

ORIGINAL ARTICLE

감시림프절이 양성인 유방암 환자에서 액와부
비감시림프절 전이의 예측 인자김양희 · 김민석¹ · 백남선 · 문난모 · 노우철원자력의학원 외과, ¹병리과

Predictors of Non-sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer

Yang Hee Kim, Min Suk Kim¹, Nam Sun Paik, Nan Mo Moon, Woo Chul NohDepartments of Surgery, and ¹Pathology, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Sentinel lymph node (SLN) biopsy has been shown to be accurate in axillary node staging in early breast cancer. If any SLN is positive, the standard care remains completion axillary node dissection (ALND). However over 50% of the patients with metastatic SLNs do not show other non-SLN metastasis. The purpose of this study was to identify predictors of non-SLN tumor involvement in patients with metastatic SLNs.

Methods: We reviewed 387 breast cancer patients in whom an SLN biopsy was successfully performed using a subareolar injection of ^{99m}Tc-Tin colloid.

Results: Among the reviewed patients, 83 patients showed positive SLNs, and subsequently underwent ALND. In 47 of 83 patients (56.6%), SLNs were the only metastatic nodes. The following factors were assessed for predictors of non-SLN metastasis: age of the patient, size, grade, histologic type, multicentricity of the primary tumor, number of SLNs removed, number of positive SLNs, number of negative SLNs, size of the SLN metastasis, percentage of SLNs replaced by metastasis, and extracapsular extension (ECE).

By multi-variate analysis, the size of SLN metastasis (<2 mm), absence of ECE, and the percent replacement ($\leq 10\%$) were negative predictors of non-SLN metastasis. Among 18 cases in which micrometastasis were found in the SLNs, additional metastasis in non-SLN has been found in 3 cases. This result suggests that micro-metastasis in a SLN is not a sufficient condition for not performing ALND. However, in 9 cases, in which all of three factors (micrometastasis, absence of ECE, no more than 10% replacement of SLNs by tumor cells) were present, additional metastasis had not been found in the non-SLNs.

Conclusion: Although further study is needed to verify the result, it would seem that the presence of all three factors (micrometastasis, absence of ECE, no more than 10% replacement of SLNs by tumor cells) in combination might be sufficient to safely omit ALND. (*J Breast Cancer 2007;10:95-100*)

Key Words : Breast, Carcinoma, Sentinel lymph node, Metastasis, Predictor
중심단어 : 유방, 암, 감시림프절, 전이, 예측인자

서 론

유방암에서 액와림프절 상태는 환자의 치료방법과 예후 결정

책임저자 : 노우철

139-706 서울시 노원구 공릉2동 215-4, 원자력의학원 외과

Tel: 02-970-1221, Fax: 02-978-2005

E-mail : nohwoo@kccch.re.kr

접수일 : 2007년 1월 25일 게재승인일 : 2007년 3월 10일

*본 논문의 요지는 2005년 추계외과학회 구연 발표되었음.

에 매우 중요한 요소이다. (1) 최근까지는 액와림프절 상태를 평가하기 위하여 액와림프절 광청술이 표준 술기로서 시행돼왔지만, 만성 통증, 상지 부종, 견관절과 상완의 운동 제한, 재원 일수의 증가 등 수술 후 합병증을 유발한다는 단점이 있다. (2-4) 근래에 들어서 조기 유방암이 증가하고 유방 보존수술의 도입 등 환자의 삶의 질에 관한 관심이 높아지면서 액와림프절 광청술을 줄이고자 하는 노력으로 감시림프절 생검술이 보급되기 시작했다. 유방암에서 감시림프절 생검술은 종양의 액와림프절 상태를 평가하는

비교적 정확한 방법으로서 위음성률이 약 5% 정도로 보고되고 있고, (5) 현재는 점차 표준 술식의 하나로 인정되고 있다. 아직까지는 감시림프절에 전이가 확인된 경우 액와림프절 광청술을 시행하는 것이 원칙이지만 이 중 약 50% 이상의 환자에서 감시림프절 외에 다른 림프절에는 전이가 없는 것으로 보고되고 있다. (6) 따라서 액와부 비감시림프절의 상태를 정확히 예측할 수 있는 인자들이 있다면 불필요한 액와림프절광청술의 빈도를 더욱 줄여 이에 따른 합병증을 감소시킬 수 있을 것이다. 이에 저자들은 감시림프절이 양성인 환자에서 비감시림프절의 전이 유무를 예측할 수 있는 인자가 있는지 알아보려고 하였다.

방 법

1. 연구 대상

2003년 6월부터 2006년 5월까지 원자력병원 외과에서 유방암으로 수술을 받은 환자 중 임상적으로 액와림프절 전이가 없어 감시림프절 생검술을 받은 환자는 387명이었다. 그 중 감시림프절 생검 시 동결절편에서 감시림프절에 종양의 전이가 확인되어 액와림프절 광청술을 시행한 83명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 감시림프절 생검의 시기

방사선 동위원소 화합물은 ^{99m}Tc-Tin colloid를 사용하였으며 수술 당일 또는 수술 전일 오후에 2-2.5 mCi를 환측 유방의 윗쪽 외상방쪽에 피내 주입 후 전후방, 측방 림프조영술을 시행하여 감시림프절 출현을 확인하였다. 수술 중 감마 탐침자를 이용하여 감시림프절을 찾아낸 뒤 동결절편을 시행하여 감시림프절이 양성인 환자에서 표준 액와림프절 광청술을 시행하였다. 수술 중 찾아낸 감시림프절은 동결절편검사 시 3 mm 두께로 연속 다절편(multiple section)을 만들어 박절하였으며, Hematoxylin-Eosin (H&E) 염색으로 전이 여부를 확인하였다.

3. 결과 분석

대상군을 액와부 비감시림프절이 양성인 군과 액와부 비감시림프절이 음성인 군으로 나누어 두 군 간에 연령, 종양의 크기, 등급, 절제된 감시림프절의 수 및 양성인 감시림프절의 수, 음성인 감시림프절의 유무, 감시림프절에 전이된 종양의 크기, 감시림프절 주변으로의 피막의 침습 유무, 감시림프절에 종양이 차지하는 면적 비율(%) 등 임상 병리학적 특징에 차이가 있는지를 조사하였다. 종양이 차지하는 면적비율은 미세한 눈금의 투명한 모눈종이를 이용하여 감시림프절의 면적(가)을 측정한 후, 전이된 종양의 면적(나)을 측정하여 가와 나 의 비를 백분율로 구하였다. 통계는 Chi-square test를 이용하여 유의 수준을 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 환자의 임상병리학적 특징

환자의 평균 연령은 46세(26-77세)였으며, 시행된 수술은 변형 근치 절제술이 44예, 유방 보존술이 39예로 나타났다. 조직학적 분류로는 침윤성 관암 환자가 79예(95.2%)로 가장 많았고, 침윤성 소엽암종이 3예(3.6%), 침윤성 체모양암종(invasive cribriform carcinoma) 1예(1.2%)였다. 수술 후 조직학적 병기 중 T 병기는 T1이 39예(47.0%), T2가 43예(51.8%), T3가 1예(1.2%)

Table 1. Clinicopathological characteristics of patients who underwent axillary clearance and predictors of non-sentinel node metastasis

| Variables | No. of cases (%) | Positive NSLNs (%) | p-value |
|-------------------------------|------------------|--------------------|---------|
| Age | | | 0.096 |
| <50 | 59 (71) | 29 (49) | |
| ≥50 | 24 (29) | 7 (29) | |
| Tumor size | | | 0.257 |
| T1 | 39 (47) | 14 (36) | |
| T2 | 43 (52) | 21 (49) | |
| T3 | 1 (1) | 1 (100) | |
| Tumor grade | | | 0.856 |
| Grade 1 | 17 (21) | 8 (47) | |
| Grade 2 | 42 (51) | 19 (45) | |
| Grade 3 | 23 (28) | 9 (39) | |
| No. SLNs removed | | | 0.970 |
| Single | 39 (47) | 17 (44) | |
| Multiple | 44 (53) | 19 (43) | |
| No. of positive SLNs | | | 0.071 |
| Single | 57 (69) | 20 (35) | |
| Multiple | 26 (31) | 16 (62) | |
| No. of negative SLNs | | | 0.552 |
| None | 50 (60) | 23 (46) | |
| Any | 33 (40) | 13 (39) | |
| Pathologic finding | | | 0.064 |
| Invasive ductal | 79 (95) | 32 (41) | |
| Invasive lobular | 3 (4) | 3 (100) | |
| Invasive cribriform | 1 (1) | 1 (100) | |
| Size of SLN metastasis | | | 0.008 |
| <2 mm | 18 (22) | 3 (17) | |
| 2-10 mm | 56 (67) | 26 (46) | |
| >10 mm | 9 (11) | 7 (78) | |
| % replacement of SLN by tumor | | | 0.001 |
| ≤10 | 11 (13) | 0 (0) | |
| >10-50 | 30 (36) | 10 (32) | |
| >50-100 | 42 (51) | 26 (62) | |
| ECE around the SLN | | | 0.000 |
| Present | 44 (53) | 27 (61) | |
| Absent | 39 (47) | 9 (23) | |
| Multifocality | | | 0.875 |
| Present | 5 (6) | 2 (40) | |
| Absent | 78 (94) | 34 (44) | |

SLN=sentinel lymph node; NSLN=non sentinel lymph node; ECE=extracapsular extension.

였다. 총 83예의 환자 중 감시림프절에만 종양의 전이가 있고 액와림프절에는 종양의 전이가 없었던 환자는 47예(56.6%)였고, 한 환자당 절제된 감시림프절의 수는 평균 2.2개(1-9개)였다.

2. 액와부 비감시림프절 전이의 예측인자

환자의 연령($p=0.096$), 종양의 크기($p=0.257$), 조직학적 등급($p=0.856$), 조직형($p=0.064$), 다중심성($p=0.875$), 절제된 감시림프절의 수($p=0.970$), 양성인 감시림프절의 수($p=0.071$), 음성인 감시림프절의 유무($p=0.552$) 등의 인자에서는 액와부 비감시림프절이 양성인 군과 액와부 비감시림프절이 음성인 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나 감시림프절에 전이된 종양의 크기($p=0.008$), 감시림프절 주변으로의 피막외 침습 유무($p=0.000$), 감시림프절에 종양이 차지하는 면적비율($p=0.001$)을 비교한 결과 두 군 간에 유의한 차이를 보였다(Table 1).

3. 감시림프절의 미세전이

총 83예의 환자 중 18예에서 감시림프절 전이의 크기가 0.2-2 mm인 미세전이를 보였다. 이 중 15예에서는 비감시림프절 전이가 없었으며(Fig 1), 3예에서는 비감시림프절의 전이가 확인되었다. 특히 이 중 1예에서는 감시림프절의 전이는 미세전이였으나 비감시림프절에 2 mm 이상의 거대전이가 확인되었다(Fig 2). 이는 감시림프절에 미세전이가 있는 경우 액와림프절 광청술을 생략할 수 없음을 시사하는 소견으로 보인다. 그러나 감시림프절에 전이된 종양의 크기가 2 mm 이하이며 피막외 침습이 없고 감시림프절에 종양이 차지하는 면적비율이 10% 이하인 9예의 환자

모두는 비감시림프절에 종양의 전이가 없었다(Table 2).

고 찰

감시림프절 생검은 비교적 덜 침습적이면서도 정확도가 높고 위음성률이 낮아 유방암의 액와부림프절 병기를 결정할 수 있는 표준술식으로 인정받고 있다.(7, 8) 저자들도 ^{99m}Tc-Tin colloid

Table 2. Patients with micrometastasis in SLNs

| Cases | Size of SLN metastasis (mm) | ECE around the SLN | % replacement of SLN by tumor | Metastasis to NSLNs |
|-------|-----------------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------|
| 1 | 0.4 | absent | 3 | negative |
| 2 | 0.7 | absent | 5.8 | negative |
| 3 | 0.4 | absent | 2.7 | negative |
| 4 | 1.2 | absent | 17.1 | negative |
| 5 | 1.1 | absent | 7.9 | negative |
| 6 | 0.8 | present | 10.1 | negative |
| 7 | 1.2 | present | 9.6 | negative |
| 8 | 0.8 | absent | 6 | negative |
| 9 | 1.9 | absent | 39.6 | negative |
| 10 | 1.1 | absent | 39.7 | positive |
| 11 | 0.8 | present | 15.4 | positive |
| 12 | 1.2 | absent | 20.7 | positive |
| 13 | 0.8 | absent | 10 | negative |
| 14 | 1 | absent | 20 | negative |
| 15 | 0.6 | absent | 20 | negative |
| 16 | 0.5 | absent | 10 | negative |
| 17 | 0.4 | absent | 7.2 | negative |
| 18 | 1.2 | absent | 10 | negative |

SLN=sentinel lymph node; NSLN=non sentinel lymph node; ECE=extracapsular extension.

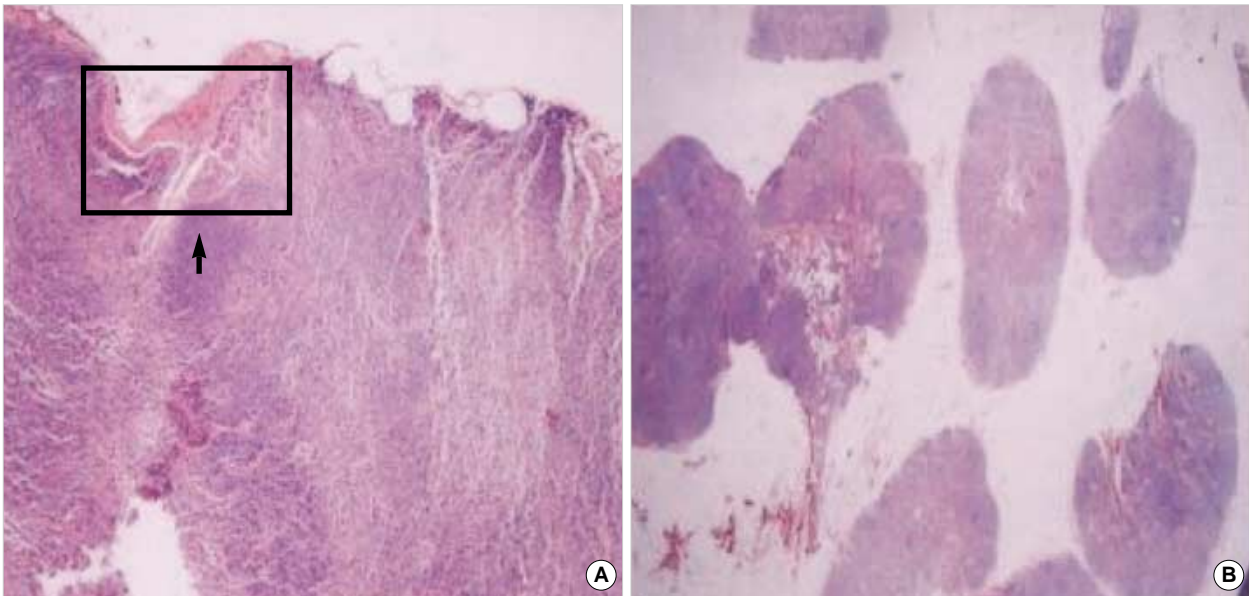


Fig 1. Micrometastasis in SLNs without metastasis in NSLNs. (A) Micrometastasis with less than 10% replacement, without ECE was observed in SLNs (arrow, H&E stain, × 40), (B) No metastasis was found axillary NSLNs (H&E stain, × 10).

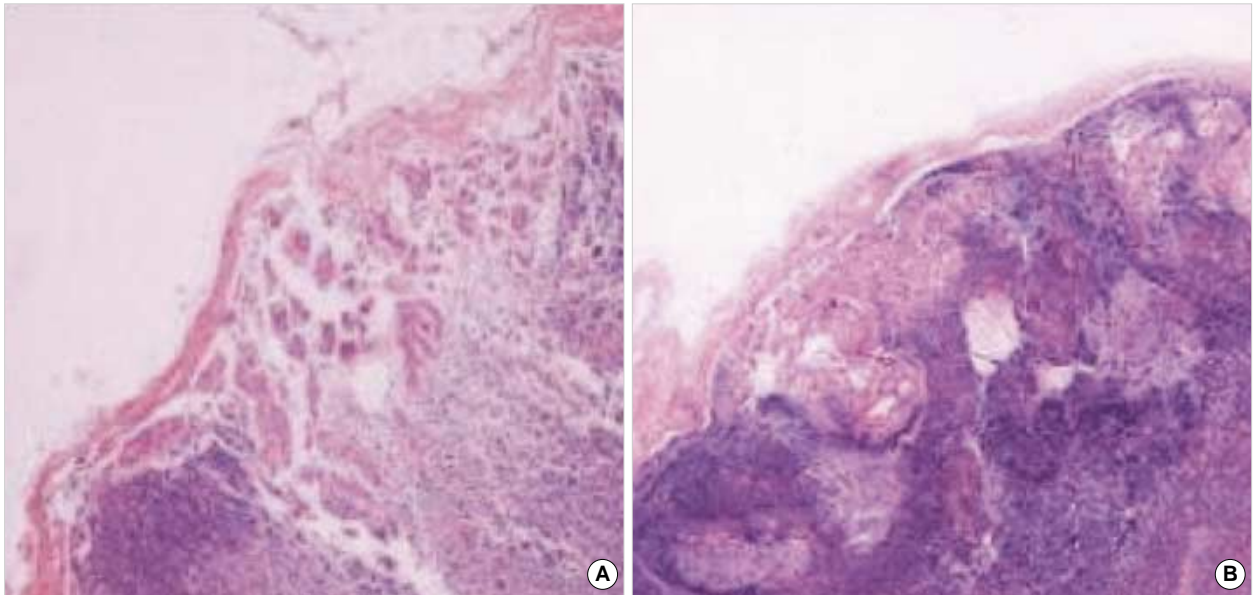


Fig 2. Micrometastasis in SLN with metastasis in NSLN. (A) Micrometastasis with ECE was observed in SLN (H&E stain, $\times 100$). (B) Macrometastasis larger than 2 mm was found in one of NSLNs of the same patient (H&E stain, $\times 40$).

의 유륜하 주사법을 이용한 감시림프절 생검술이 액와림프절의 상태를 평가하는 매우 정확한 방법임을 보고한 바 있다.(9) 따라서 대다수의 병원에서 감시림프절에 종양의 전이가 없는 환자의 경우 액와림프절 광청술을 생략하고 있으며(10) 감시림프절에 종양의 전이가 있는 경우에는 액와림프절 광청술을 시행하고 있다.

그러나 감시림프절 양성인 환자 중 실제 액와림프절에는 전이가 없고 감시림프절에만 종양의 전이가 국한된 환자가 약 50% 내외로 보고되고 있고, 저자들이 이미 보고한 연구(9)에서도 61.5%의 유사한 결과를 보였다. 또한 본 연구에서도 56.6%의 환자에서 감시림프절에만 종양의 전이가 있는 것으로 조사되었다. 따라서 이러한 환자의 경우 액와림프절 광청술을 생략해보고자 하는 시도의 일환으로 최근에는 감시림프절에만 전이가 있는 환자들의 임상병리학적 특성에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 액와부 비감시림프절 전이를 예측할 수 있는 인자에 관한 연구들을 보면 많은 문헌에서 감시림프절에 전이된 종양의 크기와 감시림프절 주변으로의 피막의 침습 유무를 예측인자로 제시하고 있다.(11-16) Lee 등(11)은 감시림프절에 전이된 종양의 크기를 예측인자로 제시하고 있고 그 외 Chu 등(13) 또한 동일한 의견을 제시하고 있다. Chansri 등(14)은 감시림프절 주변으로 피막의 침습을 비감시림프절로의 종양전이의 예측인자로 보고하였으며 Joseph 등(15) 또한 피막의 침습을 예측인자로 보고한 바 있다. 본 연구에서도 감시림프절에 전이된 종양의 크기, 감시림프절 주변으로의 피막의 침습 유무가 통계적으로 유의하게 나와 상기 문헌과 유사한 결과를 보였다. 또한 비감시림프절로의 전이의 예측인자로 종종 보고되는

인자는 일차 종양의 림프관 침습으로, Travagli 등(17)은 림프관 침습을, Saidi 등(18)은 림프혈관계 침습을 예측인자로 보고하였다. 그 외 Wong 등(19)과 Rahusen 등(20)는 양성인 감시림프절의 수를 비감시림프절로의 종양 전이 예측인자로 보고하고 있는데 본 연구에서는 양성인 감시림프절의 수는 통계학적으로 의미가 없었다. 본 연구에서 예측인자로 조사된 또 하나의 인자는 감시림프절에 종양이 차지하는 면적비율로 Goyal 등(21)의 연구에서도 역시 같은 보고를 하고 있는데 면적 비율이 넓을수록 비감시림프절에 종양의 전이가 많았다.

감시림프절 전이의 크기가 2 mm 이하의 미세전이인 경우 추가로 액와림프절광청술을 해야하는지에 대하여는 아직도 논란이 있다. 감시림프절에 미세전이만 있는 경우 비감시림프절 전이의 빈도가 매우 낮고, 추가로 액와림프절광청술을 시행한 군과 시행하지 않은 군을 장기간 추적조사하여 비교한 연구가 아직 없기 때문이다. 유방암으로 감시림프절 절제술을 받은 227명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행한 Liang 등(22)에 의하면 총 15예에서 감시림프절에 미세전이가 있었고 그 중 액와림프절 광청술을 시행받은 11예 모두에서 액와부 비감시림프절에 전이가 없어, 감시림프절에 미세전이가 있는 경우에는 액와림프절 광청술이 불필요하다고 보고하였다. Gipponi 등(23)은 감시림프절에 미세전이만 있는 환자에서도 일차 종양의 크기가 크고 림프혈관계 침습이 있는 경우 비감시림프절 전이가 있을 수 있음을 보고 하였다. 본 연구에서는 미세전이가 있었던 18예 중 15예에서 액와부 비감시림프절에 종양의 전이가 없었지만, 나머지 3예에서는 비감시림프절에 종양

의 전이가 있는 것으로 나타났다. 이는 미세전이가 비감시림프절 전이의 음성 예측인자이기는 하지만 감시림프절의 전이가 미세전이인 경우에도 비감시림프절에 종양의 전이가 있을 수 있음을 보여주고 있다. 특히 이 중 1예에서는 비감시림프절의 전이의 크기가 2 mm 이상인 거대전이로 확인되었으며, 이는 감시림프절에 미세전이만 있는 경우에도 액와 림프관청술이 필요함을 시사하는 소견으로 판단된다.

본 연구의 결과에 의하면 비감시림프절 전이의 예측인자는 감시림프절에 전이된 종양의 크기, 피막의 침습 유무, 감시림프절에 종양이 차지하는 면적비율 3가지였다. 흥미로운 것은 위의 3가지 조건을 모두 만족시킨 9예에서는 비감시림프절로의 전이가 없었다는 점이었다. 따라서 감시림프절에 전이가 있는 경우에도 위의 3가지 조건 즉, 종양의 크기가 2 mm 이하인 미세전이이며 피막의 침습 소견이 없고 종양이 차지하는 면적이 림프절의 10% 이하인 경우에는 액와림프절 광청술을 생략할 수 있을 것으로 판단된다.

결 론

본 연구에 의하면 감시림프절에만 종양의 전이가 있고 액와부 비감시림프절에는 종양의 전이가 없었던 환자는 56.6%였다. 감시림프절이 양성인 유방암 환자에서 다른 비감시림프절 전이를 예측할 수 있는 인자는 감시림프절에 전이된 종양의 크기, 피막의 침습 유무, 감시림프절에 종양이 차지하는 면적비율로 나타났다. 특히 감시림프절에 2 mm 이하의 미세 전이가 있으면서 피막의 침습이 없고 감시림프절에 종양이 차지하는 면적비율이 10% 이하였던 9예 모두에서 액와부 비감시림프절로의 종양의 전이가 없었다. 따라서 이러한 환자의 경우에는 액와림프관청술의 생략이 가능할 것으로 사료되며 이를 확인하기 위해서는 보다 많은 증례에 대한 분석이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993;71:2507-14.
2. Roses DF, Brooks AD, Harris MN, Shapiro RL, Mitnick J. Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1999;230:194-201.
3. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:143-9.

4. Velanovich V, Szymanski W. Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am J Surg* 1999;177:184-7.
5. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunicardi FC. Metaanalysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999;84:138-42.
6. Morrow M. Is axillary dissection necessary after positive sentinel node biopsy? Yes!. *Ann Surg Oncol* 2001;8:S74-6.
7. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer- a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
8. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;189:183-94.
9. Kim KS, Kim YH, Paik NS, Kim MS, Choi CW, Moon NM, et al. Utility of breast sentinel lymph node biopsy using the day-before or the same-day subareolar injection of ^{99m}Tc-Tin colloid. *J Breast Cancer* 2006;9:121-6.
10. Lee HD, Choi JW, Kim DY, Park BW, Lee IK, Song HJ, et al. Clinical experience for sentinel lymphadenectomy alone in early breast cancer. *J Korean Breast Cancer Soc* 2003;6:263-70.
11. Lee IK, Lee SA, Jeong J, Park BW, Jung WH, Hong SW, et al. Predicting the status of the nonsentinel lymph nodes in early breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *J Korean Breast Cancer Soc* 2004;7:268-74.
12. van Iterson V, Leidenius M, Krogerus L, von Smitten K. Predictive factors for the status of non-sentinel nodes in breast cancer patients with tumor positive sentinel nodes. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:39-45.
13. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229:536-41.
14. Changsri C, Prakash S, Sandweiss L, Bose S. Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery. *Breast J* 2004;10:392-7.
15. Joseph KA, El-Tamer M, Komenaka I, Troxel A, Ditkoff BA, Schnabel F. Predictors of nonsentinel node metastasis in patients with breast cancer after sentinel node metastasis. *Arch Surg* 2004;139:648-51.
16. Stützenberg KB, Meyer AA, Stern SL, Cance WG, Calvo BF, Klauber-DeMore N, et al. Extracapsular extension of the sentinel lymph node metastasis: a predictor of nonsentinel node tumor burden. *Ann Surg* 2003;237:607-13.
17. Travaglini JP, Atallah D, Mathieu MC, Rochard F, Camatte S, Lumbroso J,

- et al. Sentinel lymphadenectomy without systematic axillary dissection in breast cancer patients: predictors of non-sentinel lymph node metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:403-6.
18. Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg* 2004;70:101-5.
19. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Woo C, et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg* 2001;136:563-8.
20. Rahusen FD, Torrenga H, van Diest PJ, Pijpers R, van der Wall E, Licht J, et al. Predictive factors for metastatic involvement of non-sentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001;136:1059-63.
21. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:1731-7.
22. Liang WC, Sickle-Santanello BJ, Nims TA. Is a completion axillary dissection indicated for micrometastases in the sentinel lymph node? *Am J Surg* 2001;182:365-8.
23. Gipponi M, Canavese G, Lionetto R, Catturich A, Vecchio C, Sapino A, et al. The role of axillary lymph node dissection in breast cancer patients with sentinel lymph node micrometastases. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:143-7.