

액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자에 있어 감시 림프절의 잠재적 미세 전이

원광대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

최운정 · 박원철 · 이광만 · 윤기중¹

Occult Micrometastasis of Sentinel Lymph Node in Node-negative Breast Cancer

Un-Jong Choi, M.D., Won-Cheol Park, M.D., Kwang-Man Lee, M.D. and Ki-Jung Yoon, M.D.¹

Purpose: Sentinel lymph node (SLN) biopsy is thought to be a highly accurate method of assessing axillary nodal status in breast cancer. Furthermore, it can improve axillary staging by providing a more detailed examination of selected lymph nodes with a high probability of metastasis rather than the entire axillary nodes. The purpose of this study was to assess the incidence of SLN micrometastasis in node-negative breast cancer.

Methods: SLN biopsy was performed in 40 patients with clinically node-negative breast cancer using vital blue dye and/or radioisotope methods; the blue dye method was used in 21 cases, the isotope method in 14 cases, and a combination of both methods in 5 cases. All lymph nodes were evaluated by routine pathologic examination, and a more detailed examination was performed on sentinel nodes in node-negative cases; sentinel nodes were serially sectioned at an interval of 40 μ m depth followed by H&E and cyto-keratin immunohistochemical (IHC) staining.

Results: Sentinel nodes were detected in 35 of 40 patients (87.5%). The mapping technique used in the remaining 5 cases was vital blue dye method only. Axillary node metastasis was found in 16 of 40 patients. Sentinel node biopsy accurately reflected the axillary node status in all cases; the sensitivity, specificity, and overall accuracy were 100, 100 and 100%, respectively. In 11 of 16 node-positive patients (68.8%), sentinel nodes were the only metastatic nodes. Occult micrometastases were found in SLN by serial section

and IHC staining in 4 of 19 patients diagnosed as node-negative by routine pathological examination (21.1%). Occult micrometastasis of SLN was not correlated with primary tumor size, histologic grade or lymphovascular invasion with the exception of the S-phase fraction (P=0.023).

Conclusion: SLN biopsy was a highly accurate method of assessing axillary node metastasis in breast cancer. Serial sectioning and IHC staining of SLN were sensitive methods in the detection of occult lymph node metastasis. (*J Korean Surg Soc* 2001;61:379-386)

Key Words: Breast cancer, Sentinel lymph node, Occult micrometastasis

중심 단어: 유방암, 감시 림프절, 잠재적 미세전이

Departments of Surgery and ¹Pathology, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

서 론

감시 림프절(sentinel lymph node)은 원발 종양으로부터 림프관을 따라 암이 최초로 전이되는 림프절을 의미한다. 유방실질로부터 배출된 림프액은 구심성 림프관을 통하여 첫 번째 림프절에 도달하고 여기서 다시 원심성 림프관을 따라 다음 림프절로 가는데, 종양의 위치에 따라 이 림프배액의 패턴이 다르다는 것이다. 여기서 암이 첫 번째로 전이되는 감시 림프절은 영역 림프절의 암 전이 상태를 가장 잘 반영하는 림프절이라 할 수 있다.(1)

감시 림프절의 개념을 임상에 적용한 사람은 1977년 Cabanas(2)로서 31예의 음경암에서 lymphoscintigraphy를 이용하여 감시 림프절을 생검하여 림프절의 암전이 여부를 진단하였으며, 1992년 Morton 등(3)은 237예의 악성 흑색종에서 수술 중 청색 생염료(vital blue dye)를 종양주변 피부에 주사한 후 청색으로 염색된 림프관을 따라 염색된 림프절을 절제하여 검사한 결과 이 림프절의 암전이 유무와 영역 림프절의 암전이 유무가 98%의 높은 정확도로

책임저자 : 이광만, 전북 익산시 신용동 344-2
☎ 570-711, 원광대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 063-850-1205, Fax: 063-855-2386
E-mail: leekm@wonkwang.ac.kr

접수일 : 2001년 9월 17일, 게재승인일 : 2001년 9월 20일
본 논문은 2001년 6월 아시아 유방학회에서 구연 발표하였음.

일치함을 보고하였다. 그 후 Krag 등(4), Giuliano 등(5), Albertini 등(6)은 유방암에서 생염료 혹은 방사성 동위원소를 이용하여 감시 림프절을 생검하여 높은 진단 정확도를 보고하였다.

유방암에서 감시 림프절 생검이 대두하게 된 이유로는 첫째, 표준적인 액와 림프절 광청술이 많은 합병증을 유발한다는 점과, 둘째로, 과거와는 달리 유방암의 조기 검진법이 발달함에 따라 유방암 환자의 60% 이상이 림프절 전이가 없는 조기암으로써 사실상 액와 림프절 광청술이 필요없는 환자들이라는 점을 들 수 있다.(7) 즉, 감시 림프절을 절제하여 병리학적 검사를 한 후 암전이가 확인된 경우에만 액와 림프절 광청술을 시행하고 전이가 없는 경우에는 림프절 광청술을 생략하는 임상연구들이 시도되고 있다.

감시 림프절 생검의 또 하나의 유익한 장점은 암전이의 가능성이 가장 높은 감시 림프절을 대상으로 보다 정밀한 병리조직학적 검사를 하여 림프절에 현미경적인 암전이를 진단할 수 있다는 것이다. 림프절 전이가 없는 유방암을 대상으로 림프절을 연속절편하여 헤마톡실린&에오신(H&E) 염색과 cytokeratin 단크론 항체를 이용한 면역조직화학 염색을 하였을 때 약 10~20%에서 현미경적 전이를 발견할 수 있는 것으로 알려져 있다.(8,9)

본 연구는 유방암 환자에서 감시 림프절이 액와 림프절의 전이 상태를 반영하는지 알아보고, 또한 통상적인 병리조직학적 검사상 림프절 전이가 없었던 환자를 대상으로 감시 림프절을 연속절편, H&E 염색 및 cytokeratin 면역조직화학염색 등 정밀검사를 통하여 감시 림프절의 미세한 암전이 유무를 알아보고자 시도하였다.

방 법

1) 연구대상

1999년 3월부터 2001년 6월까지 원광대학병원 일반외과에서 수술을 시행한 유방암 환자 중 단일종양이고, 신체 검사 및 초음파 검사상 액와 림프절에 암 전이가 없는 것으로 판단되었던 40명의 환자를 대상으로 하였다.

수술당시 환자의 연령은 평균 49.0세(30~78세)이었으며, 종양의 크기는 2 cm 이하 (T1) 15명, 2~5 cm (T2) 25명이었다. 수술방법은 변형 근치유방절제술이 29예, 유방보존술 11예이었으며, 모든 예에서 먼저 감시 림프절을 찾아 절제한 후 원칙적으로 액와부 level I, II에 속한 림프절을 광청하였고 level II에 육안적으로 전이가 의심되는 림프절이 있을 때에는 level III까지 광청하였다. 수술 중 절제한 림프절 수는 환자 1인당 평균 16.2개(8~29개)이었으며, 수술 전 검사상 림프절 전이가 없는 것으로 생각되었던 환자 중 수술 시야에서 림프절이 커져 있어 암 전이가 의심되었던 경우가 16예이었으며, 이 중 2예는 림프절

Table 1. Characteristics of 40 patients with clinically N(0) breast cancer

	No.
Mean age (range)	49.0 (30~78)
Tumor size	
T1 (≤2 cm)	15
T2 (>2 cm, ≤5 cm)	25
Mean No. of resected lymph nodes per patient	16.2 (8~29)
Intraoperative N stage	
N(0)*	24
N1	14
N2	2
Operative procedures	
Modified radical mastectomy	29
Breast conserving surgery	11

*N(0) = node-negative.

끼리 고정되어 있었다(Table 1).

2) 연구방법

(1) 감시 림프절 생검: 모든 환자에서 수술시 먼저 감시 림프절을 절제하였다. 감시 림프절을 찾기 위한 lymphatic mapping 방법은 21예는 생염료를 이용하였고, 14예에서 방사성 교질을 이용하였으며, 그리고 5예는 두 가지 방법을 병합하였다. 초기에는 주로 생염료를 이용하였으나 휴대용 감마선 검출기(hand-held gamma probe)인 Navigator®(USSC, Norwalk, USA)를 도입한 후에는 방사성 교질을 이용하거나 양자를 병용하는 방법을 사용하였다.

① 생염료(vital dye)를 이용한 방법: 수술 전 생염료인 1% isosulfan blue (Lymphazurin®, USSC, Norwalk, USA) 4 ml를 종양주변의 유방조직에 12시, 3시, 6시 및 9시 네 방향으로 각각 1 ml씩 주사한 후 약 5분간 종양주변을 맛사지하였다. 염료를 주사한지 약 10~20분 후에 액와부에 피부절개를 하고 청색으로 착색된 림프관을 찾아 근위부와 원위부로 조심스럽게 박리하여 염색된 림프절("blue" node)을 찾아 절제하였다. 타 병원에서 종양을 절제한 후 전원되었던 4예에서는 생검된 공동 주변의 유방조직에 같은 방법으로 염료를 주사하였다.

② 방사성 교질(radiocolloid)을 이용한 방법: 수술 전 약 2시간 전에 입자의 크기가 15~40 nm인 방사성 교질 ^{99m}Tc-antimony sulfur colloid 1 mCi를 3 ml의 식염수에 희석하여 종양주변의 유방조직 네 방향(12시, 3시, 6시 및 9시)에 0.75 ml씩 주사하였다. 타 병원에서 종양을 절제하고 전원된 4예는 생검 공동 주변의 네 부위에 주사하였다. 암의 위치가 유방의 중앙부나 내측에 위치한 경우는 주사 후

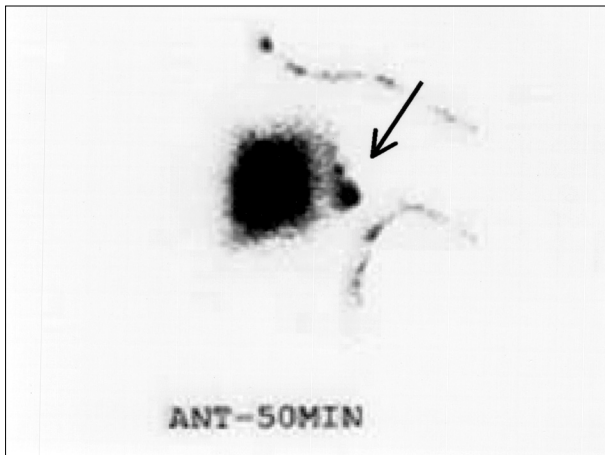


Fig. 1. Preoperative lymphoscintigraphy after 50 minutes injected ^{99m}Tc -antimony sulfur colloid 1 mCi (3 ml normal saline). Note hot-uptake of sentinel node (arrow)

30분, 45분, 60분에 lymphoscintigraphy를 촬영하여 감시 림프절의 위치 및 개수를 확인하였다(Fig. 1). 수술실에서는 피부절개 전에 휴대용 감마선 검출기인 Navigator[®]를 이용하여 방사성 계수가 주변보다 2배 이상 높은 부위를 찾아 피부에 표시한 후 피부절개를 하고 Navigator[®] 유도하에 “hot” node, 즉 감시 림프절을 찾아 절제하였다. “Hot” node의 정의는 주변조직에 비하여 방사성 계수가 2배 이상이거나, 다른 림프절에 비하여 10배 이상의 방사성 계수 비를 나타내는 림프절로 하였다. 림프절을 절제한 후 배정 조직의 방사성 계수를 측정하여 방사성 계수가 계속 높을 때에는 또 다른 “hot” node가 있는지 확인하여 절제하였다.

③ 생염료와 방사성 교질을 동시에 이용하는 방법; 상기 두 가지를 함께 사용하는 방법으로, 수술 시작 약 2시간 전에 방사성 교질을 중앙주변에 주사한 후, 수술 10~20분 전에 생염료를 다시 중앙주변에 주사하고 약 5분간 가볍게 맞사지 하였다. 그 다음 Navigator[®]로 방사성 계수가 높은 부위를 찾아 피부에 표시한 후 피부절개를 하여 Navigator[®] 유도하에 방사성 계수가 높은 “hot” node와 육안적으로 “blue” node를 찾아 절제하였다.

(2) 병리조직학적 검사: 감시 림프절을 절제한 후 모든 예에서 변형 근치유방절제술 혹은 유방부분절제 및 액와 광청술을 시행하였다. 모든 예에서 액와 광청술은 level I 과 II를 포함하는 것을 원칙으로 하였으며 level II에 전이가 의심되는 림프절이 있을 때는 level III까지 절제하였다.

감시 림프절을 포함하여 절제된 모든 림프절은 포르말린에 고정한 뒤 통상적인 방법으로 헤마톡실린&에오신(H&E) 염색을 한 후 일차적으로 암 전이 유무를 조사하였다. 이 결과 림프절에 암 전이가 없는 것으로 판명된 경우에는 감시 림프절 파라핀 포매피를 40 μm 간격으로 연속

절편하여 3부위에서 각 부위마다 2장씩의 슬라이드를 만든 후, H&E 염색과 cytokeratin 면역조직화학 염색을 하여 잠재적 미세전이 유무를 조사하였다.

면역조직화학 염색에 사용한 일차 항체는 Pan-CK (clone AE1/AE3, ZYMED, USA)를 사용하였다. 면역조직화학 염색 방법은 4 μm 두께로 박절한 조직편을 상용화된 Probe-on Plus slide (Fisher Scientific, Pittsburgh, USA)에 부착하여, 58 $^{\circ}\text{C}$ 오븐에서 1시간 가열한 후 xylene으로 파라핀을 제거하고 무수알코올에 4회 거친 후 증류수로 세척하였다. Auto-blocker (Research Genetics, AL, USA)로 10분간 endogenous peroxidase를 차단한 후, Immuno/DNA buffer (Research Genetics, AL, USA)로 4회 세척하였다. 그리고 Micro Probe System을 이용하여 45 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4분 동안 pepsin 용액(Research Genetics, AL, USA)에 처리한 후, Immuno/DNA buffer로 다시 세척하고 Histostain-plus Broad Spectrum Kit (ZYMED, CA, USA) 내의 blocking solution으로 45 $^{\circ}\text{C}$ 에서 5분 동안 처리하였다. 적당한 농도(1 : 50)로 희석한 일차 항체를 45 $^{\circ}\text{C}$ 에서 30분 동안 작용시킨 후 Immuno/DNA buffer로 세척하고 2차 항체인 Histostain-plus Kit 내의 biotylated secondary antibody를 45 $^{\circ}\text{C}$ 에서 8분 동안 작용시킨 후, Immuno/DNA buffer로 4회 세척하였다. Histostain-plus Broad Spectrum Kit 내의 HRP-streptavidin enzyme conjugate로 45 $^{\circ}\text{C}$ 에서 8분 동안 작용시킨 후 Immuno/DNA buffer로 세척하고 발색제인 AEC single solution (ZYMED, CA, USA)에 5분간 작용시키고 hematoxylin으로 대조 염색하였다.

면역조직화학 염색 결과는 병리의사가 판독하였으며 세포질이 적색으로 염색되는 세포에 핵의 이형성(dysplasia)이 있다고 인정되거나, 염색된 세포가 2개 이상 소군집(cluster)을 형성할 때 양성으로 판독하였다.

조직학적 등급은 Bloom과 Richardson 방법에 의해 세관 형성, 핵 다형성, 분열 세포수를 관찰하여 각각 3점씩 총 9점을 기준으로 3~5점을 I 등급, 6~7점을 II 등급, 8~9점을 III 등급으로 분류하였다.

(3) 결과의 분석: 감시 림프절이 액와 림프절의 상태를 반영하는지 알아보기 위하여 감시 림프절과 전체 액와 림프절의 통상적인 병리조직검사(H&E 염색) 결과를 비교하여, 민감도, 특이도, 진단 정확도 및 가음성률을 구하였다. 또한 감시 림프절의 연속절편 및 면역조직화학적 염색 결과 잠재적 미세전이가 발견된 예들에서 암의 크기, 조직학적 등급, 림프혈관 침입상태, 호르몬 수용체 유무 및 다른 분자생물학적 예후인자들을 조사하였다.

통계적 분석은 개인용 컴퓨터의 SPSSWIN 통계 프로그램을 이용하였다. 상관관계 분석은 Pearson correlation과 independent *t*-test를 이용하여 조사하였다.

결 과

1) 병리조직학적 검사 결과

전체 40예 유방 원발 암의 조직학적 유형은 침윤성 유관암이 36예(90.0%)로 가장 많았고, 유두상 암 2예(5.0%), 점액성 암 2예(5.0%)이었다. 조직학적 등급은 I 등급 20예, II 등급 13예, III 등급 7예이었으며 림프혈관 침범은 4예에서 관찰되었다. 통상적인 병리조직 검사상 액와 림프절에 암 전이가 없었던 경우는 24예(60.0%)이었고 1~3개에 암 전이가 있었던 경우가 13예(32.5%), 4개 이상에 암 전이가 있었던 경우가 3예(7.5%)이었다. TNM 병기는 I 기는 7예(17.5%), IIa 기는 22예(55.0%)로 가장 많았고, IIb 기 9예(22.5%), IIIa 기 2예(5.0%)이었다(Table 2).

2) 감시 림프절 생검 결과 분석

감시 림프절 생검은 40예 중 35예(87.5%)에서 성공하였다. 감시 림프절을 찾는데 실패한 5예는 모두 생검료만을 사용하였던 초기의 증례들로서 5예 모두 액와 림프절 전이가 없는 환자들이었다. 방사성 교질법과 양자

병합 방법은 전 예에서 성공하였다(Table 3). 감시 림프절의 숫자는 2개인 경우가 19예(47.5%)로 가장 많았고, 1개인 경우가 7예, 3개가 6예, 4개가 3예이었다.

감시 림프절 생검에 성공하였던 35예에서 절제된 감시 림프절은 총 75개로 환자 1인당 평균 2.1개이었으며, 비감시 림프절(감시 림프절을 제외한 액와 림프절)은 총 553개로 환자 1인당 평균 15.8개이었다. 감시 림프절 중 병리조직 검사상 암 전이가 있었던 림프절은 21개(28.0%)인 반면, 비감시 림프절 중 암 전이는 29개

Table 2. Pathologic finding of 40 patients with clinically N(0) breast cancer

	No.	%
Histologic type		
IDC-NOS*	36	90.0
Mucinous type	2	5.0
Papillary type	2	5.0
Histologic grade		
I	20	50.0
II	13	32.5
III	7	17.5
Lymphovascular invasion		
No	36	90.0
Yes	4	10.0
No. of metastatic lymph node (s)		
0	24	60.0
1~3	13	32.5
≥4	3	7.5
TNM stage		
I	7	17.5
IIa	22	55.0
IIb	9	22.5
IIIa	2	5.0

*IDC-NOS = invasive ductal carcinoma-not otherwise specified.

Table 3. Success rate of various lymphatic mapping methods

Mapping methods	No.	Failed cases	Success rate (%)
Vital dye method	21	5	76.3
Radiocolloid method	14	0	100
Combination method	5	0	100
Total	40	5	87.5

Table 4. Metastasis in sentinel and non-sentinel lymph nodes in success mapping patients (n=35)

	No. of nodes		No. of metastasis (%)
	Total	Mean	
Sentinel lymph nodes	75	2.1	21 (28.0%)*
Non-sentinel lymph nodes	553	15.8	29 (5.2%)
Total lymph nodes	628	17.9	50 (8.0%)

*p<0.001 when compared with the metastasis in non-sentinel lymph nodes

Table 5. The comparison of pathologic findings of SLNs* and axillary lymph nodes-diagnostic accuracy of SLN biopsy (n=35)

	Axillary lymph node		Total
	Metastasis (-)	Metastasis (+)	
SLN Metastasis (-)	19	0	19
SLN Metastasis (+)	-	16	16
Total	19	16 [†]	35

*SLN = sentinel lymph node; [†]SLN-only metastasis = 11/16 (68.8%) Sensitivity 16/16 (100%), specificity 19/19 (100%), false negative rate 0/16 (0%).

Table 6. Characteristics of breast cancer in patients with occult sentinel node metastasis (n=4)*

	Case #1	Case #2	Case #3	Case #4
H&E stain	Negative	Negative	Negative	Negative
Cytokeratin IHC stain	Cluster+ single cell	Cluster+ single cells	Single cell	Single cells
Tumor size (cm)	2.5	1.5	5.5	2.8
Histologic grade	II	I	II	III
Lymphovascular invasion	No	No	No	Yes
Estrogen receptor	Negative	3+	2+	Negative
Progesterone receptor	1+	1+	2+	1+
p53	3+	Negative	3+	4+
Ki-67	3+	1+	3+	3+
CD31	3+	1+	1+	2+
P-glycoprotein	Negative	Negative	1+	Negative
C erb-B2	4+	Negative	4+	Negative
Cathepsin D	3+	2+	2+	Negative
DNA ploidy	Diploid	Diploid	Diploid	Diploid
S-phase fraction (%)	4.0	2.1	21.5	25.0

*Incidence of micrometastasis in N(0) breast cancer: 4/19 (21.1%).

(5.2%)로서 감시 림프절이 비감시 림프절에 비하여 암 전이율이 현저하게 높았다(p<0.001)(Table 4).

감시 림프절과 전체 액와 림프절의 병리조직 검사 결과를 비교한 결과 감시 림프절에 전이가 있었던 16예는 전체 액와 림프절 병기상 전이가 있는 N1 이상이었으며, 감시 림프절에 전이가 없었던 19예는 비감시 림프절에도 전이가 없어, 감시 림프절에 대한 병리조직 검사의 민감도 및 특이도는 각각 100%이었고, 가음성(감시 림프절 조직검사상 음성이고 액와 림프절 조직검사상 양성인 경우)은 한 예도 없었다. 한편, 액와 림프절 전이가 있었던 병기 N1 이상인 16예 중 11예(68.8%)는 비감시 림프절에는 전이가 없고 오직 감시 림프절에만 전이가 있었다(Table 5).

3) N(0) 환자에서 감시 림프절의 잠재적 미세전이

통상적인 병리조직 검사상 림프절에 암 전이가 없었던 19명의 환자에서 감시 림프절을 40 μm 간격으로 3부위에서 각각 2개씩 연속절편을 만들어 H&E 염색과 cytokeratin 면역조직화학 염색을 하여 광학현미경으로 검사한 결과, H&E 염색에서는 암 전이가 발견되지 않았으나 면역조직화학 염색에서 19예 중 4예(21.1%)에서 양성으로 판정되었다. 면역조직화학 염색에서 양성을 보인 4예 중 1예는 3개의 조직절편 중 한 부위에서 단일세포에 양성으로 염색이 되었으며, 또 다른 1예는 양성 단일세포가 한 절편에서 두 개가 발견되었으며, 나머지 2예에서는 3개의 조직절편 중 두 부위에서 단일세포와 세포군집(cluster)의 형태로 염

Table 7. Analysis of predictive factors of micrometastasis among 19 patients with N(0) breast cancer

	Micrometastasis (+) (Mean)	Micrometastasis (-) (Mean)	P-value
Age (years)	49.0	46.1	0.350
Tumor stage	2.0	1.8	0.730
Histologic grade	2.0	1.5	0.288
Estrogen receptor	1.3	0.9	0.498
S-phase fraction (%)	13.2	3.9	0.023*
p53	2.5	1.5	0.240
Ki-67	2.5	2.1	0.376
Cathepsin-D	1.8	1.9	0.845
C erb-B2	2.0	1.7	0.795

*p<0.05

색되었다. 염색된 세포군집의 크기는 직경이 약 20~35 μm 이었으며, 이러한 양성 세포들은 림프액이 유입되는 관문인 림프절의 동(sinus)에서 주로 관찰되었다(Table 6)(Fig. 2, 3).

감시 림프절의 잠재적 미세전이가 있는 증례에서 종양의 크기, 조직학적 등급, 림프혈관 침범 유무, 호르몬 수용체, 암 유전자 등 여러 예후인자를 분석한 결과, 잠재적 미세전이를 보였던 4예에서 원발 종양의 S-phase 분석이

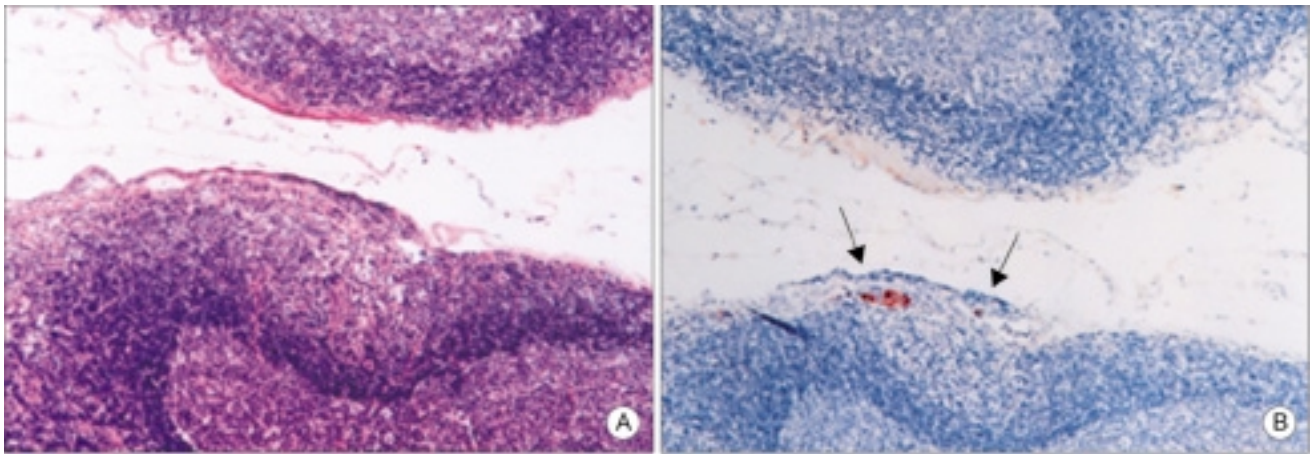


Fig. 2. H&E (A) and IHC (B) stain in case #1, ×100. A cluster and single cytoke- ratin-positive cells were seen in subcapsular area of a sentinel lymph node (arrow). but, H&E stain was negative.

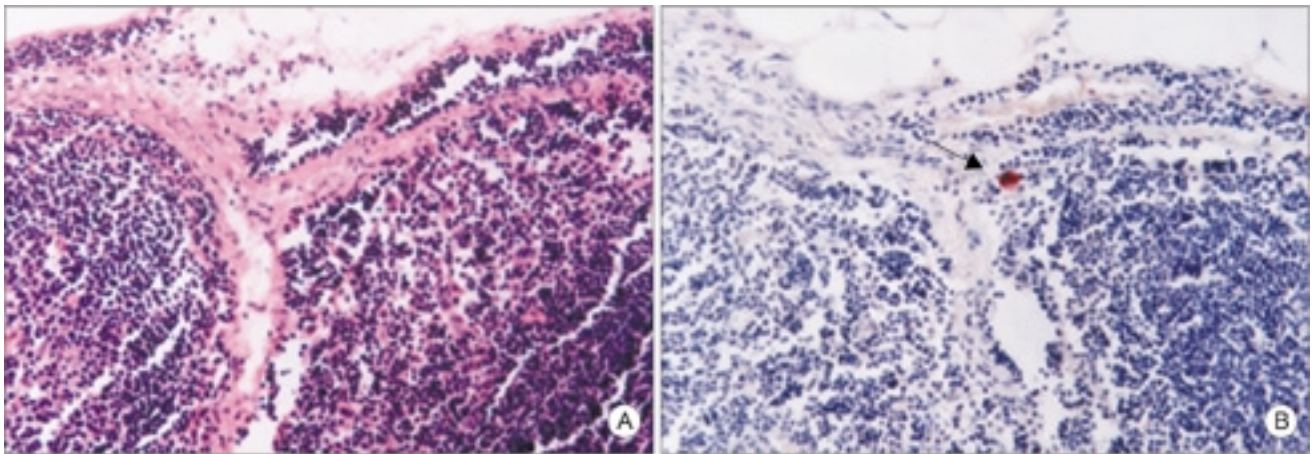


Fig. 3. H&E (A) and IHC (B) stain in case #3, ×400. A single cytoke- ratin-positive cell was seen in sinus of a sentinel lymph node (arrow).

높은 수치를 보였다($p=0.023$)(Table 6, 7).

고 찰

종양에서 감시 림프절의 개념이 1977년 Cabanas(2)에 의해 최초로 언급된 이후 이를 유방암에 임상적으로 이용하게 된 시기는 1990년대 초부터이다. 1993년 Krag 등(4)은 유방암에서 ^{99m}Tc -sulfur colloid를 이용하여 최초로 감시 림프절 생검을 시도하여 82%의 생검 성공률과 100%의 정확도를 보고하였다. 그 후 Giuliano 등(5)은 청색 생염료인 1% isosulfan blue dye를 종양 주위 유방 조직에 주입하여 lymphatic mapping을 시도, 66%에서 감시 림프절 생검률과 96%의 진단 정확도를 보고하였고, Albertini 등(6)은 ^{99m}Tc -sulfur colloid와 1% isosulfan blue dye를 동시에 이용하여 생검 성공률과 진단 정확도를 각각 92%와 100%로 올릴 수 있다고 보고하

였다. 여러 연구자들이 시도한 lymphatic mapping 방법은 생염료를 이용한 방법, 방사성 교질을 이용한 방법, 그리고 이 두 가지를 병합한 방법으로 나눌 수 있다. 최근의 경향은 생염료만을 이용하는 방법보다는 방사성 교질을 이용하거나 방사성 교질과 생염료를 병합하는 방법이 주로 이용되고 있는데 그 이유는 생염료만을 이용한 경우 감시 림프절 발견률이 상대적으로 낮기 때문이다.(10)

감시 림프절 생검의 실제에 있어서는 위와 같은 생검 방법 선택에 따른 차이 외에 그 시술자마다 성공률에 있어 차이가 남을 여러 보고를 통해 알 수 있다. 이러한 생검의 실패 원인으로는 시술자 개인마다 mapping 방법에 대한 숙련도 차이와 감시 림프절 자체에 기인한 가음성률이 그 원인이라고 분석하고 있다. Veronesi 등(11)은 액와부 전이가 없는 163예를 대상으로 감시 림프절 생검을 시행한 결과 4.7%에서 가음성

를 경험하였는데 이들의 경우는 대개 진행된 암의 경우이거나 종양의 위치가 액와부에서 먼 곳에 위치한 경우였다. 본 연구에서도 생염료 혹은 방사성 동위원소, 또는 양자 병합 방법으로 감시 림프절 생검을 실시하여 87.5%의 성공률을 보였으며, 연구 초반 시기에 생염료만으로 시행하였던 21예 중 5예에서 생검 실패를 경험하였다. 실패의 원인으로는 초반 시기의 경험 부족과 감시 림프절의 위치에 기인하지 않았나 추정되며 생염료를 주사한 후 생검까지의 시간이 지연됨으로서 염료가 체내에서 대사되어 발견하지 못한 경우도 있을 것으로 사료된다. 생검된 감시 림프절과 액와 림프절의 병리 소견을 비교하면 양자간의 진단 일치율은 95~100%를 나타낸다고 보고되고 있다.(10,12) 본 연구에서 감시 림프절과 액와 림프절 전이 상태를 비교한 결과, 감시 림프절 생검의 민감도, 특이도, 정확도 모두 100% (16/16), 100% (19/19), 100% (35/35)로 나타났고 가음성을 또한 0% (0/16)를 보여 감시 림프절이 액와 림프절의 상태를 정확히 반영하고 있음을 알 수 있었다.

림프절에 대한 일반적인 병리조직 검사방법은 림프절 마다 하나 혹은 두 개의 조직 절편을 만들어 H&E 염색을 하는 방법이다. 이 방법의 문제점은 림프절의 일부분에만 암 전이가 있을 때 자르는 절단면에 따라 전이 병소를 간과할 수 있다는 점이다. 실제로 통상적인 병리조직 검사 결과 림프절에 암 전이가 발견되지 않은 N(0) 유방암을 대상으로 림프절 연속절편(serial section)을 만들어 H&E염색을 하면 현미경적 미세전이를 발견할 수 있는 확률이 10~20%에 이르는 것으로 보고되고 있다.(13-15) 근래에는 상피세포 항원에 대한 단클론 항체들을 이용한 면역조직화학적 검사방법이 림프절의 미세한 암 전이를 발견하기 위한 방법으로 이용되어 cytokeratin 면역조직화학 염색을 통해 단일 세포 혹은 세포 군집(cluster)의 직경이 2 mm 이하인 현미경적 미세전이를 보다 더 정확하게 진단하고 있다.(16-18) 박 등(19)도 1999년의 연구에서 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자의 전체 액와 림프절을 대상으로 연속절편과 cytokeratin 면역조직화학 염색을 시행하여 12%에서 잠재성 미세전이가 발견됨을 보고하였다.

한편, Giuliano 등(10,20)은 162예의 유방암에서 모든 액와 림프절이 아닌 1~2개의 감시 림프절을 대상으로 위와 같이 연속절편과 cytokeratin 면역조직화학 염색을 시행한 결과 42%에서 암 전이를 발견하였으며 이 중 약 1/3은 전이 병소가 직경 2 mm 이하인 현미경적 미세전이라고 보고하였다. 이러한 감시 림프절에만 연속절편과 cytokeratin 면역조직화학 염색을 시행하는 소위 정밀한 병리조직학적 검사는 액와 림프절 전체를 대상으로 하기에는 많은 시간과 경비가 소요되기에 암 전

이 가능성이 큰 감시 림프절을 대상으로 하는 것이 가장 합리적이라 할 수 있고 이를 대상으로 한 정밀한 병리조직학적 검사는 미세한 전이 병소를 발견하는데 효과적인 방법이라고 할 수 있겠다. 이 현미경적 전이가 갖는 임상적 의의에 대해서는 논란이 많으나 현미경적 전이가 있는 경우 무병생존율이 약 10~15% 감소한다는 보고들이 많이 나오고 있다.(9,15,21,22) 본 연구에서도 병리학적으로 림프절에 암 전이가 없는 환자의 감시 림프절을 대상으로 정밀한 병리조직 검사에서 연속절편에 의한 H&E 염색에 전이가 발견된 절편은 없었으나, cytokeratin 면역조직화학 염색에서는 4예(21.1%)에서 미세전이를 보였다.

하지만, 이번 연구에 있어 잠재적 미세전이와 여러 예후인자와의 상관성을 분석하였으나, 감시 림프절의 잠재적 미세전이를 보였던 4예에서 원발 종양의 S-phase 분획이 높은 수치($p < 0.05$) 보였을 뿐 종양의 크기, 조직학적 등급, 림프혈관 침입 상태, 호르몬 수용체, 암 유전자 등과는 유의한 결과를 보이지 않았다. 이는 증례가 적은 관계로 사료되며 향후 많은 증례와 장기적 추적 조사를 통한 전향적인 연구가 필요하겠다.

결 론

1999년 3월부터 2001년 6월까지 원광대학병원 일반 외과에서 수술 전 신체 검사상 림프절 전이가 없는 유방암 환자 40예를 대상으로 감시 림프절 생검과 함께 근치적 수술을 시행하여, 이 중 통상적인 병리검사 결과 림프절 전이가 없었던 19예에서 감시 림프절의 연속절편 및 H&E, cytokeratin 면역조직화학 염색을 시행한 결과, 감시 림프절 생검은 40예 중 35예(87.5%)에서 성공하였으며, 통상적인 병리 검사상 림프절에 암 전이가 없었던 19예 중 4예(21.1%)에서 연속절편과 면역조직화학적 염색을 통한 감시 림프절의 잠재적 미세전이를 발견하였다.

이상의 연구 결과 유방암 수술시 감시 림프절 생검은 액와 림프절의 암 전이 여부를 진단하는데 있어서 정확한 방법으로 판단되며, 감시 림프절에 대한 연속절편과 cytokeratin 면역조직화학 염색은 림프절의 잠재적 미세전이를 진단하는데 유용한 방법으로 생각되었고, 향후 이에 대하여 보다 많은 증례에서 광범위한 연구가 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Haagensen CD. The lymphatics in cancer. Philadelphia: WB Saunders; 1972. p.300-98.
- 2) Cabanas RM. An approach for the treatment of penile car-

- cinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
- 3) Morton DL, Wen DR, Wong JH. Technical detail of intra-operative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
 - 4) Krag DN, Weaver DL, Alex JC. Surgical resection and radio-localization of the sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40.
 - 5) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
 - 6) Albertini JJ, Lyman GH, Cox C. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-22.
 - 7) 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 the American College of Surgeons. *Cancer* 1980;45:2917-24.
 - 8) Elson CE, Kuf D, Johnston WW. Immunohistochemical detection and significance of axillary lymph node micrometastases in breast carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 1993;15:171-8.
 - 9) Sedmak DD, Meineke TA, Knechtges DS, Anderson J. Prognostic significance of cytokeratin-positive breast cancer metastases. *Mod Pathol* 1989;3:516-20.
 - 10) Giuliano AE, Jones RC, Brennan M. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-50.
 - 11) Veonesi U, Paganelli G, Galimberti V. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
 - 12) Giuliano AE. Mapping a pathway for axillary staging. *Arch Surg* 1999;134:195-9.
 - 13) Fisher ER, Swamidoss S, Lee CH, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Detection and significance of occult axillary node metastases in patients with invasive breast cancer. *Cancer* 1978;42:2025-31.
 - 14) International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990;335:1565-8.
 - 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) Wells CA, Heryet A, Brochier J, Gatter KC, Mason DY. The immuno-cytochemical detection of axillary micrometastases in breast cancer. *Br J Cancer* 1984;50:193-7.
 - 17) Byrne J, Waldron R, McAvinchey D, Dervan P. The use of monoclonal anti-bodies for the histopathological detection of mammary axillary micrometastases. *Eur J Surg Oncol* 1987;13:409-11.
 - 18) Nasser IA, Lee AK, Bosari S, Saganich R, Heatley G, Silverman ML. Occult axillary lymph node metastases in "node-negative" breast carcinoma. *Hum Pathol* 1993;24:950-7.
 - 19) Park WC, Lee KK, Lee KM, Yun KJ. Prognostic significance of occult lymph node metastases in breast cancer. *J Korea Cancer Assoc* 1999;3:1195-201.
 - 20) Giuliano AE, Dale PS, Turner RR. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1999;222:394-401.
 - 21) Yang JH, Lee SD, Park HL, Nam SJ, Ko YH, Ree HJ, et al. Clinical application of sentinel node biopsy in T1 or less breast cancers and Is it effective or feasible? *J Korea Surg Soc* 2000;58:29-33.
 - 22) Trojani M, de 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.
-