대한외과학회지 : 제 65 권 제 3 호
Vol. 65, No. 3, September, 2003

□ 원 저 □

위암의 감시림프절 생검

동아대학교 의과대학 외과학교실, [1]소화기내과학교실, [2]핵의학교실, [3]병리학교실

김민찬 · 정갑중 · 최석렬[1] · 강도영[2] · 노미숙[3] · 정진숙[3]

Sentinel Node Biopsy in Gastric Cancer

Min-Chan Kim, M.D., **Ghap-Joong Jung,** M.D., **Seok-Ryeol Choi,** M.D.[1], **Do-Young Kang,** M.D.[2], **Mee-Sook Roh,** M.D.[3] and **Jin-Sook Jeong,** M.D.[3]

Purpose: The Sentinel lymph node (SLN) is the first draining node from the primary lesions, and is the first site of lymph node metastasis in malignancies. The aim of this study was to determine the feasibility of a SLN biopsy in patients with gastric cancer to assess the regional lymph node status.
Methods: A SLN biopsy was performed in 46 consecutive gastric cancer patients, with preoperative imaging stages of T1/T2, N0 and M0. Three hours prior to each operation, a ^{99m}Tc tin-colloid (2.0 ml, 1.0 mCi) was endoscopically injected into the gastric submucosa around the primary tumor. Subsequently, serial lymphoscintigraphy was performed using a dual head gamma camera. After the SLN biopsy had been performed using a gamma probe, the patients underwent a radical gastrectomy (D2 or D2+α). The SLNs were cut and immediately frozen-sectioned. A paraffin block was then produced for permanent hematoxylin-eosin staining and immunohistochemistry (IHC).
Results: SLNs were successfully identified in 43 of the 46 patients (success rate, 93.5%), at an average of 2 (range, 1～8) per patient. The positive and negative predictive values, sensitivity and specificity of the SLN biopsy were 100 (11/11), 93.8 (30/32), 84.6% (11/13) and 100% (30/30), respectively. SLNs were located at the level I, I+II and II lymph nodes in 38 (88.4%), 2 (4.7%) and 3 (7.0%), respectively. No micrometastases of the SLNs was found on the IHC for cytokeratin.
Conclusion: A sentinel lymph node (SLN) biopsy, using a radioisotope, in patients with gastric cancer is a technically feasible and accurate technique, and is a minimally invasive approach for assessing the nodal status in patients. **(J Korean Surg Soc 2003;65:223-227)**

Key Words: Sentinel lymph node biopsy, Stomach neoplasm, Radioisotope, Lymphatic metastasis
중심 단어: 감시림프절생검, 위 악성종물, 방사선 동위 원소, 림프절 전이

Departments of Surgery, [1]Internal Medicine, [2]Nuclear Medicine, and [3]Pathology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

서 론

최근 외과 영역의 수술은 최소 침습적(minimally invasive)으로 정상적 생리 기능을 보존(function preservation)하는 방향으로 시행되고 있으며(*1,2*) 특히 암 수술에서는 새로운 개념인 감시림프절(Sentinel Lymph Node, SLN)에 대한 연구가 진행 중이다. 감시림프절은 금세기 들어 여러 가지 개념으로 이해되어 왔지만 가장 일반적인 것은 악성 종양에서 배액되는 림프액이 가장 먼저 도달하는 림프절로 이론적으로 림프절 전이가 있는 경우 가장 먼저 전이되는 곳이다.(*3*)

근치적 위암 수술은 원발 종양의 절제와 림프절 절제로 구분된다. 이러한 경우 가장 이상적인 림프절 절제는 전이가 있는 그 다음 군까지의 림프절 절제라고 할 것이다. 그러나 현실적으로 수술 전 어떠한 검사로도 림프절의 전이 여부를 알기는 매우 어렵고 수술 중 그 환자의 림프절 전이 상태를 조사할 어떠한 방법도 없다. 동결 절편 조직 검사가 있으나 수술 중 부분적인 림프절 제거에 의한 전이 여부의 검사는 종양 외과의 기본 개념에 위배될 뿐만 아니라 시간적으로 매우 소모적이다.

1990년 들어 악성 흑색종(*4*)과 유방암(*5*)에서 감시림프절에 대한 연구가 활발히 진행되어 검사의 정확성과 유용성이 인정되었고 최근 들어 임상적으로 수술적 치료에 적용되고 있다. 특히 유방암에서는 액와부 림프절 절제를 생략할 수 있는 시술로 자리 잡아 액와부 림프절 절제에 따른 심각한 합병증을 예방할 수 있게 되었고(*5*) 최근 이 시술은

책임저자 : 김민찬, 부산광역시 서구 동대신동 3가 1번지
㉾ 602-715, 동아대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 051-240-2643, Fax: 051-247-9316
E-mail: mckim@donga.ac.kr
이 논문은 2002학년도 동아대학교 학술연구비(신진과제)에 의하여 연구되었음.

위암,(*6*) 갑상선암,(*7*) 대장암,(*8*) 자궁 경부암,(*9*) 식도암(*10*) 등으로 확대되어 합병증 유발이 많은 림프절 절제술을 최소화할 수 있는 시술로 조심스럽게 제안되고 있다.

이에 저자들은 위암 환자에서 방사선 동위 원소를 이용한 감시림프절 생검을 시행하여 이 시술이 위암에서 기술적으로 가능한지와 림프절 절제의 범위를 결정할 수 있는가에 대하여 알아보고자 하였다.

방 법

2001년 11월부터 2002년 12월까지 동아대학교 병원에서 수술 전 위암으로 확진된 환자들 중 T_{1or2}, N_0, M_0인 환자를 대상으로 삼았으며 한 사람의 술자에 의하여 연속적으로 46명의 환자에서 시행되었다. 수술 3시간 전 ^{99m}Tc tin- colloid 1.0 mCi, 2 ml을 내시경적으로 종양의 점막하에 주입한 후 이중 헤드 감마카메라(MultiSPECTII, Siemens, ICON)를 사용하여 림프신티그라피(lymphoscintigraphy)를 주입 직후, 15분, 30분, 60분, 120분, 150분 촬영하였고 수술실로 환자를 옮긴 후 전신 마취하에 개복하여 감마선 탐지기(NEO2000^{TM} Gamma Detection System, Neoprobe CO, 1999, USA)를 이용하여 감시림프절 생검을 시행하고 동결 절편 검사를 의뢰하였다. 감시림프절은 주변 조직에 비하여 10배의 탐지기 수치로 정의하여 생검하였다(Fig. 2B).(*11*) 감시림프절은 연속 절편 검사와 cytokeratin을 이용한 면역 조직 화학 염색을 의뢰하였고 위암에 대한 위 절제와 D_2 or $D_{2+\alpha}$ 림프절 절제술을 시행하여 최종 병리조직검사와 비교함으로써 감시림프절 생검의 민감도, 특이도, 예측도를 알아보았다.

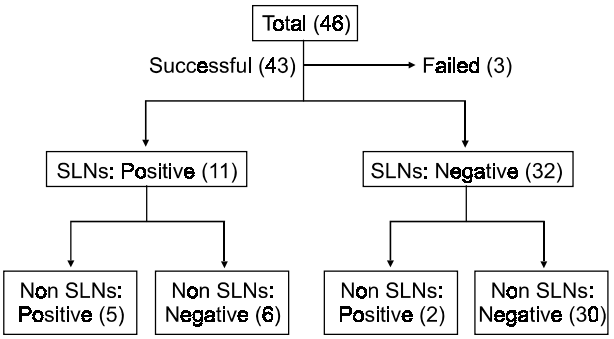

Fig. 1. Results of SLN biopsy in 46 patients with gastric cancer. The detection rate was 93.5% (43/46), and the false negative rate 6.3% (2/32). In 6 patients SLN was the only site of lymph node metastasis.

결 과

대상 환자에 대한 임상병리학적 소견은 Table 1과 같다. 각 환자에서 평균 감시림프절 수는 2 (1～8)개이었고 제거된 평균 림프절 수는 32.3 (14～64)개이었다. 수술 전 림프신티그라피는 10명의 환자에서만 시행되었는데 3명의 환자에서 수술 전 림프신티그라피상 감시림프절이 나타났고 3명 중 1명은 수술 중 감마선 탐지기에 탐지되지 않아 생검에 실패하였다. 수술 전 감시림프절이 림프신티그라피에 나타나지 않았던 7명과 나타난 3명 중 2명 즉 10명 중 9명은 수술 중 성공적으로 감시림프절 생검이 이루어졌다.

감시림프절은 46명 중 43명(93.5%)에서 성공적으로 생검되었으며 감시림프절에 전이가 없었던 32명 2명을 제외한 30명에서는 비감시림프절(non sentinel lymph node, non-SLN)에서도 전이가 없었다. 위음성률(false negative rate)은

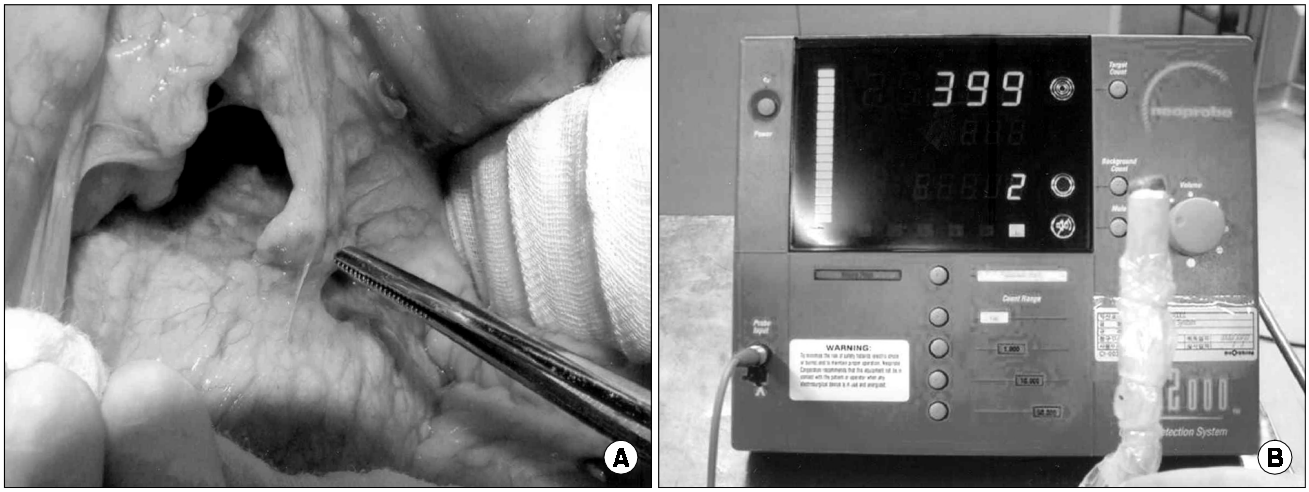

Fig. 2. (A) Intraoperative findings of SLNs biopsy in a patient with gastric cancer: The sentinel lymph node is shown along the left gastric artery (LN #7). (B) The ex vivo sentinel lymph node is placed on the tip of the gamma probe.

Table 1. Patient characteristics

Total number of patients	46
Age in year (mean, SD)	53.2±12.1
Tumor size (mean, range)	2.3 (0.5～6.0)
≤2 cm	26
2<, <5 cm	17
≥5 cm	3
T stage	
T1 (Tm)	20
T1 (Tsm)	12
T2	11
T3	3
N stage	
N0	32
N1	11
N2	3
Retrieved LN number (mean, range)	32.3 (14～64)
SLN* number (mean, range)	2.0 (1～8)

* = sentinel lymph node.

Table 2. Nodal status according to sentinel lymph node

Sentinel lymph node (SLN)	Nodal status (N)	
	Negative (n=30)	Positive (n=13)
Positive SLN (n=11)	0	11
Negative SLN (n=32)	30	2

6.3% (2/32)이었다(Fig. 1). 11명은 감시림프절에 전이가 관찰되었는데 이들 중 6명은 비감시림프절에는 전이가 없어 오로지 감시림프절에만 전이가 있었던 자들이었고 5명은 비감시림프절에도 전이가 있었는데 5명 중 4명은 제2군 림프절에도 전이가 관찰되었다(Fig. 2A). 감시림프절에 따른 림프절 전이의 예측도는 양성 예측도와 음성 예측도가 각각 100% (11/11)와 93.8% (30/32)로 나타났으며 민감도와 특이도는 각각 84.6% (11/13)와 100% (30/30)이었다(Table 2).

감시림프절의 위치는 대부분 위주위 림프절(제1군)이었으나 3명에서는 제2군 림프절인 좌위동맥 주위에 위치해 있었고(7%) 2명(4.7%)에서는 제1군과 제2군 양 군에 위치해 있었다(Fig. 3). 동결 조직 검사상 43명 중 10명에서 전이가 있었고 1명은 동결 조직 검사에서는 음성이었으나 연속절편 검사에서 양성으로 판정되어 동결 조직 검사의 진단 정확도는 97.7% (42/43)이었다. 면역 조직 화학 검사를 이용한 감시림프절의 미세 전이는 발견할 수 없었다.

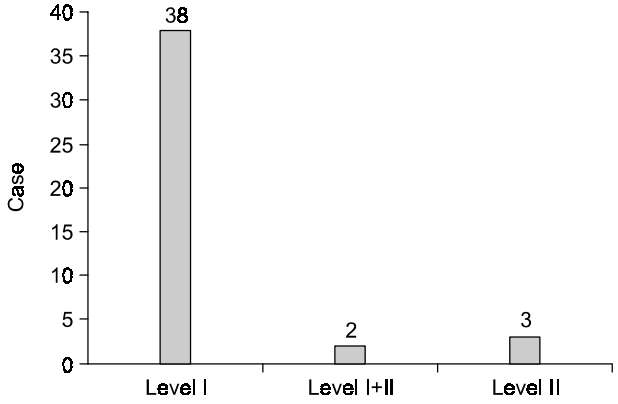

Fig. 3. Distribution of the locations of SLNs in 43 patients with gastric cancer. Most SLNs were located at the perigastric lymph nodes (level I). SLNs were located along the left gastric artery (level II) in 3 patients (7.0%, 3/43), and in another 2 patients (4.7%, 2/43), SLNs were located at levels II and I.

고 찰

감시림프절은 개념의 특성상 종양 외과적으로 많은 관심을 끌고 있다. 이러한 개념이 실제 수술에 적용될 수 있다면 각 환자에서 암 수술의 범위를 결정할 수 있기 때문이다. 현재 감시림프절에 대한 연구는 악성 흑색종(*4*)과 유방암(*5*) 이외에도 여러 장기의 암에서 연구가 진행 중이나 아직까지 임상적 적용에는 많은 논란이 있다.

Maruyama 등(*12*)은 위장의 복잡한 림프선의 해부학적 구조와 도약 전이(skip metastasis)를 이유로 감시림프절 생검을 이용한 고식적 림프절 절제 범위의 축소는 어렵다고 주장하였고, Tsuburaya 등(*13*)은 종양이 위의 소만이나 후벽에 위치해 있는 경우 감시림프절 생검의 민감도가 매우 낮다고 보고하였다. 또한 Arai 등(*14*)은 림프절 전이가 한 개 있었던 환자들을 후향적으로 연구하였는데 림프절을 단클론 항제를 이용하여 미세전이의 위치와 개수를 확인함으로 감시림프절 생검의 임상적 적용이 어렵다고 하였다. 그러나 Kitagawa 등(*15*)를 비롯한 일본의 연구자들뿐만 아니라 최근 미국(*16*)과 이탈리아 등(*17*)의 여러 연구자들에 의하여 위암 환자에서 감시림프절 생검은 술기적으로 가능할 뿐만 아니라 각 환자에서 림프절 전이 여부를 수술 중에 알 수 있는 술기로 주장되고 있다. 본 교실에서도 2001년 9월부터 2002년 12월까지 절제된 위암 검체에 대해 각 림프절의 영역별 분리가 시행된 119명에 대한 림프절 전이 양상을 확인한 바 모든 환자에서 체계적(systematic)이고 예측 가능한(predictable) 양상으로 일어남을 확인함으로 위암에서 감시림프절 생검 적용의 가능성을 확인하였다(미발표).

국내에서의 위암의 감시림프절 생검에 대한 연구는 본 교실에서 방사선 동위 원소를 이용한 감시림프절 생검의

초기 경험을 보고(*18*)한 바 있고 정 등(*19*)이 염료를 이용한 감시림프절 탐색 및 미세 전이의 검출을 보고한 바 있다. 위암에서 감시림프절 생검은 생체 염료와 방사선 동위 원소 두 가지를 이용할 수 있으나 현재까지 이 두 술기 중 어느 것이 더 우수하다는 결론은 없는 상태이고 보다 많은 센터에서 연구되어야 하리라 생각한다. 그러나 한가지 주목할 사실은 염료와 동위 원소 어느 것을 이용하던지 시약의 주입은 내시경으로 점막 하에 주사하는 것이 타당하다는 연구들이 많다. 수술 중 직접 위를 열고 점막 하에 술자가 주사하는 방법은 종양의 위치가 여의치 않는 경우 종양 네 방향에서 골고루 주사가 불가능하고 내시경을 이용한 주사보다 주사 깊이와 정확도 면에서 떨어지며 위의 장막하 주사 방법(subserosal injection)은 위암의 발생 위치의 빈도면에서 가장 많은 소만의 경우 3번 림프절을 포함하는 위 주위 지방 조직(perigastric fat tissue)을 위에서 분리하여야만 정확한 장막하 주사가 가능하기 때문에 기술적인 문제가 있다.

방사선 동위 원소를 이용한 위암의 감시림프절 생검에 대한 저자들의 결과는 만족할 만하였다. 환자당 평균 감시림프절 수는 2개(범위 1～8개)이었다. 이것은 다른 연구 결과들(*11,15,16*)과 비교하면 적은 수이지만 이론적으로 감시림프절의 개념을 생각한다면 허용되는 범위이다. 생검에 소요되는 시간은 20～30분 정도이었고 이 시술과 관련된 어떠한 합병증도 발생되지 않았다. 감시림프절의 예측도는 양성 예측도와 음성 예측도가 각각 100%와 93.8%로 나타나 각 환자에서 림프절 전이 상태를 예측할 수 있었다. 도약 전이(skip metastasis)는 이제까지 감시림프절 개념에 위배되는 현상으로 인식되어왔다. 후향적 연구에 의하면 도약 전이의 빈도는 0～10%로 보고(*11,17*)되고 있다. 저자의 연구 결과는 감시림프절이 제2군 림프절에서 발견된 예가 7%(3명/43명)로 나타났으나 3명 환자 모두에서 생검이 가능하였다. 이것은 도약 전이된 림프절이 감시림프절 생검으로 위치가 확인되고 생검이 가능하다면 도약 전이는 더 이상 위암의 감시림프절 생검에 방해가 될 수 없다는 것을 시사한다 하겠다. Kitagawa 등(*15*)은 이러한 환자들에서는 감시림프절이 위치한 제2군 림프절이 기능적인 제1군 림프절이라고 주장하였다. 위암에서 미세 전이는 대략 4～6.8%(*11,20*)의 양성율을 보고하고 있으나 동결 조직 검사상 음성이라고 밝혀진 33명의 감시림프절 중 연속 절편 검사상 양성이라고 보고된 1명을 제외한 32명에서 52개 감시림프절의 면역화학적 검사를 이용한 미세 전이 조사에서 모든 림프절이 음성으로 나타났다. 보다 많은 환자에서 역전사 중합효소 연쇄반응 등을 이용한 다양한 미세 전이 연구가 필요할 것으로 생각한다.

최근 조기 위암에서 복강경적 위절제술에 대한 연구가 활발하다.(*21*) 일본의 기준(*22*)은 점막암에서 시행할 수 있는 것으로 되어있으나 한가지 해결해야 할 것은 술 전 내시경 초음파의 정확도이다. 이러한 현실에서 감시림프절의 임상적 적용이 확립된다면 T2 위암에서도 복강경적 감시림프절 생검으로 림프절 전이를 확인한 후 복강경적 위절제술이 가능하게 되어 복강경적 수술의 적응이 확대될 수 있을 것이다.(*23*) 또한 복강경을 이용한 감시림프절 생검을 시행하여 음성인 경우 복강경적 위암수술(D_1 or $D_{1+\alpha}$)을 양성인 경우 D_2 or $D_{2+\alpha}$을 복강경으로 혹은 개복하여 수술하는 것이 가능하리라 생각한다.

결 론

위암 환자에서 방사선 동위 원소를 이용한 감시림프절 생검은 발견율과 림프절 전이의 예측도 면에서 만족할 만하였고 제1군을 도약한 제2군 감시림프절도 생검이 가능하였다. 보다 많은 연구 센터에서 연구가 이루어진다면 감시림프절 생검 후 림프절 절제 범위에 대한 기준 결정이 가능할 것이라고 생각한다.

REFERENCES

1) Talamini MA, Soper NJ. Advances in minimally invasive surgery. Problems in General Surgery 2001;18:1-89.
2) Ricardo LR, Blake C, Ronald FM. Multidisciplinary approach to cancer. The Surgical Clinics of North America 2001;82.
3) Wong JH. A historical perspective on the development of intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy In; Leong SP, Wong JH, editors. The Surgical Clinics of North America: Sentinel lymph node in human solid cancer 2000;80:1675-82.
4) Ishihara T, Nakamura A, Kageshita T, Ono T. Sentinel lymph node study in 30 cases of melanoma. J Derma 2001;28:347-52.
5) Edwards MJ, Whitworth P, Tafra L, McMasters KM. The details of successful sentinel lymph node staging for breast cancer. Am J Surg 2000;180:257-61.
6) Kitagawa Y, Fujii M, Kubota Y, Kitajima M. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. Br J Surg 2002;89: 604-8.
7) Fukui Y, Yamakawa T, Taniki T, Numoto S, Miki H, Monden Y, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. Cancer 2001;92:2868-74.
8) Feig BW, Curley S, Lucci A, Hunt KK, Vauthey JN, Mansfield PF, et al. A caution regarding lypmatic mapping in patients with colon cancer. Am J Surg 2001;182:707-12.
9) Rhim CC, Park JS, Bae SN, Namkoong SE. Sentinel node biopsy as an indicator for pelvic nodes dissection in early stage cervical cancer. J Korean Med Sci 2002;17:507-11.
10) Yasuda S, Shimada H, Ogoshi K, Tanaka H, Kise Y, Kenomochi T, et al. Preliminary study for sentinel lymph node identification with Tc-99m tin colloid in patients with esophageal or gastric cancer. Tokai J Exp Clin Med 2001;26:15-8.

11) Aikou T, Higashi H, Natsugoe S, Hokita S, Baba M, Tako S. Can sentinel node navigation surgery reduce the extent of lymph node dissection in gastric cancer? Ann Surg Oncol 2001; 8:90-3.
12) Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Fundamental and new information on lymph-node dissection. Langenbecks Arch Surg 1999; 384:149-57.
13) Tsuburaya A, Noguchi Y, Yoshikawa T, Kobayashi O, Sairenji M, Motohashi H. Solitary lymph node metastasis of gastric cancer as a basis for sentinel lymph node biopsy. Hepatogastroenterology 2002;49:1449-52.
14) Arai K, Iwasaki Y, Takahashi T. Clinicopathological analysis of early gastric cancer with solitary lymph node metastasis. Br J Surg 2002;89:1435-37.
15) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota Y, Otani Y, Kitajima M. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. Br J Surg 2002;89:604-08.
16) Hundley JC, Shen P, Shiver SA, Geisinger KR, Levine EA. Lymphatic mapping for gastric adenocarcinoma. Am Surg 2002;8:931-35.
17) Santoro E, Carlini M, Carboni F, Graziano F, Piperno G, Petric M, et al. Anatomico-surgical constribution to the knowledge of the lymphatic spread of gastric adenocarcinoma. Chir Ital 2002;54:259-65.
18) MC Kim, KJ Park, SH Cho, GJ Jung, JH Lee, SR Choi, et al. Preliminary study for sentinel lymph node biopsy with 99m Tc tin-colloid in patients with gastric cancer. J Korean Surg Soc 2002;63:129-34.
19) MS Jung, W Kim, WW Kim, JS Kim, HM Jin, CH Park, et al. Detection of micrometastasis in the sentinel lymph node from patients with early gastric cancer. J Korean Surg Soc 2002;63:473-79.
20) Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Inomata M, Takeuchi H, Kitano S, et al. Prognostic effect of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative gastric cancer. Ann Surg Oncol 2002;9:771-74.
21) Uyama I, Sugioka A, Matsui H, Fujita J, Komori Y, Hasumi A. Laparoscopic D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer located in the middle or lower third portion of the stomach. Gastric Cancer 2000;4:50-5.
22) Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. Gastric Cancer 2002;5:1-5.
23) Kitagawa Y, Ohgami M, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes in gastrointestinal cancer: a novel and minimally invasive approach. Ann Surg Oncol 2001;8:86-9.