

제1기 비소세포폐암 환자에서 임파절 미세전이와 예후와의 상관관계

최 필 조* · 노 미 숙** · 이 재 익*

Clinical Significance of Lymph Node Micrometastasis in Patients with Stage I Non-Small Cell Lung Cancer

Phil Jo Choi, M.D.*, Mee Sook Roh, M.D.**, Jae Ik Lee, M.D.*

Background: The prognostic significance of lymph node micrometastasis in non-small cell lung cancer remains controversial. We therefore investigated the clinicopathologic factors related to lymph node micrometastasis and evaluated the clinical relevance of micrometastasis with regard to recurrence. **Material and Method:** Five hundred six lymph nodes were obtained from 41 patients with stage I non-small cell lung cancer who underwent curative resection between 1994 and 1998. Immunohistochemical staining using anti-cytokeratin Ab was used to detect micrometastasis in these lymph nodes. **Result:** Micrometastatic tumor cells were identified in pN0 lymph nodes in 14 (34.1%) of 41 patients. The presence of lymph node micrometastasis was not related to any clinicopathologic factor ($p > 0.05$). The recurrence rate was higher in patients with micrometastasis (57.1%) than in those without (37.0%), but the difference was not significant ($p = 0.22$). Patients with micrometastasis had a lower 5-year recurrence-free survival rate (48.2%) than those without micrometastasis (64.1%), with a borderline significance ($p = 0.11$). The 5-year recurrence-free survival rate (25.0%) in the patients with 2 or more micrometastatic lymph nodes was significantly lower than that in the patients with no or single micrometastasis ($p = 0.02$). In multivariate analysis, multiple lymph node micrometastasis was a significant independent predictor of recurrence ($p = 0.028$, Risk ratio=3.568). **Conclusion:** Immunohistochemical anti-cytokeratin staining was a rapid, sensitive, and easy way of detecting lymph node micrometastasis. The presence of lymph node micrometastasis was not significantly associated with the recurrence, but had a tendency toward a poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer. Especially, the presence of multiple micrometastatic lymph nodes was a significant and independent predictor of recurrence.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2003;36:348-355)

Key words: 1. Carcinoma, non-small cell, lung
2. Lung neoplasm
3. Metastasis
4. Lymph node

*동아대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

**동아대학교 의과대학 병리학교실

Department of Pathology, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

†이 논문은 2001학년도 동아대학교 학술연구비 지원에 의하여 연구되었음(This paper was supported by the Dong-A University Research Fund, in 2001).

‡이 논문은 2002년도 제34차 대한흉부외과 추계학회에서 구연되었음.

논문접수일: 2002년 12월 27일, 심사통과일: 2003년 2월 10일

책임저자 최필조 (602-714) 부산시 서구 동대신동 3가 1번지, 동아대학교 의과대학 흉부외과학교실

(Tel) 051-240-5195, (Fax) 051-247-8753, E-mail: pjchoi@donga.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

폐암은 많은 나라에서 가장 흔한 암 사망 원인으로 알려져 있으며, 국내에서도 그 빈도가 급격히 증가하고 있다. 이러한 폐암의 치료성적을 극대화하기 위해 많은 연구가 이루어지고 있으나 아직까지는 만족스러운 결과를 얻지 못하고 있다.

원발성 폐암 환자에 있어서 임파절 전이 여부는 생존에 영향을 미치는 가장 중요한 예후인자 중 하나로 알려져 있다¹⁾. 그러나 임파절에 전이 병소가 없는 제1기 비소세포폐암의 경우에도, 근치적 절제술 후 5년 생존율이 67%에 불과하다²⁾. 이것은 기존의 hematoxylin-eosin (이하 H-E) 염색을 이용하는 세포 병리 검사법으로는 발견되지 않는 미세전이성 암세포(micrometastatic tumor cell)들이 수술 당시에 이미 국소 임파절이나 다른 장기에 퍼져 있을 가능성을 시사한다.

최근 많은 연구자들이 다양한 고형 악성종양에서 cytokeratin에 대한 항체를 이용한 면역조직화학 염색법을 통해서, 기존의 H-E 염색으로는 발견되지 않는 임파절의 미세전이 여부를 조사하여 예후와의 상관 관계에 대해 보고하고 있다^{3,5)}. Cytokeratin은 상피성 세포의 필수적인 구성 성분으로서 상피성 기원 세포의 확인을 위한 표식자로 매우 유용하게 사용되고 있으며, cytokeratin에 대한 항체를 이용한 면역조직화학염색법은 임파절의 미세전이를 파악하는 데 있어 감수성과 특이성이 우수한 것으로 알려져 있어 분자생물학적 분석법에 비해 용이하게 임상에서 이용되고 있다^{3,4)}.

일반적으로 임파절 미세전이는 비소세포폐암의 재발에 나쁜 영향을 미치는 것으로 알려져 있으나 아직 논란이 있다. 임파절 미세전이의 존재가 독립적인 예후인자로 판명된다면 이에 따라 예후를 예측하고 술 후 보조요법 적용 범위의 확장 여부를 결정할 수 있을 것이다. 이에 저자들은 술후 제1병기로 진단된 비소세포폐암 환자를 대상으로 면역조직화학염색을 통해 임파절의 미세전이 여부를 조사하고, 미세전이와 예후와의 상관 관계를 규명하고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1) 연구대상

1994년 3월부터 1998년 9월까지 원발성 폐암으로 진단되어 동아대학교병원 흉부외과에서 종격동 및 폐문부 임

파절 절제술과 함께 근치적 폐절제술이 시행된 환자 중 술 후 병리조직 검사상 제1병기 비소세포폐암으로 확진되었고, 파라핀 포매피의 보존상태가 양호하며, 술 전, 술 후 화학요법 또는 방사선요법이 시행된 환자와 추적 조사에서 소실된 환자를 제외한 41명의 환자를 대상으로 하였다.

2) 연구방법

(1) 면역조직화학 염색 및 판독: 대상 환자 41명으로부터 수술 시 절제된 후 보관된 506개의 임파절 파라핀 포매 조직을 4 μ m 두께로 잘라 xylene에서 파라핀을 제거하고 일련의 알코올을 이용한 흡수 과정을 거친 후, 종양조직 내 항원 단백을 회복하기 위하여 전처리 과정으로 표본을 펩신(pepsin)용액에 담근 후 인산완충용액(phosphate-buffered solution)으로 세척하였다. 다음 내인성 과산화효소(endogenous peroxidase)의 활성을 억제하기 위하여 3% H₂O₂에 10분간 배양시켰으며, 비특이적 항체 결합을 최소화하기 위해 표본을 비면역혈청(non-immune serum)에 실온에서 20분간 반응시킨 후 PBS 완충액으로 20분간 세척하였다. 일차 항체인 monoclonal anti-human cytokeratin (1 : 50, Dako, CA, USA)에 실온에서 한 시간 반응시킨 후 PBS 완충액으로 10분간 세척하였다. 표본을 다시 이차 항체인 biotinylated polyvalent antibody (Histostain-plus kit, Zymed, CA, USA)와 10분간 반응시킨 다음 PBS 완충액으로 세척한 후 HRP-streptavidine으로 10분간 반응시켰다. 그 후 표본을 PBS 완충액으로 세척하고 aminoethyl carbazole (AEC) 발색시약으로 10분간 염색한 후 물로 세척하고 hematoxylin으로 3분간 대조 염색을 한 후 물로 씻고 crystal mount로 봉입한 후 현미경으로 검경하였다. 광학현미경으로 임파절 내에 세포질이 적갈색으로 염색되는 세포가 나타나면 고배율에서 종양 세포인지를 다시 확인하여 양성 임파절의 개수를 결정하였다(Fig. 1).

기존의 세포 병리 조직 염색에 의해 암세포가 발견되지 않은 임파절(pN0)에서 면역조직화학염색을 통해 단일 암 세포들이나 크기가 2 mm 미만인 종양세포 덩어리가 발견될 때를 임파절 미세전이로 정의하였다.

(2) 분석 및 통계학적 처리: 환자의 임상 기록지와 병리조직 판독지로부터 임상 자료를 후향적으로 분석하였고, 면역조직화학염색은 대상환자의 생존 유무를 포함한 임상 자료에 대한 정보가 없는 병리의에 의해 실시되었다.

미세전이 여부와 임상병리학적 요소들과의 관계는 카이 제곱 검정을 이용하여 분석하였다. 환자들의 생존율과

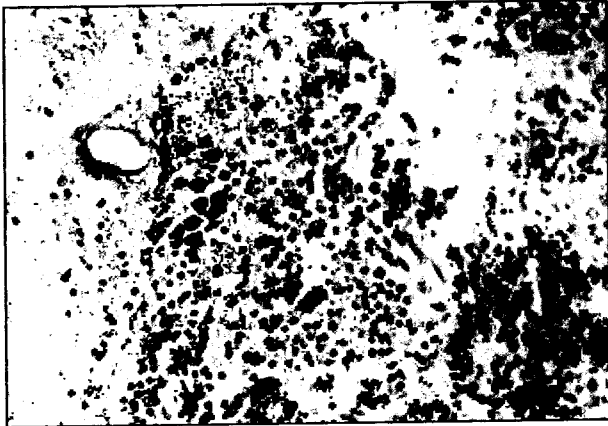


Fig. 1. Immunohistochemical staining for cytokeratin. Several cytokeratin-positive tumor cells are seen in subcapsular sinus of the lymph node ($\times 200$).

무병생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하였고 log rank test로 생존율을 비교하였다. 폐암의 재발과 관련된 독립적인 예후인자가 있는지 알아보기 위해 Cox's proportional hazard model을 이용하여 다변량 분석을 하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1) 임상적 양상

총 41명의 환자 중 남자는 30명 여자는 11명이었고 평균 연령은 59세(범위: 43~69세)였다. TNM 분류상 T1 N0M0가 12명, T2 N0M0가 29명이었고, 종양의 조직학적 분류는 편평상피세포암이 19명(46%)으로 가장 흔한 암종이었다(Table 1). 종양의 위치는 우측이 22명, 좌측이 19명으로 전 예에서 중격동 및 폐문부 임파절을 포함한 완전 절제가 이루어졌다(Table 2).

2) 미세전이 유무와 임상적 인자와의 관계

전체 41명으로부터 절제한 506개의 임파절을 조사함으로써 한 환자당 평균 12.3개의 임파절을 검사하였다. 미세전이는 14명(34.1%)에서 24개(4.7%)의 림프절에서 관찰되었다. 미세전이의 유무에 따라 환자를 미세전이 양성군과 음성군으로 나누어 이들 두 군 간에 여러 임상 병리학적 인자들의 차이가 있는지를 조사하였다. 음성군과 양성군 각각에서 조사된 임파절의 수는 환자 1명당 11.93개와 13.14개로 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 미세전이의 존재 여부와 나이, 성별, 조직형, T staging 등과는 유의한

Table 1. Clinical features of 41 patients with stage I non-small cell lung cancer

Feature	No. of cases (%)
Gender	
Male	30 (73)
Female	11 (27)
Mean age (range, years)	59 (43~69)
pT stage	
T1	12 (29)
T2	29 (71)
Histology	
Squamous cell	19 (46)
Adenocarcinoma	9
Bronchioloalveolar	7
Others	6
Large cell	2
Carcinosarcoma	1
Adenosquamous cell	2
Pleomorphic	1

No, number; pT, pathologic T

Table 2. Operative procedures

Procedure	No. of cases
Left	19
Pneumonectomy	6
Upper lobectomy	3
Lower lobectomy	10
Right	22
Upper lobectomy	6
Upper lobectomy, sleeve	5
Middle lobectomy	1
Lower lobectomy	7
Bilobectomy (RML and RLL)	3
Total	41

No, number; RML, right middle lobe; RLL, right lower lobe

관련성을 보이지 않았다(Table 3).

3) 재발

평균 50개월의 추적 기간 동안 총 18명의 환자에서 재발하였고(44%), 수술 당시부터 재발까지의 평균 기간은

Table 3. Clinicopathologic correlation with micrometastasis

Factors	No of L/Ns	Age		Gender		Histology			pT	
		>60	<60	M	F	SCC	AC	others	1	2
Micrometa(-)	11.93	17	10	18	9	13	11	3	7	20
Micrometa(+)	13.14	6	8	12	2	6	5	3	5	9
p-value	0.632	0.219		0.275		0.512			0.719	

No, number; L/Ns, lymph nodes; M, male; F, female; SCC, squamous cell carcinoma; AC, adenocarcinoma; pT, pathologic T; Micrometa, micrometastasis

Table 4. Recurrence

	Micrometa.(-)	Micrometa.(+)	p-value
Recurrence			
Negative (n=23)	17	6	0.22
Positive (n=18)	10	8	

Micrometa, micrometastasis

28.6개월이었다. 재발을 발견할 당시 5명에서는 국소재발로, 나머지 13명에서는 원격전이로 발견되었다. 미세전이 양성군 14명에서 8명이 재발함으로써(57.1%), 37%의 재발률을 보인 미세전이 음성군에 비해 높은 재발률을 보였지만 통계적 유의성에는 이르지 못했다(Table 4).

4) 생존율

전체 41명의 5년 생존율은 65.9%였다. 미세전이의 유무에 따라 환자를 미세전이 양성군과 음성군의 두 군으로 나누어 이들 두 군 간에 5년 생존율을 비교한 결과 각각 44%와 76.2%로 양성군에서 낮았으나 통계적 유의성은 없었으며(p=0.20), 5년 무병생존율의 경우도 각각 48.2%와 64.1%로 양성군에서 낮았으나(Fig. 2), 한계적 유의성만을 보였다(p=0.11). 그러나 2개 이상의 임파절에서 미세전이가 발견된 환자들의 5년 무병생존율은 25.0%로서 미세전이가 없거나 단일 임파절에 미세전이가 있는 군(62.0%)에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(p=0.02)(Fig. 3).

5) 재발의 위험인자

재발에 대한 위험인자를 분석하기 위하여 단변량 분석을 한 결과, 편평상피세포 외의 조직형(p=0.035), 다발성

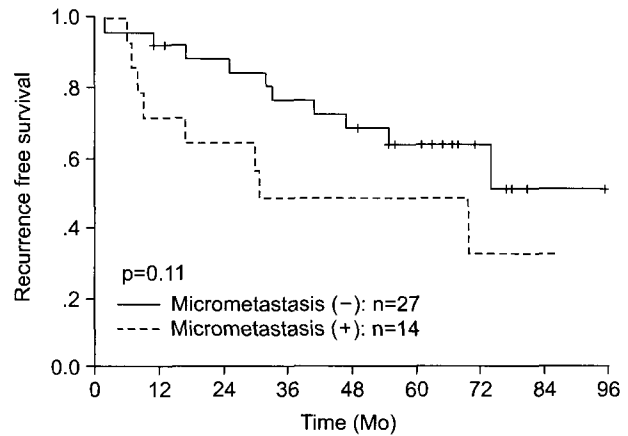


Fig. 2. Recurrence free survival curve of patients with/without micrometastasis.

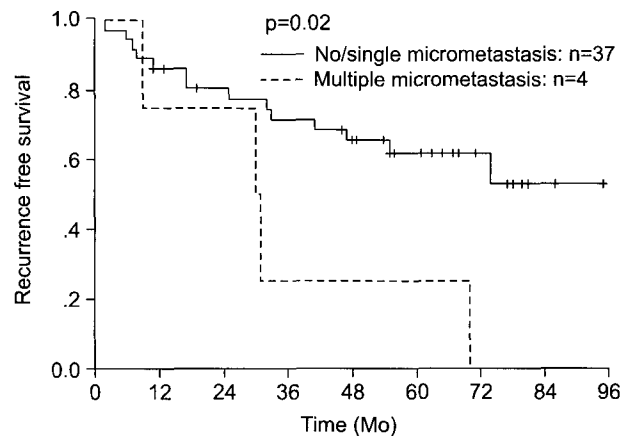


Fig. 3. Recurrence free survival curve of patients with no/single, multiple micrometastasis.

Table 5. Risk factors for recurrence

Univariate analysis		Multivariate analysis	
Factors	p-value	p-value	Risk ratio(95% CI)
Age (<60)	p=0.486		
Gender (female)	p=0.903		
Histology (non-squamous)	p=0.035	0.298	1.823 (0.588~5.651)
Primary tumor location (left side)	p=0.093	0.089	2.287 (0.8814~5.9323)
L/N micrometastasis	p=0.219		
No of micrometastatic L/N (multiple)	p=0.030	0.028	3.568 (1.146~11.1061)
Micrometastatic N2	p=0.150		

CI, confidence interval; L/N, lymph node; No, number

임파절 미세전이(p=0.030) 등이 통계적 유의성을 보였고, 그 외 좌측 폐암(p=0.093)이 한계적 유의성을 보였다. 이들 인자를 이용하여 다변량 분석을 한 결과 다발성 임파절 미세전이만이 재발에 영향을 미치는 독립적인 위험인자였다(p=0.028)(Table 5).

고 찰

TNM 분류에 의한 병기 1A의 비소세포폐암의 경우라도 근치적 절제술 후 5년 생존율은 67%에 불과하다²⁾. 따라서 병기 1A의 비소세포폐암 환자 중 33%는 어떤 면에서는 부적절하게 병기가 결정된 것이라 할 수 있고, 그들의 높은 사망률은 진단이나 수술 시에 발견되지 않았던 숨겨진 전이병소가 주된 원인일 가능성이 있다. 미세전이(micrometastasis, occult metastasis)는 원래 장경(greatest dimension) 2 mm 미만의 크기가 작은, 통상의 H-E염색을 이용한 검사법으로는 발견되지 않는 병변을 의미한다⁶⁾.

최근 이러한 미세전이를 검사하기 위한 민감한 진단적 방법들이 발전하고 있으며, 흔히 사용되는 방법은 면역조직화학검사법(immunohistochemical assay)과 역전사 중합효소 연쇄 반응법(reverse transcriptase-polymerase chain reaction; 이하 RT-PCR법) 등을 들 수 있다. 이런 진단법은 원발종양, 임파절, 골수, 혹은 혈청 등의 다양한 검체에 적용될 수 있고, 이를 통한 분자생물학적 병기(molecular biologic staging)는 악성종양의 조기 진단, 예후 평가, 미세전이의 발견, 그리고 항암요법에 대한 저항성의 예측 등을 위해 사용된다⁷⁻⁹⁾.

Cytokeratin은 상피세포의 세포골격(cytoskeleton)을 유지하는 필수 구성성분으로서, 특이한 종양 항원에 대한 단클론 항체(monoclonal antibody)를 이용하여 개개의 종양세포에서 뚜렷하게 확인할 수 있는 종양세포의 특징을 안정되게 나타내는 표식자 역할을 한다¹⁰⁾. 임파절에 있는 간엽세포는 cytokeratin을 포함하고 있지 않으므로, 폐암 환자 임파절의 면역조직화학검사서 cytokeratin 양성인 경우 폐암의 임파절 미세전이를 시사한다. 최근 RT-PCR법을 이용한 경우가 보다 감수성이 우수한 것으로 보고되고 있으나¹¹⁾ 반드시 동결절편을 이용해야 하거나 조직을 바로 guanidine isothiocyanate에 배양해야 하는 제한점이 있는데 반해 anti-cytokeratin antibody를 이용한 면역조직화학검사는 임파절의 미세전이를 파악하는 데 있어 경제적인 뿐만 아니라 RT-PCR법에 비해 보다 신속하고 용이하게 시행할 수 있는 장점이 있다. 그러나 cytokeratin은 종양세포에만 특이적인 것이 아니고 정상 상피세포에도 존재하기 때문에 임파절의 비종양세포 내에서도 발견되어 위양성 반응을 보일 수 있다^{12,15)}.

항cytokeratin 항체를 이용한 면역조직화학 염색을 통해 환자의 7.4~63%에서, 또 검사된 임파절의 7.4~17%에서 미세전이가 발견되는 것으로 보고되고 있다^{5,13-15,17)}. 본 연구에서는 임파절 전이 음성인 폐암환자 41명 중 14명(34.1%)에서, 절제된 임파절 506개 중 24개(4.7%)에서 임파절 미세전이가 발견되어 기존의 여러 보고자들의 결과와 유사한 미세전이 발견율을 보였다. 상기 결과들은 H-E 염색을 이용한 일반 세포병리 조직검사서 임파절 전이 음성으로 판정된 임파절 중의 일부는 미세전이를 포함하

고 있음을 시사한다.

조기 폐암에서 임파절 미세전이가 실질적인 병기판정에 이용되기 위해서는 독립적인 예후인자로서 입증되어야 할 필요가 있다. 이에 많은 연구자들이 면역조직화학염색을 이용하여 임파절 미세전이를 조사하고, 이것이 예후와 재발에 어떤 영향을 미치는가를 보고하였다. Izibicki 등¹⁷⁾은 pN0군 67명 중 16명에서, pN1군 17명 중 6명에서 임파절 미세전이를 발견하였고, pN0군의 무병생존기간 (recurrence-free survival)이 임파절 미세전이 양성군과 음성군에서 각각 29, 41.1개월, pN1군의 경우 18, 34.8개월임을 보고하여 임파절 미세전이가 예후인자임을 주장하였다. Maruyama 등⁵⁾도 44명의 환자 중 31명(70.5%)에서 임파절 미세전이를 발견하였고, 조기폐암 환자에서 재발의 예측인자로서의 역할을 증명하였다. 이처럼 아직 논란의 여지는 있지만 대다수의 연구자들은 임파절 미세전이가 폐암의 예후에 나쁜 영향을 미치는 인자임을 보고하고 있다.

그러나 본 연구에서는 임파절 미세전이 양성군과 음성군 두 군 간의 재발률(57.1%, 37%; $p=0.22$), 5년 생존율(44%, 76.2%; $p=0.20$), 5년 무병생존율(48.2%, 64.1%; $p=0.11$)에서 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 이러한 결과에 대한 해석은 몇 가지로 가능하다.

첫째, 대상환자가 41명으로 적으며, 후향적 연구라는 점이다.

둘째, 대장암, 직장암 및 유방암에서 임파절 미세전이가 예후와 상관 관계가 없는 것으로 보고한 몇몇 연구에서 밝힌 것처럼^{18,19)}, 미세전이를 일으킨 종양 세포가 증식하고 임상적으로 의미가 있는 전이로 발현되는 데는 미세주위환경에 의해서도 영향을 받는다고 할 수 있으므로²⁰⁾, 미세전이 세포들이 임파절 내에서 신체의 면역체계 등에 의하여 비가역적으로 손상을 받아 잠복 상태로 유지되거나 파괴되어 버려 실제 전이를 일으키지 못하는 경우가 있을 가능성이 있다²¹⁾.

셋째, 임파절당 3~5개 이상의 많은 절편(section)을 이용하여 면역조직화학염색을 시행한 기존의 많은 연구와는 달리 임파절당 1개의 절편만을 조사함으로써 미세전이 발견율이 상대적으로 떨어짐으로써, 실제 미세전이가 있는 환자를 미세전이 음성군에 포함시키게 되어 예후 분석에 영향을 주었을 가능성이 있다. 그러나 임파절당 1~2 절편을 검사하는 기존의 H-E염색법과 비교하여 과도한 비용과 노력이 든다면, 임파절 미세전이를 조사하기 위한 면역조직화학염색을 임상에 적용하기에는 무리가 따를 것이며 이것은 좀 더 많은 절편으로 H-E 염색을 하는 것

에 비해 이득이 없을 것이다. 따라서 현행 H-E 염색과 유사한 시간과 노력을 통한 면역조직화학염색으로 발견한 임파절 미세전이가 예후인자로서 의미를 가지는가를 알아보는 것도 본 연구 나름의 의미라고 생각한다.

특히 한계적인 유의성만을 보였지만 임파절 미세전이 양성군에서 5년 무병생존율이 뚜렷이 낮은 경향을 보였고, 2개 이상의 임파절에서 미세전이가 발견된 다발성 미세전이가 재발에 영향을 미치는 독립적인 인자($p=0.028$, $RR=3.568$)임은 주목할 만한 결과라 생각되며, 향후 지속적인 연구의 여지를 남기고 있다고 하겠다.

결 론

술 후 제1기 비소세포폐암으로 진단된 41명의 환자 중 14명(34.1%)에서 항cytokeratin 항체를 이용한 면역조직화학 염색을 통하여 신속하고 용이하게 임파절 미세전이를 발견할 수 있었다. 임파절 미세전이 음성군과 양성군 각각의 5년 무병생존율은 64.1%, 48.2%으로($p=0.11$), 제1기 비소세포 폐암 환자에서 임파절 미세전이가 예후에 나쁜 영향을 미치는 통계를 유의하게 입증하지는 못하였지만, 그 경향은 밝혀 낼 수 있었고, 특히 다발성 임파절 미세전이가 재발에 영향을 주는 독립적인 예후인자임을 밝혀낼 수 있었다($p=0.028$, $RR=3.568$). 향후 대기관에서 전향적 연구가 필요하리라 생각한다.

참 고 문 헌

1. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. *Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system.* J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 96:440-7.
2. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. *Cancer statistics, 2001.* CA Cancer J Clin 2001;51:15-36.
3. Hayashi N, Ito I, Nakamura Y, et al. *Genetic diagnosis of lymph-node metastasis in colorectal cancer.* Lancet 1995; 345:1257-9.
4. Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Delsol G. *Micrometastasis to axillary lymph nodes from carcinoma of breast: detection by immunohistochemistry and prognostic significance.* Br J Cancer 1987;55:303-6.
5. Maruyama R, Sugio K, Mitsudomi T, et al. *Relationship between early recurrence and micrometastases in lymph nodes of patients with stage I non-small-cell lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:535-43.
6. Huvos AG, Hutter RV, Berg JW. *Significance of axillary*

- macrometastasis and micrometastasis in mammary cancer.* Ann Surg 1971;173:44-6.
7. Pantel K, Cote R, Fodstad O. *Detection and clinical relevance of micrometastatic disease.* J Natl Cancer Inst 1999; 91:1113-24.
 8. Pantel K, Izibicki JR, Passlick B, et al. *Prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small cell carcinomas without overt metastases.* Lancet 1996;347:649-53.
 9. Ohgami A, Mitsudomi T, Sugio K, et al. *Micrometastatic tumor cells in the bone marrow of patients with non-small cell lung cancer.* Ann Thorac Surg 1997;64:363-7.
 10. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. *The catalog of human cytokeratins: pattern of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells.* Cell 1982;31: 11-24.
 11. Noguchi S, Hiratsuka M, Furukawa H. *Detection of gastric cancer micrometastases in lymph nodes by amplification of keratin 19 mRNA with reverse transcriptase-polymerase chain reaction.* Jpn J Cancer Res 1996;87:650-4.
 12. Passlick B, Izibicki JR, Kubuschok, et al. *Detection of disseminated lung cancer cells in lymph nodes: impact on staging and prognosis.* Ann Thorac Surg 1996;61:177-83.
 13. Passlick B, Pantel K. *Detection and relevance of immunohistochemically identifiable tumor cells in lymph nodes.* Recent Results in Cancer Research 2000;157:29-37.
 14. Dobashi K, Sugio K, Osaki T, Oka T, Yasumoto K. *Metastatic p53-positive cells in the lymph nodes of non-small-cell lung cancer: prognostic significance.* J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114(3):339-46.
 15. Chen ZI, Perez S, Holmes CE, et al. *Frequency and distribution of occult micrometastasis in the lymph nodes of patients with non-small cell lung cancer.* J Natl Cancer Inst 85:493-8.
 16. Shields TW. *The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2 disease) in non-small-cell cancer of the lung: a commentary.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99: 48-53.
 17. Izibicki JR, Passlick B, Kubuschock B, et al. *Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis.* J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:623-30.
 18. Jeffers MD, O'Dowd GM, Mulcahy H, et al. *The prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in colorectal carcinoma.* J Pathol 1994;172: 183-7.
 19. Nakanishi Y, Ochiai A, Yamauchi Y, Moriya Y, Yoshimura K, Hiroshi S. *Clinical implications of lymph node micrometastases in the patients with colorectal cancers. A case control study.* Oncology 1999;57:276-80.
 20. Paget S. *The distribution of secondary growths in cancer of breast.* Lancet 1989;1:571-3.
 21. Schlimok G, Funke I, Bock B, Schweiberer B, Witte J, Reithmuller G. *Epithelial tumor cells in bone marrow of patients with colorectal cancer: immunocytochemical detection, phenotypic characterization, and prognostic significance.* J Clin Oncol 1990;8:831-7.

=국문 초록=

배경: 폐암에서 임파절 전이는 가장 중요한 예후 인자로 알려져 있다. 그러나 임파절에 전이 병소가 없는 제1기 비소세포 폐암의 경우에도 근치적 절제술 후 약 30~40%의 환자가 종양의 재발이나 원격 전이로 사망하게 된다. 이것은 진단 혹은 수술 당시 이미 국소 임파절이나 다른 장기에 미세전이가 일어났을 가능성을 시사한다. 이에 저자들은 근치적 절제술을 시행한 제1기 비소세포 폐암 환자의 임파절을 면역조직화학 염색하여 임파절 미세전이를 조사하고, 미세전이 여부와 임상양상과의 연관성을 알아보았다. **대상 및 방법:** 종격동 및 폐문부 임파절 절제술과 함께 근치적 절제술이 시행된 원발성 폐암 환자 중, 술 후 제1기 비소세포 폐암 환자로 확진된 41명으로부터 절제된 506개의 임파절을 anti-cytokeratin 항체를 이용한 면역조직화학염색법을 이용하여 미세전이 여부를 조사하였다. **결과:** 대상환자 총 41명 중 14명(34.1%)에서 임파절 미세전이가 발견되었으며, 미세전이 여부는 여러 임상병리학적 요소들과 유의한 관련성을 보이지 않았다. 평균 50개월의 추적 기간에 미세전이 양성군의 재발률은 57.1%로 음성군(37.0%)에 비해 높았으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.22$). 또한 미세전이 양성군의 5년 무병생존율은 48.2%로 64.1%인 음성군에 비해 낮은 경향을 보였지만 한계적 유의성만을 확인할 수 있었다($p=0.11$). 그러나 2개 이상의 임파절에서 미세전이가 발견된 환자들의 5년 무병생존율은 25.0%로서 다른 환자들에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다($p=0.02$). 다변량 분석 결과, 제1기 비소세포 폐암 환자에 있어서 다발성 임파절 미세전이는 독립적인 재발의 예측인자임을 확인할 수 있었다($p=0.028$). **결론:** 항cytokeratin 항체를 이용한 면역조직화학염색을 통하여 신속하고 용이하게 임파절 미세전이를 발견할 수 있었다. 제1기 비소세포 폐암 환자에서 임파절 미세전이가 예후에 나쁜 영향을 미침을 통계적으로 유의하게 입증하지는 못하였지만 그 경향은 밝혀 낼 수 있었고, 특히 다발성 임파절 미세전이가 재발에 영향을 주는 독립적인 예후인자임을 밝혀낼 수 있었다.

- 중심 단어 :** 1. 제1기 비소세포폐암
 2. 미세전이
 3. 임파절