

## 유방암에서 감마 탐침자를 이용한 감시림프절 생검

서울대학교 의과대학 외과학교실

김성원 · 강희준 · 정기욱 · 김희정 · 고창대 · 윤여규 · 오승근 · 최국진 · 노동영

### Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Using a Gamma-detection Probe

Sung-Won Kim, M.D., Hee Joon Kang, M.D., Ki-Wook Chung, M.D., Hee Joung Kim, M.D., Chang Dae Ko, M.D., Yeo-Kyu Youn, M.D., Seung Keun Oh, M.D., Kuk Jin Choe, M.D. and Dong-Young Noh, M.D.

**Purpose:** Sentinel lymph node (SLN) biopsy has emerged as a substitute for a conventional axillary lymph node (ALN) dissection in early breast carcinomas. We evaluated SLN biopsy in breast carcinoma using a gamma-detection probe in order to identify its accuracy as a staging procedure for lymph node status.

**Methods:** Fifty-one patients with breast carcinomas who underwent a SLN biopsy followed by an ALN dissection between June 1999 and January 2001 were evaluated. Tc 99m antimony trisulfide colloid was used as a tracer and SLN biopsy using a gamma-detection probe was done following breast lymphoscintigraphy. Intraoperative imprint cytology (II C) was done for each SLN. If a SLN biopsy was free of metastasis by permanent hematoxylin and eosin (H&E) staining, immunohistochemical (IHC) staining using pan-cytokeratin was done to detect micrometastasis.

**Results:** ALN metastases were identified in 21.6% of patients and the resection rate of SLN was 94.1%. The mean number of resected SLN was 1.8, all located at the axilla. IIC had a sensitivity of 72.7% and a specificity of 100%. The false-negative rate of SLN biopsy was 12.5% when SLNs were evaluated by H&E staining alone. However, the false-negative rate improved up to 0% when IHC staining was added.

**Conclusion:** SLN biopsy using a gamma-detection probe proved to be a very sensitive method to detect SLN in breast carcinoma patients. Frozen biopsy should be added to improve the outcomes of intraoperative examination of SLN. If permanent biopsy revealed that SLN was free of tumor

the by H&E staining, IHC staining should be done to improve false-negative rate of SLN biopsy. (J Korean Surg Soc 2001;60:483-489)

**Key Words:** Sentinel lymph node, Breast carcinoma, Gamma-detection probe

**중심 단어:** 감시림프절, 유방암, 감마 탐침자

Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

### 서 론

유방암에서 감시림프절 생검은 액와림프절의 전이여부를 결정하는 새로운 병기결정 방식으로 정착되어 가고 있다. 감시림프절 생검은 Cabana등(1)에 의해서 음경암에서 최초로 사용되기 시작하여 1992년 Morton등(2)이 흑색종의 림프절 절제에 이용하면서, 유방암에서도 널리 이용되기 시작하였다. 감시림프절은 유방암 전이가 있을 가능성이 가장 높은 림프절로서 평균 10개 이상의 림프절을 대상으로 제한된 병리검사를 실시하는 현실적인 문제를 해결할 수 있게 되었다. 한 두개의 감시림프절을 대상으로 연속절편,(3) 면역조직화학 염색,(4) 역전사 연쇄중합효소 반응(5) 등을 시행하여 좀 더 철저한 검사가 가능하게 되었다. 아직까지 위의 검사를 토대로 한 림프절 미세전이가 환자의 예후와 어떤 상관관계가 있는지에 대해서는 결론이 나지 않은 상태이지만, van Diest등(6)은 감시림프절에 대한 검사를 위해서 수술 후 3개에서 5개의 절편을 hematoxylin & eosin (H&E) 염색으로 검사하고, 같은 슬라이드로 면역조직화학 염색을 동시에 실시할 것을 권하고 있다.

감시림프절을 찾아내는 방법으로 현재 쓰이고 있는 방법으로는 크게 생체염료를 이용하는 방법, 동위원소를 이용하는 방법, 두 가지를 조합하여 사용하는 방법이 있다. 물론 장단점이 있기는 하나 두 가지를 조합하여 사용하는 것이 감시림프절을 찾아낼 수 있는 확률도 높아지고, 위 음성 감시림프절 생검의 빈도도 줄어든다고 알려져 있다.(7) 국내에서의 감시림프절 생검의 빈도도 점차 증가하

책임저자 : 노동영, 서울시 종로구 연건동 28번지  
☎ 110-744, 서울대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 02-760-2921, Fax: 02-766-3975  
E-mail: dynoh@plaza.snu.ac.kr

접수일 : 2001년 2월 26일, 게재승인일 : 2001년 3월 7일

는 추세로 양등(8)은 111명의 유방암환자를 대상으로 생체염료를 이용하여 감시림프절 생검의 경험을 보고한 바 있다. 이에 본 저자들은 51명의 유방암환자를 대상으로 감마 탐침자를 이용하여 시행한 감시림프절 생검의 결과를 보고하고자 한다.

## 방 법

### 1) 연구대상

1999년 6월부터 2001년 1월까지 서울대학교병원에서 유방암으로 수술 받은 환자 중 감시림프절 생검을 시행한 51명의 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 감시림프절 생검의 시술 기준으로는 종괴의 크기가 5 cm 이하이고, 수술 전 세침흡인 생검(fine needle aspiration cytology), 중앙부절침 생검(core needle biopsy), 절제 생검(excisional biopsy) 등을 이용하여 유방암으로 진단된 경우이면서 임상적으로 액와림프절이 축지 되지 않는 환자를 선택하였다. 수술 전 항암치료의 과거력이 있거나, 임신 중, 혹은 수유 중인 여성, 과거 액와부 수술을 시행한 환자는 대상에서 제외되었다.

### 2) 감시림프절 생검

수술 당일 아침 Tc99m antimony trisulfide colloid 0.4 mCi를 0.1 cc 생리식염수에 희석하여 종괴의 중앙부위 한 곳에 피내 주사한 후 45분 뒤 전후면 영상과 측면 영상을 감마 카메라를 이용하여 촬영하고 대략의 감시림프절의 위치와 수를 확인하였다. 단, 하루 두 개 이상의 감시림프절 생검을 하는 경우는 감마 카메라의 촬영 일정 문제로 촬영을 하지 못한 경우도 있었다. 피내주사 후 2시간에서 3시간 뒤 수술장에서 전신마취하에서 감마 탐침자(Navigator<sup>®</sup>, USSC)를 이용하여 액와부위를 검색하여 가장 감마선의 강도가 높은 열점(hot spot)을 찾은 후 이 위치의 피부에 2 cm 내지 3 cm의 절개를 가하고 탐침자를 이용하여 감시림프절을 찾고 생검을 시행하였다. 절제된 감시림프절을 탐침자를 이용하여 10초간의 감마선 값을 기록하였고, 액와부의 감마선 값이 이 감시림프절의 10% 이하가 될 때까지 감시림프절 생검을 계속하였다. 생검한 림프절은 반으로 절개한 후 수술장 병리과로 보내져 각인세포검사(imprint cytology)를 시행하였다. 감시림프절 생검이 끝난 후 유방에 대한 수술을 시행하였고, 감시림프절 생검의 결과와 무관하게 3군까지 액와림프절 광침술을 시행하였다. 수술 후 파라핀 포매된 모든 감시림프절에 대해서 H&E 염색을 시행하였고, 감시림프절에 전이가 없었으나 다른 비감시림프절에는 전이가 있었던 위음성예에 대해서는 추가로 pan-cytokeratin을 이용하여 면역조직화학 염색을 실시하였다.

### 3) 면역조직화학 염색

파라핀 포매된 조직을 4  $\mu$ m 두께로 박절한 뒤 silane 또는 poly-L-lysine이 처리된 slide에 얹어 통상의 방법대로 탈파라핀하고 증류수로 씻은 뒤 3% 과산화수소로 5분간 처리하였다. 다음 10 mM citrate buffer (Ph 6.0)에 담근 채 750 W microwave에 5분 그리고 trypsin에 5분 처리하고 PBS 용액으로 세척한 뒤 정상 쥐 혈청으로 20분간 반응시켰다. 여기에 200배 희석된 pan-cytokeratin 단클론 항체(DAKO<sup>®</sup>)를 얹어 30분 동안 반응시킨 후 PBS용액으로 반응을 중지시키고 연결항체(linked antibody; biotinylated horse anti-mouse serum)로 30분간 상온에서 처리하였다. 다시 PBS용액으로 세척한 후 표지항체(labeled antibody; avidin-biotinylated peroxidase complex)로 30분간 반응시켰다. 발색은 diaminobenzidine (Sigma<sup>®</sup>)을 사용하였으며 Meyer 씨 hematoxylin으로 대조 염색하였다. 각각의 슬라이드는 저배율의 광학현미경으로 양성세포를 선별하였고, 고배율에서 각각의 양성세포의 모양을 확인하였다. 한 개 혹은 그 이상의 악성 상피세포가 관찰될 때 양성으로 판독하였다.

### 4) 통계학적 검증

통계적 검증을 위해서는 SPSS 10.0을 이용하여 분석하였다. 평균 비교를 위해서는 student's t-test를 이용하였고, 상관관계 분석에는 Spearman의 상관분석을 이용하였다. p-value가 0.05 미만일 경우 통계학적으로 의미 있는 값으로 선택하였고, 0.1 미만까지는 경계적 유의성(marginal significance)으로 해석하였고, 0.1 이상은 통계적인 유의성이 없는 것으로 분류하였다.

## 결 과

### 1) 유방암환자의 임상적 특성(Table 1)

총 51명의 환자를 대상으로 감시림프절 생검을 시행하였다. 평균 연령은 44.9세였고, 최저 25세에서 60세에 걸쳐 있었다. 종괴의 위치는 상외측에 위치한 것이 20예로 가장 많아서 40.8%였고, 상내측이 13예(26.5%), 하외측이 8예(16.3%)였고, 유륜하가 8예(16.3%)였다. 수술 전 유방암에 대한 진단적 검사로는 세침흡인 생검을 시행한 예가 19예(38.8%)로 가장 많았고, 중앙부절침 생검이 16예(32.7%), 절제 생검이 13예(26.5%), 절개 생검이 1예(2.0%) 있었다. 진단 전 환자가 호소한 주 증상으로는 종괴를 주소로 내원한 환자가 46예(90.2%)로 가장 많았고, 방사선학적 이상을 주소로 내원한 환자가 3예(5.9%)였다. 이들 중 2예는 종양이 축지되지 않아서 수술 전 위치결정술을 시행하고 수술하였다. 유즙 분비를 주소로 내원한 환자가 1예(2.0%) 있었고, 유방통을 주소로 내원한 환자가 1예(2.0%) 있었

**Table 1.** Patient characteristics

	Number	%
Total	51	
Age (years)		
Mean	44.9	
Range	25~60	
Location		
Upper outer	20	40.8
Upper inner	13	26.5
Lower outer	8	16.3
Subareolar	8	16.3
Preoperative diagnosis		
Fine needle cytology	19	38.8
Core needle biopsy	16	32.7
Excisional biopsy	13	26.5
Incisional biopsy	1	2.0
Chief complaint		
Mass	46	90.2
Radiologic abnormality	3	5.9
Nipple discharge	1	2.0
Mastalgia	1	2.0
Operation		
Mastectomy	17	33.3
Lumpectomy	34	66.7

다. 수술은 유방전절제술을 시행한 예가 17예(33.3%)였고, 유방보존술을 시행한 예가 34예(66.7%)였다.

**2) 유방암환자의 병리학적 특성(Table 2)**

유방암의 조직학적 분류를 보면 침윤성유관암 환자가 45예(88.2%)로 가장 많았고, 미세침윤암이 3예(5.9%), 점액성 유방암이 2예(3.9%), 관상피내암이 1예(2.0%) 있었다. 종괴의 크기를 비교해 보았을 때 1.0 cm 이하의 종괴가 5예(9.8%), 1.1 cm에서 2.0 cm까지의 종괴가 21예(41.2%), 2.1 cm에서 5.0 cm까지의 종괴가 25예(49.0%)였다. 종괴의 수가 여러 개인 경우도 네 개(7.8%) 있었다. 핵분화도는 1인 경우가 9명으로 21.4%였고, 2인 경우가 30예(71.4%), 3인 경우가 3예(7.1%) 있었다. 조직분화도가 1인 경우가 4예로 10.5%였고, 2인 경우가 26예(68.4%), 3인 경우가 8예(21.1%) 있었다. 관상피내암의 분포가 25% 이상인 경우가 15예(34.1%)였고, 림프관 침범이 발견된 예가 8예(17.4%) 있었다. 에스트로겐 수용체 양성인 경우가 34예(66.7%)였고, 프로게스테론 수용체 양성인 경우가 21예(41.2%)였다. 액와림프절 전이의 빈도를 보면, 전이가 발견된 예는 총 11예로 액와림프절 양성률은 21.6%였다. 1개에서 3개의 림프절에 전이가 있는 경우가 5예였고, 4개 이상의 림프절 전이가 발견된 예는 6예 있었다. 종괴의 크기에 따른

**Table 2.** Pathologic data on patients with breast cancer

	Number	%
Histologic type		
Invasive ductal carcinoma	45	88.2
Microinvasive carcinoma	3	5.9
Mucinous carcinoma	2	3.9
Intraductal carcinoma	1	2.0
Tumor size (cm)		
0~1.0	5	9.8
1.1~2.0	21	41.2
2.1~5.0	25	49.0
Multiple tumor	4	7.8
Nuclear grade (Black's)		
1	9	21.4
2	30	71.4
3	3	7.1
Histologic grade		
1	4	10.5
2	26	68.4
3	8	21.1
Extensive intraductal component (+)	15	34.1
Lymphatic vessel invasion (+)	8	17.4
Estrogen receptor (+)	34	66.7
Progesterone receptor (+)	21	41.2
Axillary nodal involvement		
0	40	78.4
1~3	5	9.8
4 or more	6	11.8
ALN metastasis according to tumor size (cm)		
0~1.0	0/5	0
1.1~2.0	3/21	14.3
2.1~5.0	8/25	32.0

ALN = axillary lymph node.

액와림프절 전이의 빈도를 보면, 1.0 cm 이하의 종괴인 경우에 액와림프절 전이가 있었던 경우는 한 예도 없었다. 1.1 cm에서 2.0 cm 크기인 종괴의 경우 3예(14.3%)의 환자에서 전이가 발견되었고, 2.1 cm에서 5.0 cm까지의 종괴의 경우에는 8예(32.0%)의 환자에서 림프절 전이가 확인되었다.

**3) 감시림프절 생검의 결과(Table 3)**

(1) 림프신티그래피 결과: 림프신티그래피를 시행한 환자는 총 32명이었다. 이중 림프신티그래피에서 감시림프절을 발견한 예는 24예로 발견율은 75.0%였다(Fig. 1). 림프신티그래피에서 발견하지 못한 8명의 환자 중 4명은 초기에 시행한 5예로 이를 제외하고 나면 발견율은 85.7%로

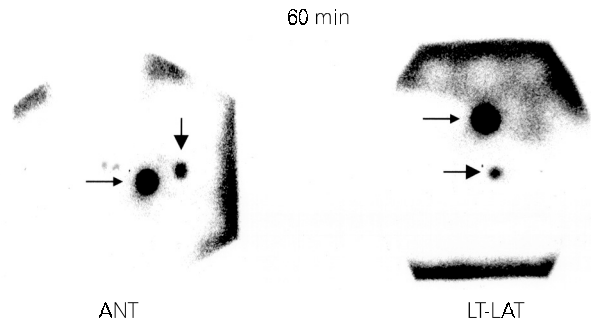
**Table 3.** Results of sentinel lymphatic mapping

	Number	%
Successful mapping procedure by scintigram	24/32	75.0
Positive lymphoscintigram site		
Axilla only	24/24	100
Number of SLN identified by scintigram		
1	13/24	54.2
2	6/24	25.0
3	3/24	12.5
4	2/24	8.3
SLN resection rate	48/51	94.1
Positive hot spot site		
Axilla only	48/48	100
Anatomic location of sentinel nodes		
Level I	44/48	91.7
Level I and II	4/48	8.3
Number of sentinel lymph nodes		
1	19/48	39.6
2	19/48	39.6
3	6/48	12.5
4	4/48	8.3
Intraoperative imprint cytology		
IIC (-) H&E (-)	78/89	87.6
IIC (+) H&E (+)	8/89	9.0
IIC (-) H&E (+)	3/89	3.4
Tumor status of axillary lymph node		
SLN (-) ALN (-)	38/46	82.6
SLN (+) ALN (+)	8/46	17.4

IIC = intraoperative imprint cytology; H&E = hematoxylin and eosin staining; SLN = sentinel lymph node; ALN = axillary lymph node.

상승하게 된다. 림프신티그래피에서 발견된 감시림프절은 모두 액와부에 위치하였다. 림프신티그래피에서 발견된 림프절은 평균 1.8개로 한 개인 경우가 13예(54.2%), 두 개인 경우가 6예(25.0%), 세 개인 경우가 3예(12.5%), 네 개인 경우가 2예(8.3%)였다.

**(2) 감마 탐침자를 이용한 감시림프절 생검:** 동위원소 추적자의 주사로부터 수술까지의 시간간격은 평균 179.4분이 경과했으며, 최저 70분에서 최장 340분까지 걸쳐 있었다. 수술 중 감마 탐침자를 이용하여 열점을 찾았을 때, 51예 중 48예에서 열점을 찾을 수 있었고, 모든 예에서 열점은 액와부에 위치하였다. 열점에서 측정된 10초간의 감마선 값은 평균 3238.8로 최저 157에서 최고 23,935였고, 동위원소 추적자의 주사로부터 수술까지의 시간간격과 열점에서 측정된 10초간 감마선 값과는 상관관계가 없었다. 열점을 찾은 48예 모두에서 감시림프절 적출이 가능



**Fig. 1.** Anterior and lateral view of breast lymphoscintigraphy. Narrow arrows indicate the injection site and wide arrows indicate a sentinel lymph node.

하여 감시림프절 적출률은 94.1%였다. 감시림프절의 해부학적 위치를 보면, 1군 액와림프절에 위치한 예가 44예이며, 1군 및 2군 액와림프절 모두에 있었던 예가 4예 있었다. 절제된 감시림프절은 평균 1.8개로 1개 혹은 2개인 경우가 각각 19예(39.6%)였고, 3개인 경우가 6예(12.5%), 4개인 경우도 4예(8.3%)였다. 절제된 감시림프절의 수는 수술 전 실시한 림프신티그래피에서 발견된 감시림프절의 수와 밀접한 상관관계가 있음을 확인할 수 있었다(상관계수: 0.65, p=0.001). 46예에서 절제된 감시림프절은 총 91개로 평균 크기는 1.0 cm으로 최저 0.5 cm에서 최고 3.0 cm이었다. 감시림프절을 적출한 후 체외 10초간 감마선 값을 측정해 보면, 평균 5752.4로 최저 414에서 최고 60,905였다. 감시림프절의 크기가 클수록 체외 10초간 감마선 값이 증가하는 것을 볼 수 있었다(상관계수: 0.266, p=0.023).

감시림프절 생검을 실시한 환자 중 액와림프절 양성인 환자만을 대상으로 분석하였을 때, 총 11명의 환자 중 19개의 감시림프절이 발견되었다. 이중 전이된 림프절은 8개였고, 전이가 없는 림프절은 11개였다. 각 환자마다 체외 10초간 감마선 값이 가장 높은 감시림프절을 기준으로 나머지 림프절을 백분율로 표시하고, 전이가 있는 림프절과 없는 림프절에서 백분율로 표시한 체외 10초간 감마선 값을 비교하였다. 림프절 전이가 있는 경우 백분율로 표시한 평균 10초간 감마선 값은 0.76±0.27였고, 림프절 전이가 없는 경우는 0.51±0.32이었다(p=0.091). 다시 말해서, 체외 10초간 감마선 값이 높은 감시림프절의 경우 전이가 있을 확률이 높았고, 낮은 경우 전이가 있을 확률이 낮은 경향을 보였다. 하지만, 체외 10초간 감마선 값이 가장 높은 감시림프절에 전이가 없는 데도 그보다 낮은 값을 갖는 감시림프절에도 전이가 발견된 경우가 두 예 있어서, 체외 10초간 감마선 값이 가장 높은 림프절이라고 해서 그 이하 림프절에 전이가 없다고 말할 수는 없었다. 그러므로, 액와부 기저의 감마선 값이 체외 10초간 감마선 값의 10%가 될 때까지는 세밀하게 추가 감시림프절 생검을 계속해야겠다.

(3) 수술 중 각인 세포검사의 유용성: 수술 중 시행한 각인세포검사와 수술 후 파라핀 고정 조직으로 시행한 H&E 염색을 비교하였다. 적출된 감시림프절은 총 91개였지만, 이중 2개의 감시림프절은 액와림프절과 섞이어 누락되었다. 89개의 검사 가능한 감시림프절 중 78개는 각인세포검사에서 음성이었고, H&E 염색에서도 음성으로 확인되었다. 8개의 감시림프절은 각인세포검사가 양성 있었고, H&E 염색에서도 양성으로 확인되었다. 그러나, 3개의 감시림프절은 각인세포검사에서 음성으로 판독되었으나, 수술 후 시행한 H&E 염색에서는 양성으로 판독되었다. 각인세포검사는 민감도 및 특이도가 각각 72.7%, 100%였고, 양성예측률은 100% 음성예측률은 96.3%였다. 각인세포검사의 위음성률은 27.3%였다.

(4) 감시림프절 생검의 유용성: 절제된 감시림프절이 액와림프절의 상태를 얼마나 잘 반영하는가를 알아보기 위한 분석을 시행하였다. 감시림프절에 대한 정보가 있는 46예 중 감시림프절이 음성인 경우 액와림프절도 음성인 경우가 38예였다. 감시림프절이 양성인 경우 액와림프절이 양성인 예는 7예였는데, 이중 감시림프절만이 양성인 경우도 2예 있었다. 하지만, H&E 염색상 감시림프절이 음성이었으나, 비감시림프절이 양성으로 확인되어 위음성으로 분류된 예가 한 예 있었다. 이 증례는 수술 전 절제 생검을 실시한, 종괴의 크기는 3.0 cm인 침윤성유관암 환자로 15개의 림프절 중 6개의 비감시림프절에서 전이가 확인되었다. 절제된 두개의 감시림프절에서는 수술 중 각인세포검사 및 수술 후 H&E 염색 모두에서 전이를 찾을 수 없었다. 비록 감시림프절에 대해서 H&E 염색만을 실시할 경우 위음성률이 12.5%였지만, 추가로 감시림프절에 대해서 pan-cytokeratin을 이용한 면역조직화학 염색을 실시하였을 때, 두 개의 감시림프절 중 한 개에서 미세전이를 발견할 수 있었다. 면역조직화학 염색을 병행할 경우 감시림프절 생검은 민감도 및 특이도가 100%인 검사로, 감시림프절 생검의 양성예측률 및 음성예측률은 100%임을 확인할 수 있었다.

4) 감시림프절 생검에 실패한 환자들의 요약(Table 4)

전체 51명의 환자 중 3명의 환자에서 감시림프절을 찾을 수 없었다. 림프신티그래피에서 감시림프절을 찾지 못한 8명의 환자 중 5명은 감마 탐침자를 이용하여 감시림프절을 찾았지만, 나머지 3예의 경우 실패하였다. 먼저 40번 환자의 경우 1주 전 종괴에 대한 광범위 절제를 시행한 환자로 당시 병리결과가 확실하지 않아서 수술 후에 유방암으로 판정된 환자이다. 액와림프절 절제를 위해 1주 뒤 감시림프절 생검을 시행하였으나, 어떤 이유에선지 동위원소 추적자가 진행하지 않았다. 45번 환자의 경우 24개의 림프절 중 23개의 림프절에 전이가 있었던 환자로 엄밀히 말하면 감시림프절 생검의 적응이 되지 않는 환자

Table 4. Unsuccessful mapping procedures by gamma-detection probe

	Pt. 40	Pt. 45	Pt. 50
Age	44	49	41
Chief complaint	Mass	Mass	Mass
Diagnostic method	Excision	FNAC	Excision
Tumor location	LOQ	UOQ	UOQ
Tumor size	1.2 cm	2.4 cm	1.5 cm
Tumor type	IDC	IDC	IDC
Lymphatic vessel invasion	No	Yes	-
Multiple tumor	No	No	No
Lymph node status	0/14	23/24	0/15
Time gap between injection and operation	235 min	200 min	220 min

Pt. = patient; FNAC = fine needle aspiration cytology; LOQ = lower outer quadrant; UOQ = upper outer quadrant; IDC = infiltrating ductal carcinoma.

였다. 수술 중 림프관을 자세히 관찰했을 때 육안적으로도 중앙색인이 림프관에 보일 정도였고, 이는 현미경적으로도 확인되었다. 아마도 림프관의 폐색이 추적자의 진행에 방해가 되지 않았을까 추측하고 있다. 50번 환자의 경우 수술 전 절제 생검을 시행한 환자로 동위원소 추적자를 절개창을 중심으로 액와부로부터 먼 쪽에 주사한 예이다. 아마도 수술로 인한 상처로 인하여 림프관이 절제되어 추적자의 진행이 되지 않았던 것으로 생각된다.

고 찰

유방암의 수술시 액와림프절 광청술은 병기결정과 국소재발 방지를 위해서는 반드시 필요한 과정이지만, 이로 인해 생기는 합병증으로 감각 신경의 이상이나 동측 상완의 림프부종은 수술 후 환자를 고통스럽게 하는 흔한 원인 중의 하나이다. Paci등(9)은 림프부종의 빈도를 30%까지 보고하면서, 수술 후 장기 생존자들의 삶의 질을 떨어뜨리는 중요한 원인으로 강조하기도 하였다. 하지만, 본 연구에서 알 수 있듯이 종괴의 크기가 2 cm 이하인 경우 림프절 전이의 빈도가 14.3%이고, 2 cm에서 5 cm인 경우 32.8%임을 보면, 액와림프절 광청술을 어떤 기준 하에 선택적으로 실시해야 할 필요성을 느끼게 된다. 액와림프절에 전이가 있을 가능성이 낮은 환자들을 대상으로 시행하는 감시림프절 생검은 액와림프절 광청술로 인하여 생길 수 있는 여러 합병증을 예방할 수 있는 좋은 대체술이라고 하겠다. 또한, 15개 이상의 많은 액와림프절을 대상으로 제한된 검사를 시행하면서 발견하지 못한 림프절 전이를, 감시림프절 생검을 통하여 더 효율적으로 철저히 검

사할 수 있게 되었다.

저자들은  $^{99m}\text{Tc}$  antimony trisulfide colloid를 종괴의 중앙부위 한 곳에 피내 주사하고 림프신티그래피를 촬영한 후 감마 탐침자를 이용하여 감시림프절 생검을 실시하였다. 감시림프절 생검시 림프신티그래피의 시행 여부에 대해서는 논란의 여지가 있다. Nieweg등(10)은 26개의 문헌 고찰을 통하여 감마 탐침자만으로 감시림프절 생검을 시행한 것이 림프신티그래피를 병행한 것보다 오히려 감시림프절 발견율이 높음을 보고하였다. 하지만, 림프신티그래피의 시행함으로써 대략적인 지도를 시술자에게 제시해 줄 수 있고, 정확한 위치 결정을 통하여 작은 절개창으로 감시림프절 생검을 가능하게 한다는 이점이 있다.(11) 본 연구에서 림프신티그래피를 시행한 32명의 환자 중 29명에서 감시림프절을 찾는 데 성공한 반면(90.6%), 림프신티그래피를 시행하지 않은 15명의 환자는 모두 감시림프절 생검이 성공하였다(100%). 본 저자의 결과를 보더라도 림프신티그래피의 역할은 감시림프절 생검율을 높인다고 보다는 대략적인 윤곽을 확인하고 액와림프절 이외의 부위에 감시림프절이 있는 경우를 확인할 수 있다는 데 그 의의가 있다고 하겠다. 또 다른 이점으로 들 수 있는 것은 림프신티그래피에서 발견된 감시림프절의 수로 감마 탐침자를 통하여 절제될 감시림프절의 수를 예측할 수 있다는 것이다. 본 저자들의 결과에서도 상관관계를 확인할 수 있었다(상관계수: 0.65,  $p=0.001$ ). 만약, 림프신티그래피에서 감시림프절의 수가 많이 발견된다면, 좀 더 철저히 감시림프절 생검을 실시하여 감시림프절을 놓치는 일이 없어야 하겠다.

수술 중 감마 탐침자를 이용해 감시림프절 생검을 실시하였을 때, 림프신티그래피에서 찾지 못했던 8예 중 5예에서 추가로 감시림프절을 찾을 수 있었다. 감마 카메라를 이용한 영상보다는 감마 탐침자가 좀 더 민감한 검사임을 확인할 수 있었다. 이로써 감시림프절 적출률은 94.1%로 다른 여러 연구자들의 결과와 비교해 봐도 손색 없는 결과임을 알 수 있다.(12-14) 액와림프절에 전이가 발견된 11예는 1군, 2군, 3군 림프절의 순서로 전이가 진행되었고, 도약전이를 일으킨 예는 한 예도 없었다.

감시림프절에 대한 수술 중 병리학적 검사로는 동결절편 검사와 각인세포검사가 있다. van Diest등(6)은 동결절편 검사의 민감도를 87%, 각인세포검사의 민감도를 62%라고 보고하면서, 각인세포검사의 유용성은 동결절편 검사의 보조적 역할일 뿐이라고 주장하고, 수술 중 검사로 동결절편 검사와 각인세포 검사를 동시에 실시할 것을 권하고 있다. Veronesi등(15)은 수술 중 병리검사의 민감도를 높이기 위해 수술 중 연속절편을 시행 후 동결절편 검사를 하는 방법과 신속한 면역조직화학 염색법을 시도하기도 하였지만, 매우 번거롭고 수술 시간을 1시간 가량 연장시킨다는 측면에서 널리 이용되지는 못하고 있다. 본 저

자들의 수술 중 각인세포검사의 결과를 보면, 민감도 72.7%로 van Diest등(6)의 결과보다는 좋지만, 아직은 만족할 만한 정도의 수치는 아니며 향후 동결절편 검사를 병행하는 것이 수술 중 병리검사의 민감도를 높이는 데 도움이 될 듯하다.

감시림프절 생검의 유용성을 보는 데 가장 중요한 인자는 위음성률이다. 숙련된 의사에 의해서 실시된 감시림프절 생검의 결과를 보면 위음성률을 5% 미만으로 보고하고 있다.(12,14) 본 연구에서 H&E 염색에서 위음성 증례로 밝혀진 한 예에서 면역조직화학 염색을 통하여 새로운 감시림프절 미세전이를 발견하게 되었다. van Diest등(6)이 주장한 대로 면역조직화학 염색과 H&E 염색과 병행하여 실시함으로써, 감시림프절 생검의 위음성률을 낮출 수 있다는 것을 확인할 수 있었다. 하지만, 본 예에서 액와림프절 양성인 경우가 8예에 불과하여 앞으로 좀 더 많은 증례를 보강할 예정이며, H&E 염색상 전이가 없었던 감시림프절의 경우 면역조직화학 염색을 통하여 좀 더 철저한 검사를 시행함으로써 위음성 증례를 줄여나갈 계획이다.

감시림프절을 찾지 못한 3명의 환자 중 두 명은 수술 전 시행한 절제 생검으로 인하여 제대로 추적자의 진행이 되지 않았기 때문으로 추정된다. 일부의 연구에서는 수술 전 절제 생검을 시행한 경우 감시림프절 생검의 적응이 되지 않는다고 주장하기도 하지만, 또 다른 여러 연구에서는 수술 전 시행한 절제 생검이 감시림프절 생검의 결과에 전혀 영향을 미치지 않는다고 보고하고 있다.(16,17) 특히 본 연구에서 한 예의 경우 동위원소 추적자의 주사시 상처를 기준으로 액와부로부터 먼 곳에 주사를 한 예가 있었다. 이 경우 주사 위치를 액와부에 가까운 쪽에 하였다면 감시림프절을 성공적으로 찾을 수 있지 않았을까 생각되며, 향후 수술 전 절제 생검을 실시한 환자의 경우 동위원소 추적자의 주사시 세밀한 주의가 필요할 듯하다. 실패한 또 한 예의 경우 액와림프절 24개 중 23개에 전이가 있었던 예로 진정한 의미에서 감시림프절 생검의 적응증이 되지 않는 환자라고 하겠다. 육안적 혹은 현미경적 림프관 침범이 있었던 환자로 중앙색전이 림프관을 막아 동위원소 추적자의 진행이 불가능하였으리라 추측하고 있다. 이 환자의 경우 임상적으로 액와림프절의 전이가 의심되며 수술 전 시행한 초음파에서도 액와림프절 전이가 있었던 환자이다. 향후 감시림프절 생검의 적응이 되는 환자 선택시 좀 더 신중해야 하겠다.

이상을 요약하면, 본 저자들이 감마 탐침자를 이용하여 시행한 감시림프절 생검은 초기 51예였음에도 불구하고 감시림프절 적출률이 94.1%에 이르는 매우 습득하기 쉬운 시술법임을 확인하였다. 적출률을 좀 더 높이기 위해서는 적절한 적응이 되는 환자를 선택하는 것이 가장 중요하겠고, 특히 수술 전 절제 생검을 실시한 경우 동위원소 추적자 주사시 주의를 기울여야 할 것이다. 수술 전 시행한 림

프신티그래피는 비록 감시림프절 적출률을 높이지는 못하였지만, 감시림프절 생검 전에 감시림프절의 대략적인 위치와 수를 미리 알 수 있어 시술의 지표로 삼을 수 있겠다. 각 증례에서 적출된 평균 감시림프절의 수는 1.8개로 액와림프절에 전이가 있는 각각의 증례 내에서는 체외 10초간 감마선 값이 높을수록 림프절 전이의 확률이 높은 경향을 보이고 있다. 수술 중 시행한 각인세포검사는 민감도가 72.7%, 특이도가 100%인 검사로 민감도를 높이기 위해서 향후 동결절편 검사를 병행할 예정이다. 감시림프절 생검의 위음성률은 H&E 염색만을 시행했을 때 12.5%인 반면, 면역조직화학 염색을 추가하면 위음성 예가 한 예도 없어서 민감도는 100%에 이르렀다. 수술 후 H&E 염색상 감시림프절에 전이가 없다면, 위음성률을 낮추기 위해서 면역조직화학 염색을 추가로 시행할 예정이다.

**결 론**

감마 탐침자를 이용한 감시림프절 생검은 민감도 및 특이도가 100%에 이르는 매우 신뢰도가 높은 검사로 향후, 액와림프절 전이의 가능성이 낮은 환자에서 액와림프절 광청술을 대체할 수 있는 수술방법이라 하겠다. 수술 중 검사의 민감도를 높이기 위해서 동결절편 검사와 각인세포 검사를 병행하여 실시해야겠고, 수술 후 H&E 염색상 전이가 없다고 판단된 감시림프절에 대해서는 면역조직화학 염색을 추가하면 감시림프절 생검의 위음성률을 낮출 수 있을 것이다.

**REFERENCES**

- 1) Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
- 2) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
- 3) International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990;335:1565-668.
- 4) Trojani M, Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Delsol G. Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of breast: Detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer* 1987;55:303-6.

- 5) 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. *Am J Pathol* 1996;148:649-56.
- 6) van Diest PJ, Peterse HL, Borgstein PJ, Hoekstra O, Meijer CJ. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med* 1999;26(Suppl):S43-9.
- 7) Pijpers R, Borgstein PJ, Teule GJ, Meijer S. Vital dye and radiolabelled colloids-complement or alternative? *Recent Results Cancer Res* 2000;157:130-7
- 8) Yang JH, Lee HK, Nam SJ. Effectiveness of sentinel node biopsy in the prediction of axillary nodal status in 111 patients with breast cancer. *J Kor Cancer Assoc* 1998;30:951-5.
- 9) Paci E, Cariddi A, Barchielli A, Bianchi S, Cardona G, Distante V, et al. Long-term sequelae of breast cancer surgery. *Tumori* 1996;82:321-4.
- 10) Nieweg OE, Jansen L, Olmos RAV, Rutgers EJT, Peterse JL, Hoefnagel KA, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26(suppl): S11-6.
- 11) Alazraki NP, Styblo T, Grant SF, Cohen C, Larsen T, Aarsvold JN. Sentinel node staging of breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe. *Semin Nucl Med* 2000;30:56-64.
- 12) 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.
- 13) Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-22.
- 14) Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15: 2345-50.
- 15) Veronesi U, Zurrada S, Galimberti V. Consequences of sentinel lymph node in clinical decision making in breast cancer and prospects for future studies. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:93-5.
- 16) Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, Hoekstra OS. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med* 1995;22: 1238-41.
- 17) Kapteijn BA, Nieweg OE, Muller SH, Liem IH, Hoefnagel CA, Rutgers EJ, et al. Validation of gamma probe detection of the sentinel node in melanoma. *J Nucl Med* 1997;38:362-6.