

ORIGINAL ARTICLE

유방암 환자에서 적정 감시림프절의 개수: 방사성 동위원소를 이용한 1,026예 감시림프절 생검의 경험

최정은 · 박신영 · 전명훈 · 강수환 · 배영경¹ · 이수정영남대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

Optimal Sampling Number of Sentinel Lymph Nodes in Invasive Breast Cancer: Results of 1,026 Sentinel Lymph Node Biopsies Done by Radioisotope

Jung Eun Choi, Shin Young Park, Myung Hoon Jeon, Su Hwan Kang, Young Kyung Bae¹, Soo Jung LeeDepartments of Surgery, ¹Pathology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: For isotope mapping, many authors have defined the sentinel lymph node (SLN) as the one containing isotope counts higher than the axillary background. However, no study has sought to define an optimal guideline, and the number of SLNs needed for precise detection of metastatic SLNs is still a subject of debate. Accordingly, we set out to determine the optimal sampling number of SLNs. **Methods:** Between January 2005 and December 2008, we enrolled 1,026 patients with primary invasive breast cancer. These patients had received sentinel lymph node biopsy (SLNB) using radioisotopes at Yeungnam University Hospital. During SLNB, *ex vivo* isotope counts were measured for each SLN. And, the number and metastatic status of harvested SLNs were investigated. We defined SLNs as lymph nodes that show an isotope count ≥ 10 times that of the axillary background. Each SLN was labeled as S1 (highest isotope count), S2 (second highest), or S3 and so on, in descending isotope-count-order. If an SLN was positive for metastasis, comple-

tion axillary lymph node dissection was performed. **Results:** The mean age of patients was 48.9 years (ranges, 22-83 years). The mean number of removed SLNs was 2.8 (ranges, 1-11). Of the 1,026 patients enrolled, 311 (30.3%) had SLN metastasis: S1 was positive (S1+) in 258 patients (82.9%), S2 was positive (S1-, S2+) in 40 patients (12.3%), and S3 was positive (S1-, S2-, S3+) in 13 patients (3.9%). There was no metastasis in SLNs defined as S4, S5 and so on. The average number of sampling SLNs until detecting metastasis in S1, S2, and S3 was 1.24 (1-4), 2.45 (2-4), and 3.46 (3-5). **Conclusion:** During SLNB done using radioisotopes, for accurate axillary lymph node staging, up to the 3rd isotope-count-order of SLNs should be removed. The average number of SLNs needed for detecting metastasis in S3 is four.

Key Words: Breast neoplasms, Radioisotopes, Sentinel lymph node biopsy

중심단어: 유방 신생물, 방사성 동위원소, 감시림프절 생검

서론

책임저자: 이수정

705-717 대구광역시 남구 대명5동 317-1, 영남대병원 외과

Tel: 053-620-3587, Fax: 053-624-1213

E-mail: crystallee@med.yu.ac.kr

접수일: 2010년 7월 9일 게재승인일: 2011년 1월 28일

본 논문은 2010년 춘계 유방암학회에서 구연발표 되었음.

현재 유방암의 액와부 병기 설정에 있어 감시림프절 생검술은 표준 술식으로 인정되고 있다. 액와부 림프절의 전이가 확인된 환자 와 염증성 유방암, 임신 등의 몇몇 특수한 경우를 제외하면 대부분의 유방암 환자에게 감시림프절 생검술이 시행되고 있으며

이는 액와부 림프절의 전이 상태를 정확히 반영하는 것으로 보고 되고 있다.(1) 그러나, 감시림프절 생검술 시 너무 많은 감시림프절이 발견되어 이를 모두 제거하는 과정에서 감시림프절 생검술의 장점이 퇴색되는 경우를 임상에서 종종 접하게 된다.

1985년 Kjaergaard 등(2)은 감시림프절 생검술의 개념이 정립되기 이전에 이미 부분 액와림프절 광청술 시 최소 3개의 림프절을 생검하여 병리학적 검사상 전이가 없는 것이 확인되었을 때 액와부 병기 설정에서 적절한 위음성률을 확보할 수 있다고 보고한 바 있다. Morton 등(3)은 감시림프절을 원발암에서 가장 먼저 배액되는 림프절로 정의하였으나 발견되는 감시림프절의 개수는 감시림프절 생검술의 방법과 환자에 따라 매우 다양하며 감시림프절의 평균 개수도 1.2개부터 4.4개까지 보고되고 있다.(4,5) 다수의 감시림프절이 발견될 때 제거되는 감시림프절의 개수가 많을수록 감시림프절 생검술의 위음성률은 감소하지만(6) 이에 따른 합병증 또한 증가한다.(7) 새로 개정된 7th American Joint Committee on Cancer (AJCC)에서는 6개 초과인 림프절 생검은 이미 감시림프절 생검술이 아닌 것으로 정의하고 있다. 하지만 다수의 감시림프절이 발견될 때 감시림프절의 전이 유무 및 액와부 병기를 정확히 파악하기 위해 제거해야 할 감시림프절의 적정 개수는 아직까지 논란의 대상이 되고 있다.

이에 본 저자들은 방사성 동위원소를 이용한 1,026예의 감시림프절 생검술 경험을 바탕으로 다수의 감시림프절이 발견되었을 때 감시림프절의 전이 유무를 파악하기 위해 절제해야 할 감시림프절의 최소 개수를 알아보고자 하였다.

방 법

연구 대상

2005년 1월부터 2008년 12월까지 원발성 침윤성 유방암으로 진단받고 본원에서 수술을 시행한 환자 중 수술 전 검사상 원격 전이 또는 액와부 림프절 전이가 없어 감시림프절 생검술을 시행하고 감시림프절을 발견할 수 있었던 1,026명을 대상으로 하였다. 청색 염료만을 이용한 경우와 수술 전 항암화학요법을 시행한 환자 및 과거에 동측 액와부 수술 경력이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 대상환자의 임상적 특징, 수술조건 및 수술 후 병리조직검사 결과에 대한 조사는 의무기록과 병원 전산화 시스템을 이용하여 후향적으로 조사하였으며 병기는 6th AJCC 분류를 토대로 하였다.

감시림프절의 위치 파악 및 생검

감시림프절을 찾기 위해 수술 당일 수술 시작 30분에서 3시간 전 본원 핵의학과에서 대상 환자들의 유륜부 주위에 2005년부터

2007년까지는 0.5–1 mCi의 ^{99m}Tc -HSA (human serum albumin), 2008년부터는 ^{99m}Tc -phytate를 생리 식염수 0.1–0.2 mL에 희석하여 피내 주사하였다. 피내 주사 후 유방 림프관 조영술을 시행하여 감시림프절의 개수와 위치를 확인하였으며 감시림프절이 있는 액와 부위의 피부에 검은 색을 표시하여 수술 시 도움을 얻고자 하였다. 수술이 시행되기 전 감마선 검출기(Neoprobe, Dublin, USA)의 탐식자를 이용하여 방사성 동위원소 주입부, 유방 변연부 및 액와부의 검은색 표시 부위 감마선량을 측정하였다. 수술 중 제거된 림프절에 대해 체외에서 감마선량을 측정하여 유방 변연부보다 10배 이상의 방사선량을 보이는 림프절들을 감시림프절로 정의하였다. 방사선량이 유방 변연부보다 10배 미만으로 측정되거나 전혀 검출이 되지 않았지만 집도의의 촉진 및 수술 경험에 의해 전이가 의심되는 림프절은 추가로 절제하였다.

감시림프절의 분류 및 용어 정의

감시림프절의 구분은 절제된 감시림프절들의 감마선량에 따라 명명하였다. 즉, 수술 중 절제된 감시림프절들 중 감마선량이 가장 높은 림프절을 sentinel lymph node 1 (S1), 그 다음으로 높은 것을 sentinel lymph node 2 (S2) 그리고 sentinel lymph node 3 (S3) 등으로 세분화하였다. 여러 개의 림프절이 서로 뭉쳐져 있어 분리가 되지 않는 경우, 혹은 병리학자에 의해 추가로 발견된 림프절은 한 구역(locus)의 개념으로 각각 발견된 S1, S2 등에 포함시켜 분석하였다. 그리고 유방 변연부에 비해 10배 미만의 방사선량을 보이거나 방사선이 전혀 검출이 되지 않았지만 집도의의 촉진 및 수술 경험에 의해 림프절이 의미있게 커져 있거나, 딱딱하게 만져져서 전이를 배제하지 못하여 절제된 림프절은 수술 중 절제된 비감시림프절로 정의하였다. 원발 종양의 조직학적 등급의 분류는 Scarff-Bloom-Richardson 분류법에 따라 등급 III인 경우를 저분화암으로 정의하였으며, HER2/neu의 양성은 면역조직화학염색검사서 침윤성 종양 세포의 30% 이상이 염색된 경우 또는 형광제자리부합법(fluorescent *in situ* hybridization)에서 증폭이 있는 경우 양성으로 정의하였다. 호르몬수용체에 대한 검사는 면역조직화학염색법을 이용하여 전체 종양세포의 10% 이상이 염색되었을 때 수용체 양성으로 정의하였다.

감시림프절의 병리조직학적 검사

감시림프절로 판명되어 절제된 림프절의 동결절편검사 방법은 감시림프절의 크기가 5 mm 미만인 경우는 림프절의 가장 넓은 면에 대한 연속 절편을 2개 이상 얻었고, 림프절 직경이 5 mm 이상인 경우는 림프절 장경에 직각으로 2 mm 간격으로 림프절을 절단하여 모든 절단면에 대한 절편을 1–2개 얻었다. 이렇게 만들어진 각 절편에 대해 Hematoxylin & Eosin (H&E) 염색을 시

행한 후 광학현미경 하에서 전이 유무를 관찰하였다.

감시림프절에 대한 영구절편 검사는 동결절편검사 후 남은 조직으로 포르말린 고정과 파라핀 포매를 통해 영구절편을 얻었으며 H&E 염색을 시행하였다. 동결절편검사서 전이가 없었던 것으로 판명된 림프절에 대해서는 미세전이 유무를 알기 위해 추가로 절편을 얻어 pancytokeratin (AE1/AE3, 1:60; DAKO, Carpinteria, USA)에 대한 면역조직화학염색을 시행하였다. 림프절 전이의 진단 기준은 6th AJCC 분류에 의해 감시림프절 내에서 전이된 종양세포의 가장 큰 군집 크기가 0.2 mm보다 클 때로 정의하였으며, 0.2 mm보다 작을 때는 격리종양 세포(isolated tumor cell)로 판단하고 전이가 없는 것으로 분류하였다.

통계분석

통계 처리는 SPSS for Windows version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 사용하였으며, 감시림프절의 전이에 영향을 미치는 인자에 대한 분석은 chi-square test를 이용하여 분석하였다. 통계학적 유의성 검정은 p 값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 평가하였다.

감시림프절의 개수에 따른 전이율 분석

감시림프절의 개수에 따른 전이율 분석은 감시림프절에 전이가 있는 전체 환자 중 S1에서 전이가 발견된 경우(S1[+]), S2에서 전이가 발견된 경우(S1[-], S2[+]), S3에서 전이가 발견된 경우(S1[-], S2[-], S3[+]), 그리고 S1, 2, 3에는 전이가 없었으나 S4 이하에서 전이가 발견된 경우의 환자 수 및 백분율로 표시하였다. 각각의 경우 전이가 발견될 때까지 필요로 하는 림프절의 개수도 함께 나타내었다.

결 과

대상환자의 임상병리학적 특징

대상환자 1,026명의 평균 나이는 48.9 ± 10.4 세(22-83세)이었으며 평균 종양의 크기는 1.9 ± 1.0 cm (0.1-10.5 cm)이었다. 수술 방법은 유방보존수술이 시행된 경우가 605예(59.0%), 유방절제술이 시행된 경우가 421예(41.0%)였다. TNM 병기는 I기가 504예(49.1%)로 가장 많은 분포를 보였으며 II, III기가 각각 449예(43.7%), 73예(7.1%)의 분포를 보였다. 유방암 수술 후 조직검사 결과는 침윤성 관암이 977예(95.2%)를 차지하였다. 감시림프절은 모두 동측의 액와부에서 발견되었으며 절제된 감시림프절의 평균 개수는 2.83 ± 1.62 개(1-11개)였다(Table 1).

감시림프절의 발견율

연구 기간 중 림프 경로 추적 물질로 방사성 동위원소를 이용하여 감시림프절 생검술을 시행한 환자 가운데 수술 전 항암화학약물치료를 시행하였거나 과거 액와부 수술을 시행한 환자를 제외한 환자 수는 모두 1,046명이었으며, 이 중 20명에서 감시림프절을 발견할 수 없어서 감시림프절의 발견율은 98.0%이었다. 감시림프절을 발견할 수 없었던 20명은 대상환자에서 제외하였다.

감시림프절의 전이 및 전이에 영향을 미치는 인자

전체 1,026명 중 338명에서 림프절의 전이가 발견되어 액와림프절 광검술을 시행하였고 이 중 311명은 감시림프절 단독, 혹은 감시림프절과 비감시림프절에서 전이가 확인된 경우로 감시림프절의 전이율은 30.3%였다(Figure 1). 감시림프절의 전이가 있는 311예와 전이가 없는 715예 사이의 생검된 감시림프절 개수의 차이는 없었다($p=0.85$). 감시림프절의 전이는 종양의 크기가 클수록, 종양 내에서 혈관 또는 림프관 침윤이 있는 경우, 조직학적 등급이 나쁜 경우, 에스트로겐 수용체 양성인 경우에서 통계학적으로 유의성 있게 많았으나 HER2/neu 양성 유무, 35세를 기준으로 분석한 유방암 발병 당시의 나이, 유방암의 조직학적 종류는 감시림프절의 전이에 영향을 미치지 못하였다(Table 2).

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Characteristic	Mean \pm SD	No. (%)
Age (yr)	48.9 ± 10.4	
Tumor size (cm)	1.9 ± 1.0	
No. of SLN	2.83 ± 1.62	
T stage		
T1		676 (65.9)
T2		341 (33.2)
T3		9 (0.9)
N stage		
N0		690 (67.3)
N1		266 (25.9)
N2		43 (4.2)
N3		27 (2.6)
Multiplicity		
No		875 (85.3)
Yes		151 (14.7)
Type of operation		
Mastectomy		421 (41.0)
BCS		605 (59.0)
Histology		
IDC		977 (95.2)
ILC		36 (3.5)
IDC+ILC		13 (1.3)

BCS=breast conserving surgery; IDC=invasive ductal carcinoma; ILC=invasive lobular carcinoma; SLN=sentinel lymph node.

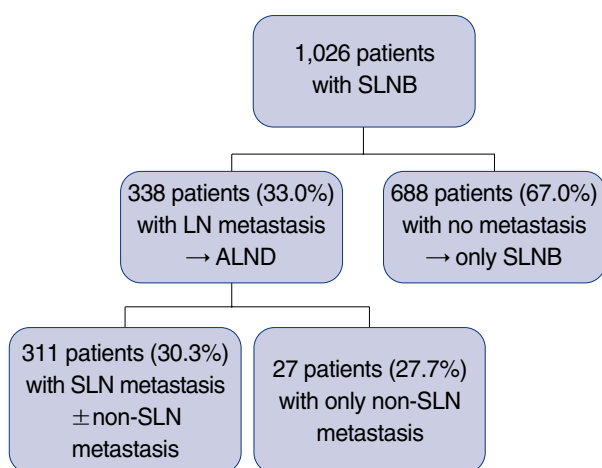


Figure 1. Metastatic status of axillary lymph nodes. SLNB=sentinel lymph node biopsy; ALND=axillary lymph node dissection.

Table 3. Metastatic status of SLN and the corresponding percentage of patients on the basis of the order of radioisotope count

Metastatic status of SLN	Average no. of harvested SLN (range)	No. of patients (%)
S1 (S1[+])	1.24 (1-4)	258 (82.9)
S2 (S1[-], S2[+])	2.45 (2-4)	40 (12.9)
S3 (S1[-], S2[-], S3[+])	3.46 (3-5)	13 (4.2)
S4-8		0 (0.0)
Total		311 (100.0)

SLN=sentinel lymph node.

방사성의약품 종류에 따른 감시림프절의 개수

감시림프절의 개수는 1개부터 11개까지 발견되었다. 1개의 감시림프절이 발견된 예는 23.5% (241/1,026)였으며, 2개는 24.0% (247/1,026), 3개는 23.4% (240/1,026) 4개는 15.2% (156/1,026), 5개 이상의 감시림프절이 발견된 예는 13.9% (142/1,026)였다. 감시림프절을 찾기 위해 주입한 ^{99m}Tc -HAS 또는 ^{99m}Tc -phytate에 따른 감시림프절 발견율의 차이는 없었다($p=0.21$).

감시림프절의 개수와 감시림프절 전이와의 상관 관계

감시림프절의 전이가 확인된 311예 중에서, S1에서 전이가 발견된 경우(S1[+])가 82.9% (258/311), S2에서 전이가 발견된 경우(S1[-], S2[+])가 12.9% (40/311), S3에서 전이가 발견된 경우(S1[-], S2[-], S3[+])가 4.2% (13/311)로 나타났다(Table 3). 311예 중 S1, 2, 3에는 전이가 없었으나 S4 이하에서 전이가 발견된 경우는 한 예도 나타나지 않았다. S3에서 전이를 발견할 때(S1[-], S2[-], S3[+])까지 필요한 림프절의 개수는 평균 3.46개로 나타났다. 실제 필요한 감시림프절의 개수는 S1에서 전이가

Table 2. Clinicopathologic factors influencing to metastasis in the sentinel lymph node

	Negative SLN No. (%)	Positive SLN No. (%)	<i>p</i> -value
Patients	715 (69.7)	311 (30.3)	
Mean no. of SLN	2.82	2.86	0.85
Age			0.55
>35	664 (69.5)	292 (30.5)	
≤35	51 (72.9)	19 (27.1)	
Tumor size			<0.01
T1	516 (76.3)	160 (23.7)	
T2	195 (57.2)	146 (42.8)	
T3	4 (44.4)	5 (55.6)	
LVI			<0.01
No	489 (86.2)	78 (13.8)	
Yes	204 (46.8)	232 (53.2)	
Unknown	22 (95.6)	1 (4.4)	
HER2/neu			0.18
Negative	550 (68.9)	248 (31.1)	
Positive	159 (73.6)	57 (26.4)	
Unknown	6 (50.0)	6 (50.0)	
ER			<0.01
Negative	252 (80.5)	61 (19.5)	
Positive	462 (64.9)	250 (35.1)	
Unknown	1 (100.0)	0 (0)	
Poorly differentiation			<0.01
No	343 (70.1)	146 (29.9)	
Yes	349 (67.9)	165 (32.1)	
Unknown	23 (100.0)	0 (0)	
Histologic type			0.99
IDC	681 (69.7)	296 (30.3)	
ILC	25 (69.4)	11 (30.6)	
IDC+ILC	9 (69.2)	4 (30.8)	

SLN=sentinel lymph node; LVI=lymphovascular invasion; ER=estrogen receptor; IDC=invasive ductal carcinoma; ILC=invasive lobular carcinoma.

Table 4. The needed number of harvested SLN until identifying metastasis

Needed no. of harvested SLN	No. of patients in S1 (S1[+])	No. of patients in S2 (S1[-], S2[+])	No. of patients in S3 (S1[-], S2[-], S3[+])	Total no. of patients (%)
1	207	0	0	207 (66.6)
2	42	26	0	68 (21.9)
3	7	10	8	25 (8.0)
4	2	4	4	10 (3.2)
5	0	0	1	1 (0.3)
Total	258	40	13	311 (100.0)

SLN=sentinel lymph node.

발견된 경우에는 S1의 실제 병리학적으로 확인된 개수, S2에서 전이가 발견된 경우에는 S1과 S2의 병리학적으로 확인된 개수의

합, S3에서 전이가 발견된 경우에는 S1, S2, S3의 병리학적으로 확인된 개수의 합으로 나타내었으며 1개가 207명(66.6%), 2개가 68명(21.9%), 3개가 25명(8.0%), 4개가 10명(3.2%), 5개가 1명(0.3%)으로 각각 나타났다(Table 4).

수술 중 절제된 비감시림프절의 전이

수술 중 집도의의 경험에 의해 전이가 의심되어 감시림프절 이외에 추가적으로 절제된 비감시림프절의 절제는 전체 1,026예 중 827예(80.6%)에서 시행되었으며 827예에 대한 비감시림프절의 평균 절제 개수는 2.46개(1-9개)였다. 이 중 병리조직검사에서 전이가 확인된 예는 112예였으며 나머지 715예에서는 전이가 발견되지 않아 감시림프절 생검 후 집도의의 경험에 의해 추가로 절제된 비감시림프절의 전이에 대한 양성예측도는 13.5% ($112/827 \times 100$)였다. 감시림프절의 전이 없이 비감시림프절에만 전이가 있었던 경우는 총 27예였으며 감시림프절에 전이가 없었던 715예 중 3.7% ($27/715 \times 100$)에서 추가로 액와부림프절의 전이를 확인할 수 있었으며 이로 인한 감시림프절 생검술의 위음성률은 8.0% ($27/[311+27] \times 100$), 정확도는 97.4% ($[668+311]/1026 \times 100$)로 확인되었다. 비감시림프절에만 전이가 있었던 27예에 대해 측정된 감마선량은 27예 모두에서 감마선량이 전혀 검출되지 않았다.

고 찰

유방암 수술 시 액와부 림프절 전이 유무는 환자의 치료 및 추후 경과에 중요한 영향을 미친다. (8) 감시림프절의 정의 및 개수, 방법에 관한 여러 연구들이 보고되었지만(9-13) 현재까지 표준화된 지침이 없어 감시림프절 생검술 시 다수의 감시림프절을 제거하게 되어 액와림프절 광청술 시 나타나는 것과 동일한 합병증이 발생하기도 한다.

감시림프절의 개념에 따르면, (14) 암세포의 전이는 종양에서 첫 번째로 배액되는 림프절로 암세포가 이동한 뒤 림프배액 체계에 따라 다음 단계의 림프절로 이동하면서 발생하게 된다. 정의상으로는 감시림프절생검 시 발견되는 감시림프절의 개수는 하나이다. 하지만 림프배액경로의 정상적인 해부학적 변이가 존재하거나, 청색 염료 또는 방사성 동위원소가 첫 번째 감시림프절을 지나 다음 단계로 이동한 뒤 발견되는 경우가 있어 실제 임상에서 감시림프절 생검술 시 다수의 감시림프절이 발견되고 어느 림프절이 실질적으로 첫 번째로 배액된 감시림프절인지 결정할 수 없기 때문에 대다수가 제거되어 동결절편검사가 시행되고 있다. 본 연구에서도 1-11개의 감시림프절이 발견되었다. 그러나 진단의 정확성을 높이고 수술 시간 및 부가 비용, 합병증을 줄일 수 있는 최상의 감시림프절의 개수에 대해서는 논란 중에 있다.

보고된 연구들에 따르면 적정 감시림프절의 개수를 정하는 방법은 크게 3가지로 나눌 수 있었다. 먼저 감시림프절을 발견한 순서를 토대로 첫 번째, 두 번째로 순위를 정하여 98-100%의 전이 양성 감시림프절 발견율을 만족할 때의 감시림프절 개수를 적정 개수로 정하는 방법이 보고되었다. (5, 6, 14, 15) 2002년 Schrenk 등(14)은 감시림프절의 전이가 있는 105예를 대상으로 시행한 연구에서 평균 1.8개(1-5개)의 감시림프절을 발견하였고 2개의 림프절을 절제하였을 때 99%의 전이 양성인 감시림프절을 발견할 수 있었다고 보고하였다. 또한 감시림프절 전이 양성인 167명을 대상으로 시행한 Woznick 등(5)의 연구에서는 평균 4.4개(1-21개)의 감시림프절을 발견하였고 6개의 감시림프절을 절제했을 때 100%의 전이 양성인 감시림프절을 발견할 수 있었다. 발견한 순서에 따라 정의된 감시림프절에서 첫 번째 감시림프절을 생검하였을 때는 20-76.6%의 전이 양성인 감시림프절 발견율을 확인할 수 있었다. (5, 6, 14, 15) 이러한 방법을 이용한 보고에서 연구자에 따라 결과가 다르게 나타나는 이유는 감시림프절을 찾는 방법의 차이, 감시림프절 생검술을 시행하는 의사의 숙련 정도 및 수술 방식과 성향의 차이 등으로 유추해 볼 수 있겠다.

두 번째로 2008년 Koo 등(16)이 국내에서 보고한 연구에서 감시림프절 결과에 무관하게 모든 환자에게 액와림프절 광청술을 시행한 뒤 위음성률을 조사하여 0%가 될 때의 감시림프절의 개수를 찾아내는 방법이 있다. Koo 등(16)은 74예의 전이 양성인 감시림프절에서 평균 2.7개(1-8개)의 감시림프절을 발견하였고 4개 이상의 감시림프절 절제 시 0%의 위음성률을 보고하였다.

마지막으로 사용된 방법이 본 연구에서와 같이 감마선량에 따라 감시림프절의 순위를 정하고 첫 번째 감시림프절에서부터 몇 번째까지 생검을 시행하여야 전이 양성인 감시림프절의 발견율을 높일 수 있는가 하는 것이다. 이 방법은 감마선량에 따라 순위를 정한다는 점에서 비교적 객관적으로 보일 수는 있으나 감마선량이 가장 많이 검출되는 림프절이 실제 가장 먼저 배액되는 림프절이라는 가정이 기본 바탕을 이루고 있다. 본 연구에서는 S1에서 82.9%의 감시림프절 전이율이 나타났으나 나머지 17.1%에서는 S1에는 전이가 없이 S2, S3에서 전이가 발견되어 모든 환자에서 기본 가정이 적용될 수 없다는 점을 알 수 있었다. 이러한 이유에 대한 연구가 2001년 Martin 등(17)에 의해 이루어졌는데, 저자들은 림프경로의 추적물질로 사용되는 방사성 동위원소가 첫 번째로 배액되는 림프절보다 두 번째 림프절에서 더 많이 섭취된 경우가 발생할 수 있다는 점과 첫 번째로 배액 되는 림프절 자체 또는 림프경로들이 암세포들에 의해 이미 점거되어 림프경로의 변화를 초래하였기 때문이라는 점을 들고 있었다. 그러나 본 연구와 Martin 등(17)의 연구를 통해 감마선량의 비가 높을수록 감시림프절의 전이율이 높은 것을 알 수 있었다.

저자들은 이러한 기본적인 문제를 극복하면서 적정 감시림프절의 개수를 찾고자 하였다. 본원에서 1999년부터 2002년까지 81명을 대상으로 96.3%의 감시림프절을 찾을 수 있었던 학습경험(18)을 토대로 감시림프절 생검을 시행하였고 액와림프절 광청술의 합병증은 줄이면서 전이 양성인 감시림프절의 발견율의 정확성을 높이기 위해 비교적 다수의 환자를 대상으로 유방변연부와 비교하여 10배 이상의 감마선량을 나타내는 감시림프절은 모두 생검하였다. 제거된 림프절에서 감시림프절 생검술을 시행한 순서와 높은 감마선량을 나타내는 순서는 항상 일치하지는 않았고 제거된 림프절들을 체외에서 감마선량을 다시 측정하여 순서대로 S1, S2, S3 등으로 나열하였다. 그 결과 세 번째로 높은 감마선량을 나타내는 림프절까지 생검하였을 때 감시림프절에서 100%의 발견율을 확인할 수 있었다. 따라서 방사성 동위원소를 이용한 감시림프절 생검술 시 S4 이상의 감시림프절은 추가 절제할 필요가 없었다. 또한 S1, S2, S3에 해당되는 각각의 구체적인 림프절 수를 확인하여 S3에서 전이가 발견될 때까지의 생검되는 림프절의 개수가 평균 3.46개인 것을 확인하였고 4개의 감시림프절을 생검하였을 때 99.7% ($310/311 \times 100$)의 진단율을 확인하였다. 이는 방사성 동위원소를 이용하여 감시림프절의 순위를 정하는 것이 불가능한 경우 청색염료를 이용하여 최소 4개의 감시림프절을 생검하는 것이 진단의 정확성을 높일 수 있겠다는 이전의 연구들과 유사한 결론을 보여주었다. 이 방법의 정확성을 높이기 위해서는 향후 액와부 국소재발 여부를 추가로 확인할 필요가 있겠으나 본 연구 결과를 토대로 하여 감마선량이 세 번째로 높은 감시림프절까지 생검을 시행한다면 액와림프절 광청술의 합병증을 피하면서 술자의 학습경험과 비교적 무관하게 객관성 있는 결과를 얻을 수 있을 것이다.

현재 감시림프절 생검술 시 위음성률은 5% 이하가 적절한 것으로 권장되고 있다. 그러나 다수의 연구에서 위음성률이 10~19%까지 보고되고 있으며, (13, 19~23) 본 연구에서도 8%로 나타났다. 감시림프절의 위음성률은 크게 세가지로 정의되고 있으며, 일반적으로 받아들여지고 있는 것이 감시림프절에서는 전이가 발견되지 않았으나 비감시림프절에서 조직학적으로 전이가 확인된 경우를 위음성률로 정하는 것이다. 그 외에, 감시림프절생검 시 술자의 판단에 의해 전이가 의심되는 비감시림프절을 절제하여 전이를 확인한 경우는 위음성률에서 제외시키는 것과 실질적으로 추적관찰 후 액와부 림프절에 재발되는 경우만 위음성률로 정하는 방법이 있다. (24, 25) 2003년 Hoar와 Stonelake(26)의 연구에서는 감시림프절생검만 시행한 경우와 감시림프절생검 후 추가로 의심되는 림프절을 함께 절제한 경우를 비교하여 위음성률이 14.3%에서 3.6%까지 낮아지는 것을 보고하였다. 본 연구에서도 위음성률은 8%로 나타났지만 감시림프절에는 전이가 없었던 715예

중 27예(3.7%)에서 비감시림프절의 전이를 확인하였으며, 이는 임상적으로 전이가 의심되는 림프절을 저자들이 의도적으로 제거하여 액와부 림프절 전이에 대한 진단율을 높일 수 있었던 경우였다. 이러한 비감시림프절의 전이는 2006년 Keskek 등(27)이 보고한 도약전이 및 미세전이로 인해 발생할 수 있다. Keskek 등(27)은 액와부 림프절 level I에 전이 없이 level II, III로 전이가 일어나는 도약전이를 3~4%, 연구자에 따라 10% 이상으로 보고하였으며, 실제 연구방법이 발전된 현재 미세전이로 인한 것이라기보다는 실질적인 도약전이로 확인하였다. 그들의 연구에서 도약전이의 관련인자는 확인할 수 없었으나 액와부 림프배액 경로의 해부학적 변이 또는 암세포로 인한 림프배액관의 파괴로 인한 것으로 유추해 볼 수 있으며 이러한 도약전이가 감시림프절과 비감시림프절 사이에서도 발생할 수 있었을 것이다. 또한 암세포가 감시림프절을 지나 다음 단계의 림프절에 정착한 경우 감시림프절 생검술 시 발견되지 않을 확률이 높다. 이로 인한 위음성률을 줄이기 위해 비감시림프절 전이를 예측할 수 있는 인자를 연구하는 것은 남은 과제 중의 하나이며 임상적으로 의심되는 림프절은 생검하는 것이 진단의 정확성을 높이는 방법이 되겠다. 또한 추적관찰을 통해 실질적인 액와부 재발 여부를 확인하는 것도 필요하다.

감시림프절 전이에 영향을 미치는 인자로 본 연구에서는 종양의 크기, 종양 내의 혈관 또는 림프관 침윤 유무, 나쁜 조직학적 등급, 에스트로겐 수용체 양성인 경우가 확인되었다. 2008년 Yi 등(15)은 인종, 종양의 위치, 환자의 나이, 체질량지수 등이 추가 인자로 작용할 수 있다고 보고하고 있으며 가장 중요한 인자로 종양의 크기를 들었다. 합병증을 줄이기 위해선 최소의 적정 감시림프절 수로 생검하는 것도 중요하지만 이와 같은 위험인자를 고려할 필요성도 있겠다.

참고문헌

1. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000; 18:2560-6.
2. Kjaergaard J, Blichert-Toft M, Andersen JA, Rank F, Pedersen BV. Probability of false negative nodal staging in conjunction with partial axillary dissection in breast cancer. *Br J Surg* 1985;72:365-7.
3. 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.
4. McCarter MD, Yeung H, Fey J, Borgen PI, Cody HS 3rd. The breast

- cancer patient with multiple sentinel nodes: when to stop? *J Am Coll Surg* 2001;192:692-7.
5. Woznick A, Franco M, Bendick P, Benitez PR. Sentinel lymph node dissection for breast cancer: how many nodes are enough and which technique is optimal? *Am J Surg* 2006;191:330-3.
 6. Dabbs DJ, Johnson R. The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination. *Breast J* 2004;10:186-9.
 7. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol* 2008;26:5213-9.
 8. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:279-93.
 9. Hill AD, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999;229:528-35.
 10. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-51.
 11. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998;186:275-83.
 12. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, Loggie BW, Harlow SP, Tanabe KK, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995;130:654-8.
 13. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
 14. Schrenk P, Rehberger W, Shamiyeh A, Wayand W. Sentinel node biopsy for breast cancer: does the number of sentinel nodes removed have an impact on the accuracy of finding a positive node? *J Surg Oncol* 2002;80:130-6.
 15. Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, Akins JS, Hwang RF, Lucci A, et al. How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer? *Cancer* 2008;113:30-7.
 16. Koo BY, Jeong SG, Eom TI, Kang HJ, Kim LS. The number of removed lymph nodes for an acceptable false negative rate in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *J Breast Cancer* 2009;12:100-5.
 17. Martin RC, Fey J, Yeung H, Borgen PI, Cody HS 3rd. Highest isotope count does not predict sentinel node positivity in all breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2001;8:592-7.
 18. Baek CS, Park SY, Kang SH, Lee SJ. The classification of sentinel lymph node according to radioactivity in breast cancer. *J Korean Surg Soc* 2003;65:382-8.
 19. Ollila DW, Brennan MB, Giuliano AE. The role of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of patients with breast cancer. *Adv Surg* 1999;32:349-64.
 20. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368-73.
 21. Cody HS 3rd. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 1999;13:25-34.
 22. Cox CE, Haddad F, Bass S, Cox JM, Ku NN, Berman C, et al. Lymphatic mapping in the treatment of breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 1998;12:1283-92.
 23. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, Reintgen DS, Hunt KK, Byrd DR, et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer: not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1998;339:990-5.
 24. Nieweg OE, Estourgie SH. What is a sentinel node and what is a false-negative sentinel node? *Ann Surg Oncol* 2004;11(3 Suppl):169S-73S.
 25. Nieweg OE. False-negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2089-91.
 26. Hoar FJ, Stonelake PS. A prospective study of the value of axillary node sampling in addition to sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:526-31.
 27. Keskek M, Balas S, Gokoz A, Sayek I. Re-evaluation of axillary skip metastases in the era of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Surg Today* 2006;36:1047-52.