

유방암 환자에서 감시 림프절 생검의 임상적 경험

계명대학교 의과대학 외과학교실, 핵의학교실¹, 병리학교실²

김미선 · 강선희 · 정기용 · 김유사 · 전석길¹ · 권선영²

Clinical Experience of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer

Mi Sun Kim, M.D., Sun Hee Kang, M.D., Ki Yong Chung, M.D., You Sah Kim, M.D.
Seok Kil Zeon, M.D.¹, Sun Young Kwon, M.D.²

*Department of Surgery, Department of Nuclear Medicine¹, Department of Pathology²,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : Axillary nodal status is the single most important predictor of disease outcome in patients with breast cancer and also the best guide for adjuvant therapy. Sentinel lymph node biopsy (SLN) is an established, minimally invasive means of staging the axilla in patients with breast cancer. We did a retrospective analysis to evaluate the success rate, sensitivity, false negative rate of SLN localization in early breast cancer. A retrospective annalysis was performed of 223 breast cancer patients who underwent SLN biopsy with radiopharmaceutical and blue dye for SLN identification from December 1998 to June 2005. All SLNs were submitted for intraoperative frozen section analysis, touch preparation, and hematoxylin and eosin stain. The mean age at diagnosis was 48.56 years, the mean tumor size was 1.98 cm, and the mean number of SLNs was 1.4. The detection rate of SLN through whole period with both agent was 97.2%, the sensitivity 96.2%, and false negative rate 3.8%. The detection rate and the false negative rate had improved after the learning period. The false negative rate for tumors less the 2 cm was significantly lower than that for tumors greater than 2 cm. The addition of a radiopharmaceutical and the dye in SLN biopsy increases the detection rate of SLNs in breast cancer patients after learning period and SLN biospy may be applicable to breast cancer patients and thereby allow the omission of routine axillary dissection in selected cases.

Key Words : Axillary dissection, Breast cancer, Sentinel lymph node

서론

유방암에서 액와림프절 전이 유무는 가장 의미 있는 예후인자이다. 유방암 환자에서 액와림프관청술을 시행하는 이유는 정확한 병기의 결정, 효과적인 국소치료율의 향상으로 요약할 수 있다[1,2]. 조기 검진의 노력과 유방암에 대한 인식 및 영상 진단의 방법과 기술의 향상 등으로 점차 조기 유방암의 발생 비율이 증가하고 림프절 전이 양성 환자의 비율은 낮아지고 있다[3]. 감시 림프절은 원발 종양으로부터 배액 되는 림프관을 통해 처음으로 전이가 일어나는 림프절이다. 유방암에서 감시 림프절 생검은 액와 림프절 상태를 정확히 평가하고 액와 림프관청술로 인한 이환율을 줄일 수 있는 방법으로 이미 많은 연구에서 감시 림프절 생검의 유용성과 낮은 위음성율을 보고[1,4-11] 하였다. 감시 림프절을 찾는 방법으로는 방사성 의약품을 이용하는 방법과 생체 청색 염료를 이용하는 방법이 있는데 많은 보고에서 두 가지 방법을 병합하여 더 좋은 성공률을 보여 준다. 이 연구에서는 민감도를 높이기 위해 두 가지 방법을 병용하였다. 이 연구에서는 전 기간을 숙련기와 숙련기 후 기간으로 구분하여 두 가지 방법을 병용하여 감시 림프절의 발견율과 감시 림프절의 민감도, 위음성율을 조사하여 비교함으로써 감시 림프절 생검의 유용성 및 감시 림프절 생검의 발견율과 정확도 향상을 위해 숙련기간의 필요성을 알아 보았다.

재료 및 방법

1. 연구대상

1998년 12월부터 2005년 6월까지 계명대학교 동산의료원에서 유방암으로 진단받고 임상적으로 원발 종양이 T1 혹은 T2 병기에 해당하고 액와 림프절 전이가 없는 환자들 중 감시 림프절 생검을 시행한 223명을 대상으로 하였다. 전체 환자들 중 1998년 12월부터 2002년 12월까지의 숙련기간에는 감시 림프절 생검을 시행하고 감시 림프절 전이 유무에 관계없이 액와림프관청술을 모두 시행하였

으며, 2003년 1월부터 2005년 6월까지의 감시 림프절에 전이 소견이 보이는 환자에서만 액와림프관청술을 시행하였다.

2. 방사성 의약품을 이용한 림프 조영술

통상적인 림프 조영술에 사용되는 colloid를 포함한 방사성 의약품 중 감시 림프절을 확인하기 위하여 2003년 8월까지의 20 MBq의 Tc-99m antimony sulfide colloid 사용하였고, 이 후는 Tc-99m 사람 혈청 albumin을 사용하였다. 주사 방법은 종괴 주위 피내 주사 방법 또는 유륜하주사법을 사용 하였고, 감마카메라 (Dual Head Genesys and Dual Head Vertex, ADAC Co., Milpitas, CA, USA) 를 이용하여 평면 전면 상에서 수술 장에서와 같은 자세로 환자를 눕히고 초기 동적 영상과 30-60분에 걸쳐 초기 정적 영상을 얻어 대략의 감시 림프절의 수와 위치를 확인 하였다.

3. 수술방법

방사성 의약품 주사 후 약 2시간에서 4시간 뒤 수술 장에서 전신 마취 하에 감마 탐침자 (Neoprobe 1000, Dubrin, Ohio, USA) 를 이용하여 액와 부위를 검색하고 감마선의 강도가 가장 높은 열점 (hot spot) 을 검색하여 피부에 표시 하였다. 생체 청색 염료 (methylene blue dye) 를 병용하여 사용하였으며 생체 청색 염료 2 ml를 종양 주위 또는 유륜 하에 주사하였고 염료의 원활한 이동을 위하여 마사지를 시행하였다. 주사 후 액와부에 2-3 cm 정도의 절개창을 넣고 감시 림프절을 탐색하였다. 열점 주위의 조직을 박리하면서 림프절 구조를 확인하고 청색 착색 여부를 확인 한 후 감시 림프절을 절제 하였고, 절제된 림프절에 대하여 체외에서 감마 탐침자로 방사선량의 증가를 확인 하였다. 감시 림프절 절제 후 체내에서 또 다른 열점이 있는 지 확인 하고 생검된 림프절은 수술 중 병리학적 확인을 위하여 병리과로 보내었다. 절개창은 나일론 4-0로 닫고 원발 종양에 대한 근치적 수술을 시행하였다.

4. 병리 조직검사 방법

생검된 감시 림프절을 병리 검사실로 보내어 영하 24도에서 동결 시킨 후 반으로 절단하여 각인 세포 검사를 시행하고 4 μ m 두께로 박절하여 4-6개의 슬라이드를 얻은 후 hematoxylin-eosin 염색을 시행하여 림프절의 암 전이 여부를 병리의사가 광학현미경으로 판독하였고, 동결 조직 검사 후 남은 부분은 해동하여 10% 중성 포르말린에 고정하고 통상의 방법으로 탈수하여 파라핀 블록을 만든 후 영구 조직 검사를 시행하였다. 파라핀 블록을 200 μ m의 일정간격을 두고 4 μ m 두께로 연속 절편하였으며, 이것을 이용하여 통상적인 hematoxylin-eosin 염색을 시행하여 광학현미경을 이용하여 암 전이 여부를 판독하였다. 고식적인 액와 림프관청술을 시행한 경우에도 절제된 액와 림프절 역시 잘 박리한 후 림프절의 크기가 1 cm 이하인 경우는 절반으로 자르고 1 cm 이상인 경우는 여러 단면으로 잘라 두께가 0.5 cm을 넘지 않도록 하였다. 절단된 림프절 조직을 10% 중성 포르말린에 고정한 후 파라핀 블록을 제작하고 4 μ m 두께로 연속 절편하고 통상의 방법으로 hematoxylin-eosin 염색을 시행하여 액와림프절의 전이 유무를 판독하였다.

5. 결과 분석

전 기간을 숙련기와 숙련기 후 기간으로 구분하여 방사성 의약품과 생체 청색 염료를 이용한 감시 림프절의 발견율과 감시 림프절의 민감도, 위음성율을 조사하여 비교하였고, 종양 크기에 따른 감시 림프절의 위음성율을 비교하였다. 통계학적 검증을 위하여 SPSS 12.0을 사용하였다. 불연속변수의 빈도는 Chi-square법으로, 연속변수의 평균은 t-test로 비교하였고 p-value가 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 의미있는 값으로 생각하였다.

성 적

환자의 특징은 Table 1과 같다. 1998년 12월부터 2005년 6월까지 모두 223명으로 숙련기간인 1998년 12월부터 2002년 12월까지는 38명의 환자가 이 기간에 해당 되었고, 2003년 1월부터 2005년 6월까지의 숙련기 후 기간에는 185명의 환자가 해당되었다. 전 기간에 환자의 평균 연령은 48.56세로 최저 26세에서 최고 84세에 걸쳐 있었고, 숙련기와 숙련기 후 기간의 환자의 평균 연령은 각각 50.21세,

Table 1. Characteristics of patients

	Whole period	Learning period	After learning period
No. of patients	223	38	185
Mean age	48.56	50.21	48.22
Tumor size (cm)	1.98 $\pm$ 0.98	2.32 $\pm$ 0.91	1.90 $\pm$ 0.98
No. of dissected sentinel LNs	1.40	1.52	1.38
Mastectomy	143 (60.6%)	32 (84.2%)	103 (55.6%)*
BCP	88 (39.5%)	6 (15.8%)	82 (44.3%)

BCP: breast conserving procedure ; LNs: lymph nodes; * p<0.05 vs. learning period.

48.22세로 통계학적인 차이는 없었다. 전 기간에 대한 원발 종양의 크기는 평균 1.98 ± 0.98 cm였고, 숙련기에는 평균 2.32 ± 0.91 cm로 숙련기 후 기간동안의 평균 1.90 ± 0.98 cm보다 의미 있는 차이를 보였다. 절제된 감시 림프절의 개수는 전 기간에서 평균 1.4개였고 최고 7개까지 발견되었으며 숙련기와 숙련기 후 기간에 절제된 감시림프절의 개수(1.52 vs 1.38)는 통계적인 차이가 없었다. 수술은 숙련기간 동안에 유방전절제술이 32례(84.2%), 유방보존술이 6례(15.8%)였고, 숙련기 후 기간에는 유방전절제술이 103례(55.6%), 유방보존술이 82례(44.3%)로 점차 유방보존술의 비율이 높아졌다 ($p < 0.05$).

대상환자 223명 중 212례에서 림프조영술을 시행하였으며 이중 206례에서 림프조영술상에 감시 림프절이 발견(95.1%)되었고, 그 중 액와부에서 보인 경우가 196례(87.9%)로 가장 많았으며, 내유림프절에도 6례(2.7%), 보이지 않은 경우도 6례(2.2%)가 있었다. 그러나 수술 중 감마탐색자와 생체 청색 염료를 이용하여 찾아진 감시 림프절은 모두 액와림프절 군에서 발견되었고 림프 조영술에 보이지 않은 경우도 다수 발견할 수 있었다.

감시 림프절 생검의 결과는 Table 2와 같다. 수술 중 감마탐침자를 이용하여 감시 림프절을 발견한 경우인 217례(성공율 97.2%)에 비하여 생체 청색 염료를 병용하였을 경우는 221례(성공율 99.1%)로 더 높은 성공률을 관찰할 수 있었다. 전 기간에 걸쳐 감시림프절을 발견하지 못한 경우는 2례로, 1례는 숙련기간에, 또 다른 1례는 숙련기 후 기간에 발생하

였다. 동결 조직 검사에 대한 감시 림프절의 위음성은 3.8%로 숙련기 6.25%에 비하여 숙련기 후 기간에는 2.8%로 감소하였으나 통계학적 유의성은 없었다. 원발 종양의 크기가 2 cm 이하인 T1 병기에 대한 위음성은 0%로 T2에서 위음성을 3.6%와 통계학적인 차이를 보였다 ($p < 0.05$).

고 찰

유방암 환자에서 액와림프절 전이 유무는 환자의 가장 중요한 예후인자이며 수술 후 환자의 보조적 전신 치료를 위한 유용한 정보를 제공해 줄 수 있다. 감시 림프절은 원발 종양으로부터 배액되는 림프관을 통해 처음으로 전이가 일어나는 림프절로 Cabanas [12]는 남성 성기암에서 림프관조영술을 시행하여 감시 림프절의 개념을 도입하였고, 이 개념은 유방암이나 악성흑색종 뿐만 아니라 최소 침습수술의 유행과 함께 부인과암, 갑상선암, 소화기암에서도 점차 연구되고 있다 [13]. 이전의 고식적인 유방암 수술에서는 액와림프절의 전이 상태를 알기 위해서 액와림프절확장술을 시행하여야 했지만 이로 인한 늑간 상완 신경통, 흉터, 장액누출, 운동장애, 감염 및 림프부종 등의 합병증이 발생 할 수 있다. 이런 점에서 유방암의 선택적 림프절제술의 필요성은 과거부터 대두되었고, 1990년대 초반부터 생체 염료나 방사성 의약품을 이용하여 감시 림프절에 대한 연구가 활발히 진행되었다. 1993년 Krag 등[10]은 방사성 의약품을 이용, 1994년 Giuliano 등[7]은 생체 염료를

Table 2. Results of sentinel node biopsy

	Whole period	Learning period	After learning period
Success rate	99.1%	97.4%	99.5%
False negative rate	3.8%	6.2%	2.8%
Sensitivity	96.2%	93.8%	97.2%
Specificity	100%	100%	100%

이용하여 유방암 환자에서 감시 림프절 생검을 하여 보고 하였고, O'Hea 등[4]은 감시림프절 생검에 생체 염료와 방사성 의약품을 함께 사용하여 93%의 발견율과 94-95%의 정확도를 보고하였다. 이 연구에서는 방사성 의약품과 생체 염료를 병용하여 사용하였으며 방사성 의약품 단독으로 사용하는 것 보다 발견율이 높았다(99.1% vs 97.2%). 이 연구에서는 술 전 림프조영술을 212례에서 시행했으며, 감시 림프절이 내유림프절에서 발견된 경우는 10례가 있었고 6례는 내유림프절에서만 4례는 내유림프절과 액와림프절에서 동시에 감시 림프절이 발견되었으며 발견되지 않은 경우도 6례가 있었다. 하지만 수술 중 감마탐침자와 생체 청색 염료를 사용하여 찾아진 감시 림프절은 모두 액와림프절에서만 발견 되었고 림프조영술에 보이지 않은 경우도 모두 발견할 수 있었다.

감시 림프절이 액와림프절 전이 상태의 평가를 위한 액와림프절확청술을 대체하고 있는 것은 전 세계적인 추세이다. 하지만 감시 림프절의 정의에 부합하는 림프절을 정확히 찾아내고 위음성율을 낮추기 위해서는 여러 가지 요인이 고려되어야 한다. 사용 염료의 종류, 주사시기와 위치, 염료가 도달한 림프절의 발견 방법, 술자의 경험 등 이다[14,15]. Guenther[16]는 다발성유방암 환자, 액와림프절이 축지되는 환자, 진단을 위하여 종괴 절제생검술을 받은 환자, 유도화학요법을 시행 받은 환자, 5 cm 이상의 종괴를 갖고 있는 환자, 유방의 부종이 심하거나 혈종이 심한 환자는 감시 림프절의 정확도가 떨어진다고 보고 하였다. 하지만 또 다른 보고에 의하면 다발성의 유방암에서 감시 림프절의 높은 발견율을 보고 하고 있어[17] 이에 대한 좀 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다. 방사성 의약품의 주입방법에 따른 감시 림프절의 발견율과 위음성율을 살펴 보면, 병변 주위 주입법을 사용한 경우 72-94%의 감시림프절의 발견율과 0-20%의 위음성율을 보이는 반면, 유륜하주입법을 사용할 경우 감시 림프절의 발견율은 86-98%로 유륜하주입법이 다른 방법들과 비교하여 비교적 균일한 감시 림프절의 발견율과 낮은 위음성율을 보고하고 있다[5-11,18]. 본 연구에서도 유륜하주사법을 병용하여 97.2%의 감시 림

프절의 발견율을 얻을 수 있었다.

최근에는 진단기기의 발달과 건강에 대한 관심의 증가로 점차 원발 종양의 크기가 작은 유방암의 비율이 증가[3]하고 있으며 이러한 변화는 액와림프절 전이 음성인 환자의 비율 역시 증가하고 있음을 말해 준다. 국내에서도 유방암을 조기에 발견하려는 검진의 노력으로 유방암 초기 환자가 많이 늘어나는 양상으로 이런 환자군에서는 불필요한 액와림프절확청술을 감시 림프절 생검 만으로 액와부 전이 상태를 알 수 있게 한다[19-22]. 이 연구에서는 숙련기에 종양의 평균 크기가 2.32 cm였고 숙련기 후 기간에 종양의 평균 크기는 1.9 cm로 점차 종양의 크기가 작아짐을 알 수 있었다. 2 cm 이하인 T1기에서와 2 cm 이상의 T2 기에서 감시 림프절의 위음성도를 비교해 보았을 때 T1에서 0%로 T2에서 3.6%에 비해 종양의 크기가 작을수록 위음성율이 낮음을 알 수 있었다.

어떤 종류의 염료와 방법을 사용하던지 감시 림프절 절제술을 실제적으로 환자에게 적용하여 만족할 만한 결과를 얻기 위해서는 일정 수준 이상의 경험이 필요함을 여러 논문[3,14,15,23]에서 보고하고 있다. 이 연구에서는 1998년 12월부터 2002년 12월까지를 숙련기간으로 정하여 이 기간 동안에는 감시 림프절의 전이 여부에 관계없이 모든 환자에서 액와림프절확청술을 시행하였고 감시 림프절 발견율이 97.4%, 위음성율이 6.25%를 나타내었다. 전 기간에 걸쳐 감시 림프절의 발견율을 99.1%, 위음성율은 3.8%로 점차 환자 수가 많아짐에 따라 감시 림프절의 발견율과 위음성율의 만족할 만한 결과를 얻을 수 있음을 알 수 있었다. 여러 논문에서 보고하고 있듯이 감시 림프절 절제술을 임상적으로 응용하기 전에 일정한 숙련기간을 통하여 성적을 향상시키고 유지하여야 감시 림프절의 효능을 최대한 활용할 수 있으리라 생각된다.

요 약

1998년 12월부터 2005년 6월까지 모두 223명의 환자를 대상으로 감시 림프절 생검을 시행하였으

며 방사성 의약품을 이용하여 97.2%, 생체 청색 염료를 병용하였을 경우는 99.1%의 성공률을 보였다. 동결 조직 검사에 대한 감시 림프절의 위음성율은 3.8%였으며 원발 종양의 크기가 2 cm 이하인 T1 병기에 대한 위음성율은 0%로 T2에서 위음성율 3.6%로 원발 종양의 크기가 작을수록 위음성율이 낮았다. 환자 경험수가 증가할수록 낮은 위음성율과 높은 발견율을 보였다.

감시 림프절 생검은 방사성 의약품을 이용하는 방법과 생체 청색 염료를 이용하는 방법을 병용함으로써 민감도를 향상시킬 수 있고, 특히 원발 종양의 크기가 작은 경우에 더욱 정확하여 액와림프절확청술을 대체 할 수 있다. 따라서 잘 선택된 환자군에서 감시 림프절 생검은 액와림프절확청술을 생략 할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Recht A, Pierce SM, Abner A, Vicini F, Osteen RT, Love SM, *et al.* Regional node failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;**9**:988-96.
2. Moore MP, Kinne DW. Axillary lymphadenectomy: a diagnostic and therapeutic procedure. *J Surg Oncol* 1997;**66**:2-6.
3. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer: invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996;**131**:301-8.
4. O'Hea BJ, Hill AD, El-shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, *et al.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998;**186**:423-7.
5. Lee HD, Kim DY, Choi JW, Park BW, Jung WH, Kim HJ, *et al.* Sentinel lymph node biopsy using radioactive material in breast cancer patients. *J Korean Breast Cancer Soc* 2000;**2**:104-14.
6. Smith LF, Cross MJ, Klimberg VS. Subareolar injection is a better technique for sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2000;**180**:434-8.
7. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;**15**:2345-50.
8. Bobin JY, Zinzindohoue D, Isaac S, Saadat M, Roy P. Tagging sentinel lymph nodes: a study of 100 patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 1999;**35**:569-73.
9. Rettenbacher L, Kassmann H, Galvan G, Menzel C, Reitsamer R, Holzmannhofer J. Lymphoscintigraphy in breast cancer patients-comparison of peritumoral and intradermal injection. *Nuklearmedizin* 2000;**39**:152-5.
10. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shariver C, *et al.* The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;**339**:941-6.
11. Zavagno G, Meggiolaro F, Rossi CR, Casara D, Pescarini L, Marchet A, *et al.* Subareolar injection for sentinel lymph node location in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002;**28**:701-4.
12. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1997;**39**:456-66.
13. Schlag PM, Bembenek A, Schulze T. Sentinel node biopsy in gastrointestinal-track cancer. *Eur J Cancer* 2004;**40**:2022-32.
14. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993;**2**:137.
15. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, *et al.* Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;**126**:714-22.
16. Guenther JM. Axillary dissection after unsuccessful sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am Surg* 1999;**65**:991-4.
17. Kumar R, Jana S, Heiba SI, Dakhel M, Axelrod D,

- Siegel B, *et al.* Retrospective annalysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl med* 2003;**44**:7-10.
18. Hasnain M, Khaliq T, Ahmed N, Shah SA, Rasheed R, Fatima S, *et al.* Sentinel node localization in breast carcinoma. *J Coll Physicians Surg Park* 2005;**15**:215-7.
19. Lee HD, Choi JW, Kim DY, Park BW, Lee IK, Song HJ, *et al.* Clinical experience for sentinel lymphadenectomy alon in early breast cancer. *J Korean Breast Cancer Soc* 2003;**6**:263-70.
20. Kim HA, Lee JH, Moon BI, Choi KJ, Sung SH, Choi HY, *et al.* The efficacy of sentinel node biopsy using subareolar injection of Radioactive Material in breast cancer. *J Korean Breast Cancer Soc* 2003;**6**:181-5.
21. Kim SW, Han WS, Park IA, Chung JK, Yeo JS, Moon WK, *et al.* Prospective study of 162 sentinel lymph node biopsies in breast cancer: usefulness of ultrasonography in patients selection. *J Korean Breast Cancer Soc* 2003;**6**:103-8.
22. Park JM, Jin SH, Kim MW, Yim H, Park CH, Chung KI, *et al.* Sentinel lymph node biopsy using technestium-99m antimony sulfied colloid and isosulfan blue dye in breast cancer patients. *J Korean Surg Soc* 2002;**62**:389-95.
23. Choi JW, Lee HD, Park BW, Jung WH, Ch KK, Ryu YH, *et al.* The necessity of learning period for sentinel lymphadectomy in breast carcinoma. *J Korean Breast Cancer Soc* 2003;**6**:29-34.