크기, 조직학적 등급, 나이, 에스트로겐 수용체(estrogen receptor), 암 유전자(oncogenes), 종양주변 림프관 침윤(peritumoral lymphatic vessel invasion) 등과의 관계, 그리고 최근 들어 RT-PCR법을 이용하여 림프절 뿐만 아니라 말초혈액, 골수에서도 미세전이가 발견되고 있는데, 서로 예후에 어떤 영향을 줄 것인가에 대한 연구가 되어야 할 것이다.

결 론

액와 림프절 음성인 유방암 환자에서 면역조직화학적 염색법에 의한 입파절 미세전이의 발견이 5년 생존율, 5년 무병 생존율의 차이를 보여주지 않아 의미 있는 예후인자로 볼 수 없었지만, 국소 재발과는 유의한 상관관계가 의미가 있었다. 림프절을 연속 절편하고 면역조직화학 염색 방법을 동시에 이용하는 것을 보편화(routine)하고, 여기에 대한 표준화가 이루어져야 하겠다.

액와 림프절의 미세전이는 유방암의 새로운 예후인자로서 독립적으로 보다는 다른 예후인자들과 함께 사용된다면 유방암의 예후판정과 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자에서 선택적으로 보조요법 시행여부를 결정하는데 도움을 줄 것이다.

참 고 문 헌

- Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, Weathers E, et al: Axillary micro- and macrometastasis in breast cancer. Ann Surg 194:585, 1981
- International (Ludwig) breast cancer study group. Prognostic importance of occult axillary lymph node

- micrometastasis from breast cancers. *Lancet* 335: 1565, 1990
- 3) Hugos AG, Hutter RVP, Berg JW: Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 173:44, 1971
 - 4) Wilkinson EJ, Hause LL, Hoffman RG: Occult axillary lymph node metastases in invasive breast carcinoma: characteristics of primary tumor significance of the metastases. *Pathol Ann* 17:67, 1982
 - 5) Fisher B, SlackN, Katrych D, Wolmark N: Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a co-operative clinical trial evaluation surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 140:528, 1975
 - 6) Nissen-Meyer R, Host H, Kjellgren K, Mansson B, et al: Surgical adjuvant chemotherapy: results with one short course with cyclophosphamide after mastectomy for breast cancer. *Cancer* 41:2088, 1978
 - 7) The Ludwig breast cancer study group. Prolonged disease-free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 320:491, 1989
 - 8) NIH consensus conference. Early-stage breast cancer. *JAMA* 265:391, 1991
 - 9) Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, Weathers E, et al: Predictors of recurrence in stage I (T1N0Mo) breast carcinoma. *Ann Surg* 193:15, 1981
 - 10) Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, et al: Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 45:2917, 1980
 - 11) Pickren JW: Significance of occult metastases: a study of breast cancer. *Cancer* 14:1266, 1961
 - 12) Fisher ER, Awamidoss S, Lee CH, Rockette H, et al: Detection and significance of occult axillary node metastasis in patients with invasive breast cancer. *Cancer* 42:2025, 1978
 - 13) Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, et al: Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of breast: detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer* 55:303, 1987
 - 14) Chen ZL, Wen DR, Coulson WF, Giuliano AE, et al: Occult metastasis in the axillary lymph nodes of patients with breast cancer node negative by clinical and histologic examination and conventional histology. *Dis Markers* 9:239, 1991
 - 15) de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M: Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 66:523, 1992
 - 16) Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stillwell RG, Machet D, et al: Detection and significance of occult metastases in node-negative breast cancer. *Br J Cancer* 80:459, 1993
 - 17) Tsuchiya A, Sugano K, Kimijima I, Abe R: Immunohistochemical evaluation of lymph node micrometastasis from breast cancer. *Acta Oncologica* 35:425, 1996
 - 18) McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, et al: Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer* 73:88, 1996
 - 19) Wells CA, Heryet A, Brochier J, Gatter KC, Mason DY: The immunohistochemical detection of axillary micrometastases in breast cancer. *Br J Cancer* 50:193, 1984
 - 20) Sedmark DD, Meineke TA, Knechtges DS: Detection of metastatic breast carcinoma with monoclonal antibodies to cytokeratins. *Arch Pathol Lab Med* 113:786, 1989
 - 21) Datta YH, Adams PT, Drobyski WR, Ethier SP, et al: Sensitive detection of occult breast cancer by the reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *J Clin Oncol* 12:475, 1994
 - 22) Schoenfeld A, Kruger KH, Gomm J, Sinnett HD, et al: The detection of micrometastases in the peripheral blood and bone marrow of patients with breast cancer using immunohistochemistry and reverse-transcriptase polymerase chain reaction for keratin 19. *Eur J Cancer* 33:854, 1997
 - 23) McGuire WL, Abeloff MD, Fisher B, Glick JH, et al: Adjuvant therapy in node-negative breast cancer.

- Breast Cancer Res Treat. 13:97, 1989
- 24) Koyama H, Asaishi K, Yoshimoto K, et al;
Recurrence of node negative breast cancer. Jpn J
Breast Cancer. 4:69, 1987 (in Japanese with English
abstract)