

## 유방암 환자에서 동위원소를 이용한 감시림프절 생검

연세대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>해부병리학교실, <sup>2</sup>핵의학교실, <sup>3</sup>진단방사선과학교실

이희대 · 김도일 · 최진욱 · 박병우 · 정우희<sup>1</sup> · 김희정<sup>1</sup> · 유영훈<sup>2</sup> · 오기근<sup>3</sup> · 손은주<sup>3</sup>

### Sentinel Lymph Node Biopsy Using Radioactive Material in Breast Cancer Patients

Hy-De Lee, M.D., Do Yil Kim, M.D., Jin Wook Choi, M.D., Byeong Woo Park, M.D., Woo Hee Jung, M.D.<sup>1</sup>, Hee Jung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Yong Hoon Ryu, M.D.<sup>2</sup>, Ki Keun Oh, M.D.<sup>3</sup> and Eun Ju Son, M.D.<sup>3</sup>

**Purpose:** In breast cancer, the single most important prognostic indicator is the axillary nodal status of the metastasis. This study was designed to discern the accuracy of sentinel node biopsy using radioactive material for the prediction of axillary nodal status.

**Methods:** The study group was selected from the Department of Surgery at Yonsei University Yongdong Severance hospital, and comprised 54 patients diagnosed with breast cancer with clinical stages I or II from Nov. 1998 to May. 1999. We performed lymphoscintigraphy and gamma-probe with 99mTc-antimony trisulfide colloid for the detection of sentinel nodes. The radiotracer was injected peritumorally 2 hours prior to the operation. During, surgery and after the sentinel node biopsy was performed, level I and II axillary lymph node dissection was completed. The sentinel node was divided into 3 pieces evenly. One piece was tested for frozen section diagnoses and the others were fixed for H&E staining and immunohistochemistry (IHC) using cytokeratin antibody to detect metastasis.

**Results:** The mean number of the sentinel nodes was 1.59. The detection rate of the sentinel node was 94.4% (51/54). Among 35 patients with negative sentinel nodes on frozen section, 4 patients (11.4%) demonstrated tumor metastasis on both permanent serial H&E sections and IHC using cytokeratin. Of the 31 patients with negative sentinel node by permanent serial section, 4 patients displayed metastasis in nonsentinel axillary nodes. These results revealed that the

sensitivity of the sentinel node biopsy was 83.3% and the negative predictive value was 81.1%. The false negative rate of the sentinel node biopsy was 16.7% with the permanent H&E and IHC section and 33.3% with the frozen section. In particular, in cases with tumors less than 2 cm, the sensitivity was 100% in frozen section as well as permanent section. **Conclusion:** A combination of preoperative lymphoscintigraphy and gamma probe-guided methods achieves high success rates in the identification of sentinel nodes. Multiple serial sections and IHC of the nodes are required to detect the micrometastasis of the sentinel nodes. The sentinel node biopsy is significantly accurate and may be considered as an alternative to replace the routine axillary node dissection, particularly in T1 breast cancer patients. (J Korean Surg Soc 2001;60:243-250)

**Key Words:** Sentinel node, Lymphoscintigraphy, Breast cancer

**중심 단어:** 감시림프절, 림프절 조영술, 유방암

Departments of General Surgery, <sup>1</sup>Pathology, <sup>2</sup>Nuclear Medicine and <sup>3</sup>Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### 서 론

감시림프절(Sentinel Lymph Node)이란 용어는 금세기 동안 여러 가지 개념으로 이해되어 왔지만 가장 일반적인 것은 원발종양으로부터 배출되는 림프액을 처음으로 받는 림프절을 지칭한다.

유방암에서 가장 중요한 예후인자인 액와부 림프절의 전이상태를 평가하기 위한 액와부 림프절 광청술은 꼭 필요한 술식이라고 할 수 있다. 그러나 액와부 림프절 광청술을 시행받은 유방암 환자들의 반수 이상에서 림프절 전이가 없기 때문에 이들에게서는 불필요한 액와부 절제술을 오직 예후 판정의 목적만으로 시행 받았다고 할 수 있다. 이들 환자들은 액와부 림프절 절제술을 시행받은 쪽의 팔이 손상을 받지 않도록 평생 조심하여야 하며 약 5~10%에서는 상지와 어깨의 운동이 제한될 수 있고 늑간 상완 신경통, 감염 및 림프 부종의 합병증이 발생한다.

책임저자 : 이희대, 서울특별시 강남구 도곡동 146-92  
☎ 135-270, 영동세브란스병원 외과 교수실  
Tel: 02-3497-3373, Fax: 02-3462-5994  
E-mail: hlee@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2000년 12월 7일, 게재승인일 : 2000년 12월 30일  
본 연구는 연세대학교 의과대학 교수연구비(승인번호 2000-23)로 이루어짐.

이런 맥락에서 선택적 림프절제술의 필요성은 과거부터 대두되었고, 1993년 Krag등은 동위원소를 이용하여, 1994년 Giuliano등은 생체염료를 이용하여 유방암 환자의 65.5~71%에서 감시림프절을 발견하고, 감시림프절 생검을 시행하여 그 위음성률이 낮음을 보고하였다.(1,2) 이후 최근까지 많은 연구들에서 유방암에서의 감시림프절 생검이 액와부 림프절 상태를 평가하는데 유용하다고 보고되고 있어 멀지 않은 미래에 감시림프절에 전이가 없는 환자에서 액와부 림프절 광청술을 생략할 수 있으리라 예상된다.

저자들은 유방암 환자에서 동위원소를 이용한 림프절 조영술과 감마선 검출기를 사용하여 감시림프절을 확인 후 생검을 시행하고, 동시에 전체 액와부 림프절 광청술을 시행한 후 그 결과를 비교하여 감시림프절 생검의 정확도를 검증하고, 감시림프절은 연속 절편한 후 면역조직화학염색을 시행하여 미세 전이의 유무를 판정하고 미세 전이율을 조사하였다.

**방 법**

**1) 연구대상**

1998년 11월부터 1999년 5월까지 연세대학교 영동세브란스병원 외과에 유방암으로 입원하여 수술을 시행할 환자 중 종양의 크기가 5 cm 미만이면서 임상적으로 액와부 림프절 전이가 없는 환자를 일차 대상으로 삼았다. 이들 환자들 중 수술을 시행할 쪽의 액와부에 과거 수술을 시행 받았던 적이 있는 경우와, 유도항암요법을 시행한 경우, 유방암 진단을 위해 종양 절제술을 이미 시행받은 경우, 그리고 여러 구역에 유방암이 미만성으로 퍼져 있는 경우는 연구대상에서 제외하여 총 54명의 환자를 대상으로 하였다.

**2) 방사성 동위원소를 이용한 림프절 조영술**

**(1) 방사성 동위원소화합물(Radiopharmaceutical):** 통상적인 림프절 조영술에 사용되는 colloid를 포함한 동위원소 화합물중 본 연구에서는 Tc-99m antimony trisulfide colloid를 사용하였다. Antimony trisulfide colloid는 일반적으로 구입할 수 있는 kit를 사용하였다.

**(2) 주사방법(Injection method):** 유방 종괴 주위 1 cm 이내의 유방실질의 12시, 3시, 6시, 9시 네 방향에 각각 0.2 mCi씩 총 0.8 mCi의 Tc-99m antimony trisulfide colloid를 3~4 ml의 생리 식염수로 희석하여, 수술 2시간 전에 주사하였다.

**(3) 림프절 조영술(Lymphoscintigraphy):** Tc-99m antimony trisulfide colloid 주입 후 환자의 위치를 수술 상황과 같은 위치로 고정한 후 10분간 동적 영상(dynamic imaging)을 얻은 후, 30분 60분, 90분, 120분 경과 시마다 정적

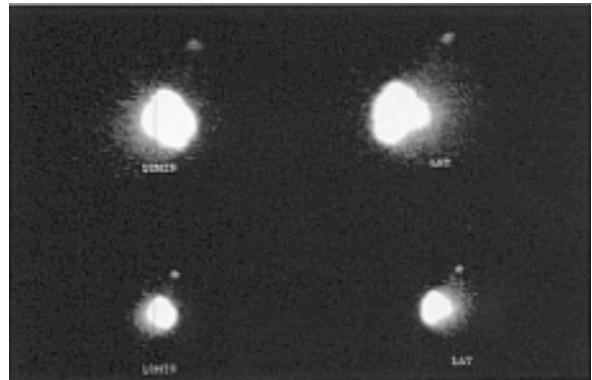


Fig. 1. Lymphoscintigraphy with Tc-99m antimony trisulfide colloid.

인(static) 림프절 조영술을 시행하여 감시림프절의 존재를 확인하였다(Fig. 1).

감시림프절의 위치를 확인하면 그 위치를 피부에 표시하고 환자를 수술실로 옮겨 수술 시작 전에 감마선 검출기(Navigator Gamma Guidance system, USSC)를 이용하여 감시림프절의 정확한 위치를 확인하고 피부에 다시 표시하여 림프절 조영술상의 위치와 비교하였다.

**3) 수술방법**

감시림프절 생검을 위한 피부 절개창을 내기 전에 원발 종양의 위치와 원발종양에 대한 수술 방법을 고려하여 최소한의 절개창이 되도록 고안하였다. 별도의 감시림프절 생검을 위한 절개창이 필요하면 림프절 조영술과 감마선 검출기를 이용하여 발견한 감시림프절의 위치가 표시된 피부에 최소한의 절개창을 만들고, 원발종양의 수술을 위한 절개창으로도 감시림프절의 생검이 가능하다면 원발종양에 대한 피부 절개창을 만들고 액와부의 피하지방을 절개한 후 소독된 장갑과 비닐로 싸여진 감마선 검출기의 Probe를 이용하여 주위의 방사선량보다 높은 방사선량을 보이는 Hot spot을 찾아 정확한 감시림프절의 위치를 확인하였다. Hot spot의 주위 조직을 조심스럽게 절개하여 림프절 구조를 확인하고 감시림프절을 절개하였다. 림프절이 완전히 박리되면 감마선 검출기의 Probe에 올려놓고 증가된 방사선량을 확인하여 감시림프절임을 최종 증명하였다. 수술범위 내 또 다른 Hot spot이 있는지 감마선 검출기로 자세히 조사하여 만약 있으면 같은 방법으로 또 다른 감시림프절을 생검하였다. 다른 Hot spot이 없으면 출혈부위를 지혈하고 감시림프절은 동결절편 병리조직검사를 의뢰하였다. 절개창을 Gauze나 Pad로 잘 덮은 뒤 원발종양에 대한 근치적 수술(변형근치유방절제술 혹은 유방보존술식)을 시행하였다. 감시림프절에 대한 동결절편 병리조직검사의 결과를 확인한 후 그 결과에 관계없이 액와부 림프절 광청술을 Level II까지 시행하였다.

4) 감시림프절 평가의 형태학적 방법

(1) 동결 절편 검사: 생검 즉시 감시림프절을 병리 검사 실로 보내 오염되지 않은 얇은 면도칼로 3등분으로 균등하게 나누어, 한 조각은 영하 24°C에서 동결 절편을 시행하여 림프절의 암 전이 여부를 병리 의사가 광학 현미경으로 관독하였고, 나머지 두 조각과 동결 절편 후 남은 부분은 10% 포르말린에 고정하였다.

(2) 연속 절편을 통한 일반 조직학적 검사: 동결 절편을 시행하여 암 전이 유무를 검색한 후 암 전이가 없는 경우에는 10% 포르말린에 고정한 조직을 통상의 방법으로 탈수하여 파라핀 블록을 만들었다. 파라핀 블록을 200 μm의 일정 간격을 두고 2 μm 두께로 2장을 연속으로 박절하여 총 6장의 연속 절편을 만들고 이중 3장은 통상적인 Hematoxylin-Eosin 염색을 시행하고 나머지 3장은 면역조직화학 염색을 시행하였다. Hematoxylin-Eosin으로 염색된 3장의 심부 연속 절편을 광학 현미경을 이용하여 암 전이 여부를 관독하였다.

(3) 면역조직화학 염색을 통한 병리학적 검색: 2 μm 두께로 3부위에서 심부 연속 절편한 조직을 coated slide에 도말하였고 탈 파라핀 과정 및 알코올 함유과정을 거쳐 수세한 다음 0.01 M sodium citrate 완충액(pH 6.0)에 담근 후 microwave oven에서 10분간 가열하였다. TBS 완충액(pH 7.6)으로 10분간 세척한 후에 내인성 과산화효소를 억제하기 위해 3% 과산화수소수를 떨구고 30분간 반응시킨 다음 TBS 완충액(pH 7.6)으로 10분간 세척하였다. 비특이적 면역염색을 차단하기 위해 정상 혈청에 30분 간 반응시킨 다음 차단용액을 제거하였고 일차항체인 monoclonal anti-human cytokeratin (clone MNF116, DAKO)을 떨구고 4°C에서 하룻밤 반응시켰다. 다음날 TBS로 10분간 세척한 후 LSAB kit (DAKO)를 이용하여 면역조직화학 염색을 시행하였고 acetyl-ethyl carbamazol로 발색시킨 후 Mayer's hematoxylin으로 대조 염색하여 광학 현미경으로 암 전이 유무를 검색하였다.

(4) 액와 림프절 검색: 절제된 액와 림프절을 위치에 따라 leve I, level II로 표시하고 잘 박리한 후 림프절의 크기가 1 cm 이하인 경우는 절반으로 자르고 1 cm 이상일 경우는 여러 단면으로 잘라 두께가 0.5 cm을 넘지 않도록 하였다. 절단된 림프절 조직을 cassette에 넣고 10% 포르말린에 고정한 후 2 μm 두께로 박절하고 통상의 방법으로 Hematoxylin-Eosin염색을 시행하여 액와 림프절의 전이 유무를 관독하였다.

5) 통계처리 및 결과 분석

위와 같은 방법으로 실험을 진행하여 동위원소 99mTc-antimony trisulfide를 이용한 림프절 조영술과 감마선 검출기를 사용한 감시림프절의 발견율과 정확도를 계산하였

고, 생검 직후의 동결 절편 검사, 3부위의 연속 절편을 통한 조직학적 검사와 면역화학염색방법에 의해 검색된 감시림프절에서 암의 전이 여부를 확인하고 액와부 림프절 광청술을 통하여 액와부 림프절 전이를 예측할 수 있는 감시림프절의 양성 예측도 및 음성 예측도, 민감성(sensitivity), 특이성(specificity) 등을 평가하였다. 통계처리 방법은 개인용 컴퓨터를 이용하여 SPSS VERSION 7.5를 통해 분석하였다.

결 과

대상 환자는 모두 54예로서 평균연령은 46.6세(30~77세)이고 병기 1이 18예, 병기 2가 31예였다. 원발종양의 크기는 평균 2.51 cm으로 가장 작은 예는 0.6 cm이었고, 가장 큰 예는 5.0 cm이었다. 원발종양의 위치는 외상부가 23예, 중상부가 14예, 중외부가 4예로 액와부 림프절 주위에 위치한 경우가 모두 41예로 75.9%를 차지하였다.

전체 54예 중 림프절 조영술상에서 감시림프절을 발견한 경우는 45예로서 림프절 조영술의 감시림프절에 대한 발견율은 83.3%이며, 수술 중 감마선 검출기를 이용하여 감시림프절을 발견할 수 없었던 경우는 3예로 모두 51예에서 감시림프절을 발견하여 그 발견율은 94.4%였다.

감시림프절이 발견된 51명의 환자에서 발견된 총 감시림프절의 수는 86개로 환자당 발견된 감시림프절의 수는 1.59개이며, 총 절제된 액와부 림프절의 수는 830개로 환자 1인당 평균 15.4개의 액와 림프절이 절제되었다(Table 1).

감시림프절 86개의 30.2%인 26개가 암 전이가 있었고, 액와 림프절 830개의 4.3%인 36개에서 암 전이가 발견되었다(Table 1).

수술 중 동결절편 병리검사상 감시림프절의 암 전이가 발견된 경우는 16예였고, 암 전이가 없었던 경우는 35예였다. 동결절편 병리검사상 암 전이가 없었던 35예에서 시행한 연속 절편 및 cytokeratin에 대한 면역화학염색에서 암 전이가 발견된 경우는 4예였고, 감시림프절 이외의 림프절에서 암 전이가 발견된 경우는 4예로 동결 절편상 감

Table 1. Sentinel and axillary lymph node status

	Sentinel LN		Axillary LN	
	Count	%	Count	%
Total	86		830	
Mean	1.59		15.4	
Metastasis				
Positive	26	30.2	36	4.3
Negative	60	69.8	794	95.7

**Table 2.** Results of sentinel lymph node with frozen Hematoxylin-Eosin stain

	Axillary LN status		Total
	Negative	Positive	
Sentinel LN on frozen			
Negative	27	8	35
Positive	16	16	
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>24</b>	<b>51</b>

False negative: 8/24 ~ 33.3%      Sensitivity: 24/16 ~ 66.7%  
 Specificity: 27/27 ~ 100%      Accuracy: 43/51 ~ 84.3%  
 Negative Predictive value: 27/35 ~ 77.1%

**Table 3.** Results of sentinel lymph node with permanent hematoxylin and Eosin stain and immunohistochemical stain for cytokeratin

	Axillary LN status		Total
	Negative	Positive	
Sentinel LN on permanent			
Negative	27	4	31
Positive		20	20
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>24</b>	<b>51</b>

False negative: 4/24 ~ 16.7%      Sensitivity: 20/24 ~ 83.3%  
 Specificity: 27/27 ~ 100%      Accuracy: 47/51 ~ 92.2%  
 Negative Predictive value: 27/35 ~ 87.1%

시림프절 위음성률은 33.3%, 연속절편 및 면역화학염색상 감시림프절의 위음성률은 16.7%이었다. 결국 동결 절편상에서의 감시림프절의 민감도는 66.7%, 특이도는 감시림프절의 정의상 100%, 정확도는 84.3%, 음성예측도는 77.1%이었으며, 연속절편 및 면역화학염색상의 감시림프절의 민감도는 83.3%, 특이도 100%, 정확도는 92.2%, 음성예측도는 81.1%이었다(Table 2, 3).

원발종양의 크기에 따른 감시림프절의 정확도를 보면 종양의 크기가 2 cm 이하인 T1 병변의 환자에서는 감시림프절이 음성인 9예 모두에서 다른 액와부 림프절의 암 전이가 발견되지 않아 감시림프절의 민감도는 100%였다 (Table 4).

**고 찰**

과거부터 유방암의 치료를 위하여 수술 요법, 방사선 요법, 화학 요법, 호르몬 요법, 면역 요법 등의 여러 가지

**Table 4.** Accuracy of sentinel node biopsy according to T stages

	T stage		Total
	T1	>T2	
True result	18 (100%)	25 (75.8%)	43 (84.3%)
False negative on permanent	0	4 (12.1%)	4 (7.8%)
False negative on frozen	0	4 (12.1%)	4 (7.8%)
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>33</b>	<b>51</b>

치료 방법이 시행되어왔으나, 유방암의 예후는 이러한 치료방법보다는 오히려 병기에 따라 많은 차이를 보이며, 특히 액와 림프절 전이는 가장 중요한 예후인자로 거론되어 왔다. Fisher등은 변형근치유방 절제술을 시행하고 보조 화학 요법을 시행하지 않았을 때 액와부 림프절의 전이가 있는 환자의 경우 10년 재발률과 생존율이 76%와 25%인데 반하여 액와부 림프절 전이가 없는 경우는 24%와 65%로 보고하였다.(3) 또 액와 림프절 전이가 없는 환자군의 5년 생존율이 70%를 넘지만 1~3개의 림프절 전이가 있는 환자들의 5년 생존율은 60% 내외로 떨어지며 10개 이상의 액와 림프절 전이가 있는 군에서는 30% 이하에서만 5년 생존을 기대할 수 있다.(4) 따라서 림프절 전이가 없는 유방암 환자들에서는 검사된 림프절의 숫자가 매우 중요한 의미를 지니게 되며 검사된 림프절의 숫자가 많을수록 림프절 전이가 될 가능성은 높아진다.(5) 액와부 림프절 전이 여부는 종양의 크기와 상관관계를 보이지만 스테로이드호르몬 수용체의 발현이나 종양의 증식능 등의 다른 생물학적 예후인자들과의 상관관계는 비교적 없는 것으로 알려져 있다.

임상적으로는 액와부 림프절 전이가 예후인자로는 중요하지만 액와부 림프절 광청술 자체가 종양의 국소치료로서 의미를 갖는지에 대한 논란이 대두되고 있으며, 모든 유방암 환자에서 림프절 광청술을 시행할 필요는 없는 것으로 의견이 모아지고 있다. 유방암 환자에서 액와부 림프절 광청술을 시행하는 이론적 배경은 정확한 병기의 결정, 효과적인 국소치료율의 향상 및 생존율의 향상으로 요약할 수 있다.

일반적으로 림프절의 암 전이는 level I에서 level II, level III의 순으로 진행하여, 암이 진행될수록 고위 림프절 쪽으로 전이하는 것이 보통이나, level I에 전이가 없이 level II나 level III로 전이를 일으키는 불연속전이도 보고되어 있다. 암이 level I에 전이하지 않고 바로 level II에 전이하는 불연속전이의 빈도는 1.5~29%로 보고자마다 많은 차이를 나타내나, level I, II를 거치지 않고 바로 level III에 전이하는 경우는 드문 것으로 보고되고 있다.(6-9)



Axillary sampling은 해부학적 구조물에 상관없이 level I의 액와 림프절을 제거하는 방식으로 Kissin등은 이방법과 level I과 II 광청술을 비교하였을 때 24%에서 병기 측정을 잘못하였다고 보고하였으나(10) Steele등은 양군에서 의미 있는 차이를 관찰하지 못하였다고 보고하였다.(11) 그러나 액와부 광청술을 시행하면 10개 이상의 림프절이 절제되기 때문에 병기하향 현상이 없으며, 액와부 림프절 양성이라도 액와에 부가적인 치료가 필요없고, 또 완전한 액와부 광청술을 시행하면 국소 재발의 빈도를 최소화시킬 수 있다는 장점이 있고 현재까지 액와부 광청술이 환자의 전체 생존율을 향상시킨다는 보고는 없으나, 액와부 광청술로 생존율의 향상을 얻을 수 있는 환자군이 존재할 개연성은 높다고 할 수 있다.

최근의 외국 보고들을 살펴보면 약 65%에서 70%의 환자가 림프절 전이가 없으며, 또 우리 나라 유방암 연구회에서의 보고에 따르면 1996년 국내 유방암 환자 중 액와부 림프절의 전이가 없는 경우가 52.8%로 상당히 높아 향후 유방암에 대한 정기검진의 정착과 유방 촬영술의 발전으로 그 빈도는 높아지리라 예상된다.(12) 그러나 이런 환자들 중 20~30%는 재발 및 전이를 보여 사망에 이르게 된다. 그 이유로 첫째, 유방암이 림프절에 전이하지 않고도 혈류를 따라 원격전이를 일으킬 수 있다는 점을 들 수 있다. 이에 대한 보완으로 종양의 크기, 조직학적 분화도, 상피내암의 정도, 림프관 침범 여부, 종양세포의 증식능의 차이 및 호르몬 수용체의 유무 등 다른 여러 예후인자들을 고려하고 있으나 고위험군의 예측에는 한계가 있다. 둘째, 실제로 림프절 전이가 있어도 검사방법이 불완전하여 진단하지 못하는 경우가 있을 수 있다. 이는 다시 세가지 경우로 나눌 수 있는 데가 있는데, 첫째, 수술시 림프절을 철저히 광청하지 못한 경우이고, 둘째, 절제한 조직에서 전이림프절을 찾아내지 못한 경우, 마지막으로 림프절의 병리조직검사 시 전이된 병소를 찾아내지 못하는 경우 등이다.

림프절에 대한 일반적인 병리학적 검사방법은 림프절마다 하나 혹은 두 개의 조직절편을 만들어 H&E 염색을 하는 방법이다. 이 방법의 문제점은 림프절의 일부분에만 암 전이가 있을 때 전이병소를 놓칠 수 있다는 점이다. 실제로 림프절에 대한 통상적인 병리검사 결과 암 전이가 발견되지 않은 N(0) 유방암을 대상으로 림프절의 연속절편을 만들어 H&E 염색을 하여 검사하면 미세한 전이병소를 발견할 수 있는 확률이 10~20%에 이르는 것으로 보고되어 있다.(13-15) Pickren등과 Fisher등의 보고는 이들 미세 전이가 있는 환자들과 없는 환자들간의 생존율의 차이가 없다고 하였지만 최근의 de Mascarel등은 이와는 다른 결과를 보고하였다. 즉 통상적인 병리검사상 N(0)였던 1,680명의 유방암을 대상으로 하여 림프절 연속절편을 만들어 검사한 결과 20%에서 단일 림프절에 잠재성 암 전

이가 있음을 발견하였는데, 이중 7%는 직경 2 mm 이하의 현미경적 전이(micrometastases)였고 13%는 2 mm 이상의 육안적인 전이(Macrometastases)였다. 이들 환자들을 7년간 추적조사한 결과 현미경적 전이가 있는 환자군과 육안적 전이가 있는 환자군 모두 N(0) 환자군에 비하여 비록 큰 차이는 아니지만 생존율이 유의하게 감소함을 보여주었다( $p=0.0369$ ).

근래에는 상피세포의 항원에 대한 단클론 항체를 이용하여 림프절의 미세한 암 전이를 검사하는 면역조직화학적 검사방법이 이용되고 있으며 연속절편검사와 마찬가지로 10~20%의 잠재성 암 전이를 발견할 수 있는 것으로 알려져 있다.(15,16) 뿐만 아니라 최근에는 중합효소 연쇄반응(PCR)과 같은 분자생물학적 기법을 이용하여 림프절의 현미경적 암 전이를 진단하는 방법도 보고되어 있다.(17,18) 하지만 절제된 모든 림프절을 검사해야 하기 때문에 많은 시간과 노력을 필요로 하여 임상에서 적용하는데는 어려움이 있다.

감시림프절(Sentinel Lymph Node)이란 용어는 금세기 동안 여러 가지 개념으로 이해되어 왔지만 가장 일반적인 것은 원발종양으로부터 배출되는 림프액을 처음으로 받는 림프절을 지칭한다. 하지만 경우에 따라서 여러 림프절이 모여 있던지 아니면 다른 위치에 여러 개의 감시림프절이 존재할 수도 있다. 선택적인 림프절 절제술의 목적으로서 감시림프절 절제술의 현대적 개념은 1977년 Cabanas에 의해 확립되어, 그는 감시림프절의 조직생검을 근치적 림프절 절제술 전에 시행할 수 있고, 감시림프절의 병리조직학적 상태가 선택적 림프절 절제술을 위한 기초가 된다고 하였다.(19) 1992년 Morton등은 악성흑색종 환자에서 생체염료를 원발종양 주위에 주입하여 감시림프절을 발견하고 생검하여 그 위음성률이 1% 이하라고 보고하였고,(20) 이후 동위원소를 이용하여 림프절 조영술을 시행하고 수술 중 감마선 검출기로 감시림프절을 발견하여 생검하는 방법도 개발되어 더욱 낮은 위음성률이 보고되었다.

유방암에서 가장 중요한 예후인자인 액와부 림프절의 전이상태를 평가하기 위해 액와부 림프절 광청술은 꼭 필요한 술식이라고 할 수 있으나 반수 이상의 유방암 환자에서 림프절 전이가 없기 때문에 이들에게서는 불필요한 액와부 절제술을 오직 예후 판정의 목적만으로 시행 받았다고 할 수 있다. 이들 환자들은 액와부 림프절 광청술을 시행한 쪽의 팔에 손상을 받지 않도록 평생 조심하여야 하며 약 5~10%에서는 상지와 어깨의 운동이 제한될 수 있는 늑간 상완 신경통, 감염 및 림프 부종의 합병증이 발생한다.

이런 맥락에서 선택적 림프절제술의 필요성은 과거부터 대두되었고, 1993년 Krag등(1)은 동위원소를 이용하여, 1994년 Giuliano등(2)은 생체염료를 이용하여 유방암 환자

의 65.5~71%에서 감시림프절을 발견하고, 감시림프절 생검을 시행하여 그 위음성률이 낮음을 보고하였다. 본 연구에서도 감시림프절 86개의 30.2%인 26개가 암 전이가 있는 것으로 보고되었으며, 액와 림프절 830개의 4.3%인 36개에서 암 전이가 발견되었다. 감시림프절의 암 전이율이 다른 액와부 림프절의 암 전이율보다 월등히 높아 감시림프절의 정의에 합당함을 알 수 있었다. 또한 감시림프절의 정확도가 92.2%, 음성예측도가 87.1%로 기존의 연구들과 비슷한 결과를 얻을 수 있었다.

통상적인 림프절 조영술에 사용되는 colloid를 포함한 동위원소 화합물 중 본 연구에서는 Tc-99m antimony trisulfide colloid를 사용하였다. 사용된 동위원소 화합물의 평균 입자의 크기는 3~30 nm로서 대개 주사 후 3시간에 주사량의 45%가 림프절에 섭취되며 Tc-99m sulfur colloid에 비하여 입자의 크기가 작으므로 감시림프절로의 통과 시간이 더 빠른 것으로 알려져 있다. Antimony trisulfide colloid는 상업적으로 이용이 가능한 kit preparation을 사용한다. 사용된 동위원소는 Tc-99m으로서 반감기는 6.03 시간이며 베타선의 방출이 전혀 없으며 섬광카메라(scintillation camera)로 영상을 만들 때 가장 우수한 물리적인 성질을 가지고 있는 방사성 동위원소이다. 140 KeV의 감마선을 방출하며 발생기(generator)로부터 구할 수 있어 이용에 용이한 장점이 있다. Tc-99m과 antimony trisulfide colloid의 표지(labeling)는  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 와 antimony trisulfide colloid vial에 hydrochloride acid를 첨가한 후 100°C의 끓는 물에서 30분간 가열하면 표지가 가능하다.

감시림프절을 생검할 때 보통 림프절 주위에 혈관이 함께 주행하기 때문에 혈관 손상을 주의하여야 출혈을 피할 수 있다. 주위 혈관 및 지방들과 잘 분리하여 방사선량이 증가된 림프절을 확인하고 림프절이 찢개지지 않도록 주의하며 박리하여야 하며 만약 림프절이 절개되거나 부서지게 되면 중앙세포가 수술 범위에 감염되어 국소 재발의 위험이 증가되므로 특히 주의하여야 할 것이다.

감시림프절은 림프절 가운데 암의 전이 가능성이 가장 높은 림프절이므로 이 림프절에 연속절편검사나 면역조직화학적 검사를 시행하여 액와부 림프절의 미세 전이 여부를 평가하는 방법이 연구되고 있다. 유방암에서의 액와부 림프절의 미세 전이는 최근의 대다수의 논문들에서 일반적인 H&E 염색상으로 발견된 경우와(21,22) 연속 절편에 의한 병리 조직학적 방법으로 발견된 경우(23,24) 모두 재발과 생존율에 나쁜 영향을 미친다고 보고되었다. 면역화학염색을 이용하여 발견한 미세 전이의 예후적인 중요성에 대해서는 아직 논란이 있으나 여러 후향적 논문에서 미세 전이가 있으면 없는 경우에 비해 예후가 나쁘다고 보고되었다.(15,25) 감시림프절의 검사에 있어서 병리적 방법은 림프절을 연속절편하는 방법에서부터 염색방법까지 보고마다 다양하다.(1,26-28) 최근에는 면역화학검사를

이용한 방법이 많이 이용되고 있으며, H&E 염색에서 림프절 전이가 없던 환자들이 면역화학염색을 하였을 경우 약 10% 내외에서 림프절의 미세 전이가 발견되어 병기 I에서 병기 II로 upstaging된다고 보고되고 있다.(29,30) Turner등은 면역화학염색을 위해 조직을 몇 번이나 나누어 검사하여야 하는지에 대한 연구를 하여 2번 이상의 연속 절편을 하면 그 이상 연속 절편하는 것과 차이가 없다고 보고하였다.(31) 감시림프절에 대한 RT-PCR을 이용한 미세 전이의 측정도 최근에 여러 연구가 보고되어 면역화학 검사보다 약간 높아진 미세 전이의 발견율이 보고되었으나 대상 환자의 수가 적어 통계적인 유의성을 부여하기에는 어려움이 있다.(32) 본 연구에서도 감시림프절에 일반적인 H&E 염색으로 전이를 발견할 수 없었으나 면역화학 염색에서 미세 전이가 발견된 경우가 4예로 이들은 감시림프절에만 미세 전이가 있다고 할 수 있다. 그러나 이들이 기존의 방법으로 분류하였을 때 림프절 전이군의 예후를 따르지 비전이군의 예후를 따르는 추적관찰이 필요하다.

근래 유방전문의들의 액와 림프절 치료 방향은, 조기 발견될 경우 감시림프절 절제만으로도 종래의 림프절 광청술에 해당하는 예후 판정 및 치료 효과를 얻을 수 있다는 데 심증적으로 동의하고 있으나 세계적으로 이와 같은 결론은 아직 없는 실정이며 단지 protocol study가 진행중이다. 국내에서도 양등(33)이 T1병변에서 이런 가능성을 시사한 적이 있다.

2 cm 이하의 작은 병소를 가진 경우 감시림프절의 정확도는 100%, 음성예측도 100%로 병변이 작을수록 감시림프절의 액와부 림프절에 대한 예측력이 향상됨을 본 연구에서 관찰하여 좀더 예가 늘면 2 cm 이하의 T1 병변을 가진 환자에서는 감시림프절 생검만으로도 액와에 대한 수술이 가능할 것으로 생각되어 향후 이와 같은 초기병변 환자에서는 액와부 림프절 광청술의 생략이 가능할 것이라고 예상된다.

## 결론

유방암 환자에서 Tc-99m antimony trisulfide colloid를 이용하여 감시림프절 생검을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 전체 54예 중 림프절 조영술상에서 감시림프절을 발견한 경우는 45예로서 림프절 조영술의 감시림프절에 대한 발견율은 83.3%이며, 수술 중 감마선 검출기를 이용하여 감시림프절을 발견할 수 없었던 경우는 3예로 모두 51예에서 감시림프절을 발견하여 그 발견율은 94.4%였다.

2) 감시림프절이 발견된 51명의 환자에서 발견된 총 감시림프절의 수는 86개로 환자당 발견된 감시림프절의 수는 1.59개이며, 총 절제된 액와부 림프절의 수는 830개로

환자 1인당 평균 15.4개의 액와 림프절이 절제되었다.

3) 감시림프절 86개의 30.2%인 26개가 암 전이가 있는 것으로 보고되었으며, 그외의 액와부 림프절 830개의 4.3%인 36개에서 암 전이가 발견되었다

4) 수술 중 동결 절편 병리검사상 감시림프절의 암 전이가 발견된 경우는 16예였고, 암 전이가 없었던 경우는 35예였다. 동결 절편 병리검사상 암 전이가 없었던 35예에서 시행한 연속 절편 및 cytokeratin에 대한 면역화학염색에서 암 전이가 발견된 경우는 4예였고, 감시림프절 이외의 림프절에서 암 전이가 발견된 경우는 4예로 동결 절편상 감시림프절 위음성률은 33.3%, 연속절편 및 면역화학염색상 감시림프절의 위음성률은 16.7%이었다. 결국 동결절편상에서의 감시림프절의 민감도는 66.7%, 특이도는 감시림프절의 정의상 100%, 정확도는 84.3%, 음성예측도는 77.1%이었으며, 연속절편 및 면역화학염색상의 감시림프절의 민감도는 83.3%, 특이도 100%, 정확도는 92.2%, 음성예측도는 81.1%이었다.

5) 원발종양의 병기에 따른 감시림프절의 정확도를 보면 종양의 크기가 2 cm 이하인 T1 병변의 환자에서는 감시림프절이 음성인 9예 모두에서 다른 액와부 림프절의 암 전이가 발견되지 않아 감시림프절의 민감도는 100%이었다.

결론적으로 감시림프절 생검은 액와부 림프절의 암 전이를 평가하는데 비침습적이면서도 정확한 방법이며 특히 원발 종양이 작을 수록 더 정확하여 T1 병변의 경우 감시림프절 생검에서 암 전이가 없을 경우 향후 액와부 림프절 절제술을 생략할 수 있을 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-9.
- 2) Guiliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8.
- 3) Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970;131:79-84.
- 4) Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by American college of Surgeon. *Cancer* 1980;45:2917-24.
- 5) Mouridsen HT, Andersen J, Andersen KW, Axelsson C, Blichert-Toft M, Dombrowsky P, et al. Classical prognostic factors in node-negative breast cancer: the DBGK experience. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:163-7.
- 6) Rosen PP, Martin ML, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma: analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg* 1983;197:276-83.
- 7) Danforth DN Jr, Findlay PA, McDonald HD, Lippman ME, Reichert CM, d'Angelo T, et al. Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1986;4:655-62.
- 8) Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T, et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion: an analysis of 539 cases. *Cancer* 1987;59:682-7.
- 9) Chevinsky AH, Ferrara J, James AG, Minton JP, Young D, Farrar WB. Prospective evaluation of clinical and pathologic detection of axillary metastases in patients with carcinoma of the breast. *Surgery* 1990;108:612-7.
- 10) Kissin MW, Thompson EM, Price AB, Slavin G, Kark AE. The inadequacy of axillary sampling in breast cancer. *Lancet* 1982;1:1210-2.
- 11) Steele RJ, Forrest AP, Gibson T, Stewart HJ, Chetty U. The efficacy of lower axillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: a controlled randomized trial. *Br J Surg* 1985;72:368-9.
- 12) Korean Breast Cancer Society. Korean breast cancer data of 1996. *J Korean Surg Soc* 1998;55:621-35.
- 13) Pickren J. Significance of occult metastases. *Cancer* 1961;14:1266.
- 14) Fisher ER, Swamidoss S, Lee CH, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Detection and significance of occult axillary metastases in patients with invasive breast cancer. *Cancer* 1978;42:2025-31.
- 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* 1992;66:523-7.
- 16) Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Delsol G. Micrometastases to axillary lymph node from carcinoma of breast: Detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer* 1987;55:303-6.
- 17) Noguchi S, Aihara T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Detection of breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction. Comparison between MUC1 mRNA and keratin 19 mRNA amplification. *Am J Pathol* 1996;148:649-56.
- 18) Hoon DSB, Sarantou U, Doi F, Chi DDJ, Kuo C, Conrad AJ, et al. Detection of metastatic breast cancer by  $\beta$ -hcg polymerase chain reaction. *Int J Cancer* 1996;69:369-74.
- 19) Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:2, 456-66.
- 20) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FC, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*, 1992;127:392-9.

- 21) Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, Weathers E, Fracchia AA, Kinne DW. Axillary micro- and macrometastases in breast cancer: prognostic significance of tumor size. *Ann Surg* 1981; 194:585-91.
  - 22) Clayton F, Hopkins CL. Pathologic correlates of prognosis in lymph node-positive breast carcinomas. *Cancer* 1993;71:1780-90.
  - 23) Friedman S, Bertin F, Mouriessse H, Benchabat A, Genin J, Sarrazin D, et al. Importance of tumor cells in axillary node sinus margins ('clandestine' metastases) discovered by serial sectioning in operable breast carcinoma. *Acta Oncol* 1988; 27:483-7.
  - 24) Neville AM. Breast cancer micrometastases in lymph nodes and bone marrow are prognostically important. *Ann Oncol* 1991;2:13-4.
  - 25) Clare SE, Sener SF, Wilkens W, Goldschmidt R, Merkel D, Winchester DJ. Prognostic significance of occult lymph node metastases in node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997;4:447-51.
  - 26) Giuliano AE, Dale P, Turner RR, Morton D, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222:394-9.
  - 27) Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, Wells K, Ross M, DeConti R, et al. Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996;223:217-24.
  - 28) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
  - 29) Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS, Spitz FR, Bedrosian I, Conant EF, et al. Immunohistochemistry with pancyokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1999;1098-103.
  - 30) Pendas S, Dauway E, Cox CE, Giuliano R, Ku NN, Schreiber RH, et al. Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients. *Am Surg* 1999;65:500-505.
  - 31) Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Path* 1999;23:263-7.
  - 32) Bostick PJ, Huynh KT, Sarantou T, Turner RR, Qi K, Giuliano AE, et al. Detection of metastases in sentinel lymph nodes of breast cancer patients by multiple-marker PT-PCR. *Int J Cancer* 1998;79:645-51.
  - 33) Yang JH, Lee SD, Nam SJ, Kim BT, Park HL, Ko YH, et al. Clinical application of sentinel node biopsy in T1 or breast cancers - Is it effective or feasible? -. *J Korean Surg Soc* 2000;58:29-33.
-