

ORIGINAL ARTICLE

유방암 환자에서 수술 중 감시림프절
동결절편검사의 유용성과 한계성우정 · 김애리 · 강수환¹ · 이수정¹ · 황태윤² · 배영경영남대학교 의과대학 병리학교실 · ¹외과학교실 · ²예방의학교실The Usefulness and Limitations of Intraoperative Frozen Section Analysis of
Sentinel Lymph Nodes in Patients with Breast CancerWoo Jung Sung, Aeri Kim, Su Hwan Kang¹, Soo Jung Lee¹, Tae Yoon Hwang², Young Kyung BaeDepartments of Pathology, ¹Surgery, and ²Preventive Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: Intraoperative frozen sectioning (FS) of sentinel lymph nodes (SLNs) is widely used to determine whether total axillary lymph node dissection should be performed in patients with breast cancer. We evaluated the usefulness and limitations of the FS protocol, which has been used in our institution for the intraoperative SLN examination. **Methods:** We analyzed the FS results of SLNs in 807 invasive breast carcinoma patients who underwent intraoperative SLN biopsy between January 2005 and December 2007. Lymph nodes larger than 5 mm were sliced at 2 mm intervals and all the slices were submitted for FS. The remaining tissue of the SLN was formalin-fixed and paraffin-embedded for permanent sectioning (PS). If the FS result was negative for tumor cells, then immunohistochemical stain for pancytokeratin was performed. The metastatic SLNs were graded according to the AJCC cancer staging manual (6th edition). The results of FS and PS were compared with regard to the pathologic diagnosis. **Results:** The average number of SLNs was 2.9 per

patients. A total of 204 (25.3%) patients were reported to have a metastatic SLN(s) on the FS. Among the 603 patients with negative FS results, 34 (5.6%) patients showed metastasis on the PS. Another 10 (1.7%) patients who had negative results on FS showed isolated tumor cells on the PS or on the cytokeratin immunohistochemistry. Twenty-nine of the 34 (85.3%) false negative cases showed micrometastasis on the PS. Ten (29.4%) false negative results were caused by interpretation errors and 24 (70.6%) were caused by technical problems. **Conclusion:** The false negative rate of our protocol for FS of a SLN was low. The failure of FS was largely caused by the failure to detect micrometastasis. FS is a reliable method for an intraoperative SLN examination if a very stringent protocol is used.

Key Words: Breast neoplasms, Frozen sections, Sentinel lymph node biopsy

중심단어: 유방암, 동결절편검사, 감시림프절생검

서 론

유방암 환자에서 수술 중 감시림프절 동결절편검사는 유방의
원발 종괴 수술 시 액와림프절 절제술 시행 여부를 결정하기 위하

여 많은 기관에서 시행되고 있다. 즉, 감시림프절 전이가 있다고
판단된 환자들에게만 액와림프절 절제술을 시행함으로써 불필요
한 액와림프절 절제술로 인한 합병증을 방지하고 환자의 삶의 질
을 높이는 것이 감시림프절 생검의 목적이다.(1,2) 그러나 감시림
프절 동결절편검사는 병리의사에게는 수술 중 신속하고 정확한
진단을 내려야 한다는 압박감과 함께 자기가 내린 진단에 의해 환
자의 수술 방침이 결정되는 것에 대해 상당한 부담감을 느끼게 한
다. 최근 발표된 문헌에 의하면 수술 중 감시림프절 동결절편검사

책임저자: 배영경

705-717 대구광역시 남구 대명5동 317-1, 영남대학교병원 병리과

Tel: 053-620-3336, Fax: 053-622-8432

E-mail: ykbae@ynu.ac.kr

접수일: 2009년 2월 12일 게재승인일: 2009년 7월 29일

의 위음성률(실제 감시림프절에 전이가 있는 증례 가운데 동결절편검사에서 전이가 없다고 보고한 증례의 비율)은 19-30% 정도이다.(3-7) 현재 전제계적으로 감시림프절 동결절편검사 방법에 대한 표준화된 지침은 없으며, 국내 연구 결과들을 보면 각 기관마다 사용한 방법이 달라 동결절편검사 결과를 서로 비교하기가 곤란하다.(7-9)

저자들은 저자들의 기관에서 유방암 환자를 대상으로 시행하고 있는 감시림프절 동결절편검사 방법의 위음성률, 민감도, 정확도 등을 조사하여 국내외 연구결과들과 비교함으로써 저자들이 시행하고 있는 감시림프절 동결절편검사 방법의 유용성을 확인하고, 동결절편검사에서 위음성 결과를 초래하는 원인을 분석하여 동결절편검사의 한계를 인식하고 위음성 결과를 감소시킬 수 있는 방안이 무엇인지 알아보고자 하였다.

방 법

대상

2005년 1월부터 2007년 12월까지 영남대학교 의과대학 부속 병원에서 유방암으로 수술 받은 환자 가운데 수술 중 감시림프절 동결절편검사를 시행한 894명의 환자를 대상으로 하였다. 감시림프절 생검은 임상적으로 액와림프절 전이가 없는 환자들을 대상으로 하였으며 임신부나 동측 액와부에 대한 수술 과거력이 있는 환자에서는 시행하지 않았다.

감시림프절 생검

감시림프절을 찾기 위해 수술 당일 수술 시작 30분-3시간 전에 핵의학과에서 대상 환자들의 유폴부 주위에 0.5-1 mCi의 ^{99m}Tc -human serum albumin 또는 ^{99m}Tc -phytate를 생리 식염수 0.1-0.2 cc에 희석하여 피내 주사하였다. 수술이 시행되기 전 감마선 검출기(Neoprobe, Dublin, USA)의 탐식자를 이용하여 동위원소 주입부, 액와부 및 유방변연부의 감마선량을 측정하였다. 탐식자를 이용하여 방사선량이 가장 높은 림프절을 절제한 후 체외 방사선량을 측정하여 이 림프절의 방사선량보다 10% 이상의 방사선량을 보이는 림프절들을 모두 절제하였으며, 이렇게 절제된 림프절들을 감시림프절로 정의하였다.(10,11) 절제된 감시림프절들은 높은 감마선량을 보이는 순서에 따라 번호를 매겨 구분하여 모두 동결절편검사를 시행하였고, 그 결과 하나의 림프절이라도 전이가 있는 경우는 액와림프절 절제술을 시행하였다.

병리조직학적 검사

동결절편검사 방법은 이전에 시행한 연구에서와 동일하나(8) 간략히 기술하면 다음과 같다. 감시림프절의 크기가 5 mm 미만

인 경우에는 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(Figure 1A). 림프절 한 개에 대한 조직을 하나의 블록에 심었고, 림프절의 크기가 커서 조각이 많은 경우는 2개 이상의 블록에 나누어 심었다(Figure 1B). 각 조직 절편에 대해 hematoxylin & eosin (H&E) 염색을 시행한 후(Figure 1C), 광학현미경하에서 전이 유무를 관찰하였다. 동결절편검사가 끝난 후 남은 조직은 실온에서 녹인 후(Figure 1D) 통상적인 포르말린 고정과 파라핀 포매를 거쳐(Figure 1E) 영구조직 절편을 제작하였으며 H&E 염색을 시행하였다(Figure 1F). 영구절편 수는 블록당 1-3개로 하였으며 일정한 간격마다 절편을 얻는 방법인 단계 절편방법(level section, LS)은 시행하지 않았다. 동결절편검사에서 전이가 없다고 보고된 감시림프절에 대해서는 추가로 절편을 얻어 pancytokeratin (AE1/AE3, 1:60, DAKO, Carpinteria, USA)에 대한 면역조직화학염색을 시행하였다. 림프절 전이는 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 분류에 따라(12) 가장 큰 전이 병소를 기준으로 미세전이(micrometastasis, ≤ 2 mm)와 거대전이(macrometastasis, > 2 mm)로 분류하였으며, 종양세포의 군집 크기가 0.2 mm보다 작을 때는 격리종양 세포(isolated tumor cell)로 명명하고 전이가 없는 군으로 분류하였다. 두 개 이상의 림프절에 전이가 있는 환자에서는 가장 큰 전이 병소를 기준으로 분류하였고, 동결절편과 영구조직절편 모두에서 전이 병소가 관찰될 때는 전이 병소가 큰 쪽을 기준으로 분류하였다. 영구조직절편에서 미세전이나 격리종양세포가 새로 발견된 환자에서는 영구조직으로부터 추가 절편을 제작하여 전이 병소의 크기가 이전 슬라이드에 비해 커지는지 작아지는지를 추적하여 최종적으로 전이 등급을 분류하였다.

통계 분석

수술 중 동결절편검사 결과와 영구절편 및 면역조직화학염색 결과를 비교하여 영구절편 결과를 기준으로 진양성(true positive, TP), 진음성(true negative, TN), 위양성(false positive, FP), 위음성(false negative, FN)으로 분류한 후 동결절편검사의 민감도(sensitivity, $TP/TP+FN$), 특이도(specificity, $TN/TN+FP$), 정확도(accuracy, $TP+TN/TP+FP+TN+FN$)를 구하였다. 전이 등급에 따른 동결절편검사의 민감도 비교는 Fisher's exact test를 이용하였으며, 종양의 크기와 조직학적 유형에 따른 동결절편검사의 민감도와 정확도는 Chi-square test를 이용하여 비교하였다. 위음성 결과를 초래한 원인에 따른 전이 등급의 비교는 Fisher's exact test를 이용하였으며, 모든 분석에서 $p < 0.05$ 일 때 유의성이 있다고 보았다.

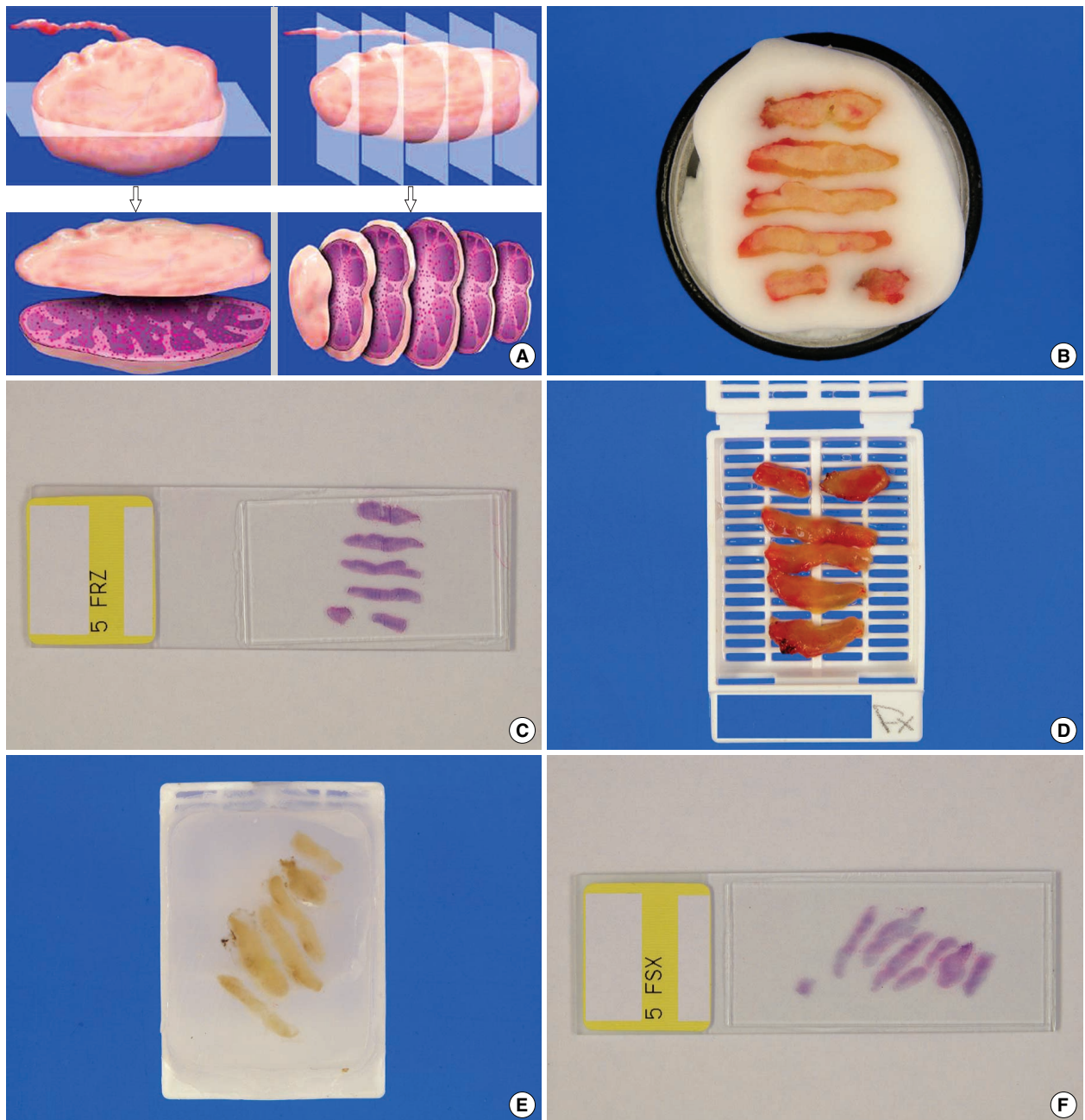


Figure 1. Procedures for making frozen (A-C) and permanent section slides (D-F). (A) Sentinel lymph node (SLN) smaller than 5 mm was bisected and SLN larger than 5 mm was sliced in 2 mm interval. (B) All slices from one SLN were embedded in one block. (C) H&E stain was done on the frozen section. (D) After the frozen sections were prepared, the rest of the frozen tissue from B melted on the room temperature. (E) Then the tissue was fixed in formalin and embedded in paraffin. (F) One to three sections were cut and stained with H&E.

결 과

대상 환자의 임상병리학적 특징

연구기간 동안 감시림프절 동결절편검사를 시행한 환자는 총 894명이었으며 이 중 87명은 조직학적 진단이 상피내암종으로

확진되어 본 연구에서 제외하였다. 최종적으로 연구 대상이 된 환자는 모두 807명이었고 이 환자들의 평균연령은 49세(범위 22-83세)였으며, 이 중 3명은 남자 환자였다. 원발 종양의 평균 크기는 1.9 cm (0.1-10.5 cm)로 T1이 519예(64.3%), T2가 245예(30.4%), T3가 7예(0.9%)였고 36예(4.5%)는 다른 병원에서 생

검을 시행한 과거력이 있어 종양의 크기를 정확하게 측정할 수 없었다. 총 466명(57.7%)의 환자가 유방보존술을 시행 받았고 341명(42.3%)에 대해서는 유방절제술이 시행되었다(Table 1).

동결절편검사와 영구절편검사 결과의 비교

환자당 감시림프절 수는 평균 2.9개(범위 1-14개)였으며, 총 2,340개의 감시림프절에 대한 동결절편검사가 시행되었다. 807명 가운데 204명(25.3%)의 환자에서 감시림프절 전이가 발견되어 액와림프절 절제술이 시행되었고, 603명(74.7%)에서는 전이가 관찰되지 않았다(Figure 2). 전체 2,340개의 감시림프절 가운데 2,041개(87.2%)는 동결절편검사서 음성이었고 299개(12.8%) 림프절에서 전이가 관찰되었다. 동결절편검사서 음성이었던 2,041개 림프절 가운데 53개(2.6%)의 감시림프절이 영구조직 절편에서 전이를 나타내어 림프절 개수를 기준으로 할 때 동결절편검사의 위음성률은 15.1% (53/352)였다. 최종 보고서에서 감시림프절에 전이가 있다고 확인된 환자는 807명 중 238명(29.5%)이었으며 이들 중 34명은 수술 중 동결절편검사에서는 전이가 없다고 보고된 증례들이었다(Table 2). 따라서 환자를 기준으로 할 때 동결절편검사의 위음성률은 14.3% (34/238)였다. 동결절편검사

에서 음성으로 보고되었던 603명 환자 가운데 10명이 영구조직 절편에서 격리종양세포가 발견되었으나 AJCC 등급체계에 따라 최종적으로 감시림프절 음성 증례에 포함되었다. 격리종양세포가 발견된 10명 중 7명의 환자에서는 면역조직화학염색에서만 전이된 종양세포가 관찰되었다(Figure 3A, B). 위음성 결과를 나타낸 34명 환자들을 대상으로 감시림프절 영구조직 절편에서 전이 림프절 수를 조사하였을 때 31명에서는 1개, 2명에서는 2개 그리고 1명에서는 3개의 림프절에서 전이가 관찰되었다. 34명 가운데 29명(85%)은 미세전이를, 5명(15%)은 거대전이를 나타내었다(Table 2). 영구절편검사서 거대전이가 확인된 5명의 환자 중 2명에서 이차적으로 액와림프절 절제술이 시행되었는데 한 명에서는 추가로 절제된 림프절 모두에서 음성 소견을 보였으나 다른 한 명은 한 개의 림프절에서 전이가 관찰되었다. 나머지 3명에 대해서는 추가적인 수술 없이 방사선 치료를 시행하였다. 동결절편검사의 민감도는 미세전이가 있는 환자에서는 58%였으나 거대전이가 있는 환자에서는 97%로 유의하게 높았다($p<0.001$). 종양의 크기와 조직학적 유형에 따라 동결절편검사 결과를 분석해 보았

Table 1. Clinicopathologic characteristics of 807 patients

Parameters	No. (%)
Age (yr)	
Mean	49
Range	22-83
Sex	
Female	804 (99.6%)
Male	3 (0.4%)
Tumor size (cm)	
Mean	1.9
Range	0.1-10.5
T stage	
T1mic	11 (1.4)
T1a	42 (5.2)
T1b	99 (12.3)
T1c	367 (45.5)
T2	245 (30.4)
T3	7 (0.9)
TX	36 (4.5)
Histological type	
Ductal	709 (87.9)
Lobular	28 (3.5)
Mucinous	20 (2.5)
Micropapillary	18 (2.2)
Other	32 (4.0)
Type of surgery	
Breast conserving surgery	466 (57.7)
Mastectomy	341 (42.3)
Total	807

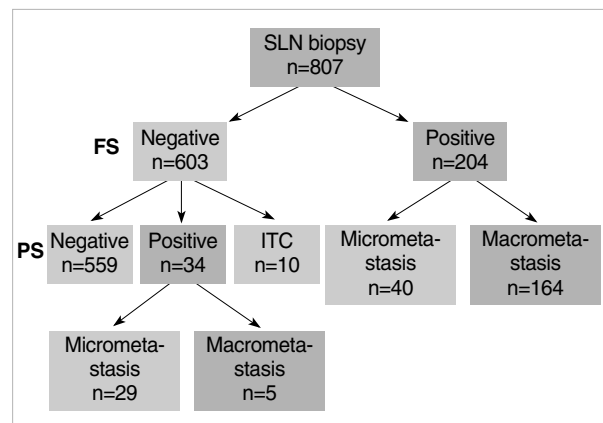


Figure 2. Flow chart of the patients who received sentinel lymph node biopsy.

SLN=sentinel lymph node; FS=frozen section; PS=permanent section; ITC=isolated tumor cell.

Table 2. The results of frozen and permanent sections of sentinel lymph nodes

Permanent section	Frozen section		Total N	Sensitivity (%) [*]
	NTM	Metastasis		
NTM	559	0	559	
ITC	10	0	10	
Micrometastasis	29	40	69	58
Macrometastasis	5	164	169	97
Total	603	204	807	

NTM=no tumor metastasis; ITC=isolated tumor cells.

^{*} $p<0.001$ by Fisher's exact test.

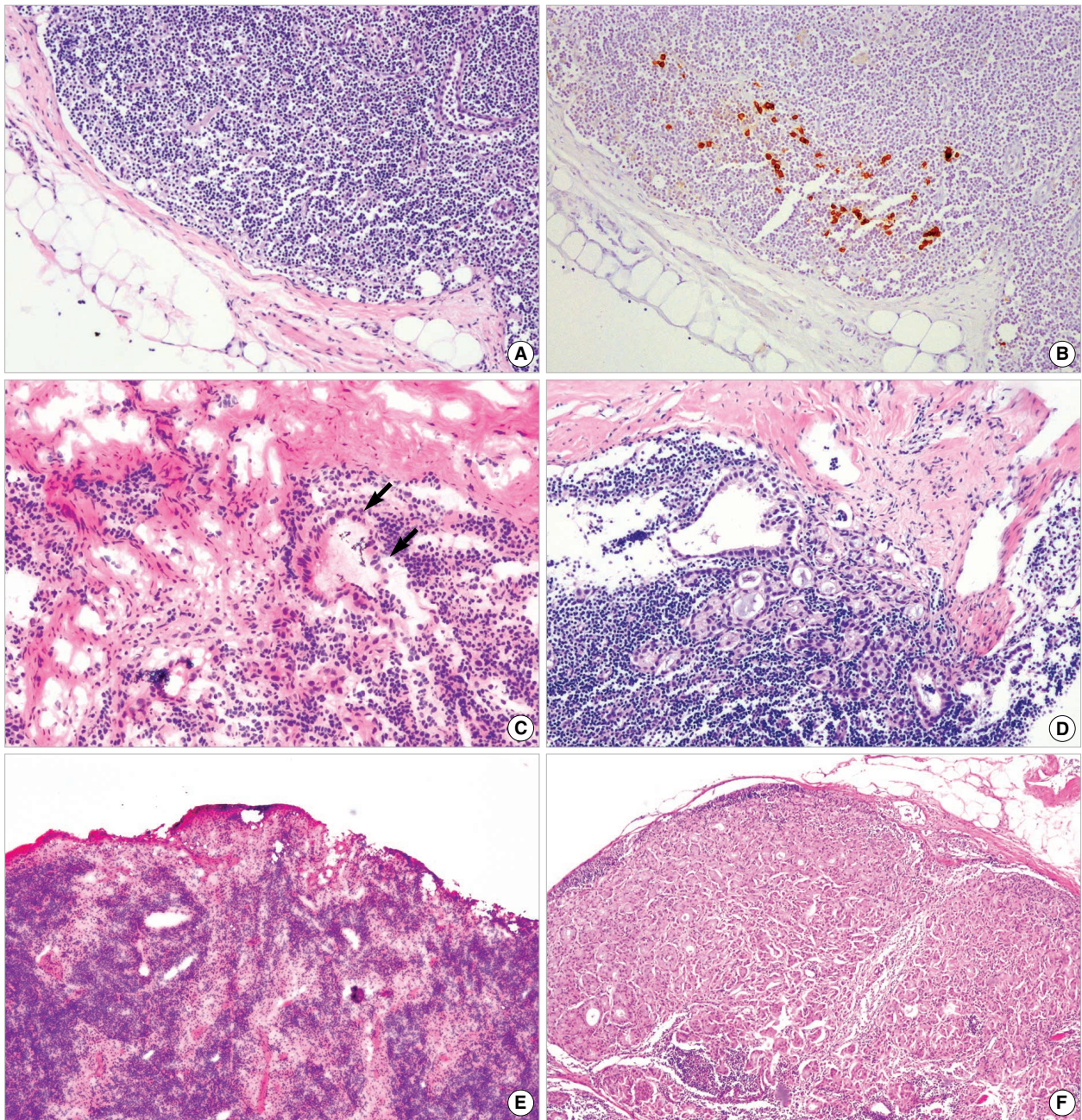


Figure 3. False negative cases. (A) Permanent section slide does not show metastatic tumor cells. (B) However, cytokeratin immunostain highlights isolated tumor cells in the same case. (C) This case was misinterpreted as negative on the frozen section. Black arrows represent tumor glands located in the subcapsular area. (D) Permanent section slide shows the same metastatic deposits. (E) In another false negative case, frozen section slide does not show any metastatic tumor cell. (F) Permanent section slide of the same lymph node shows definite tumor deposit (A, B, D, $\times 100$; C, $\times 200$; E, F, $\times 40$, H&E stain except for B). (Continued to the next page)

을 때, 종양의 크기에 따른 동결절편검사의 민감도나 정확도는 차이가 없었으며, 조직학적 유형에 따른 민감도나 정확도의 차이도 없었다(Table 3). 전체 807예를 대상으로 한 감시림프절 동결절편검사의 민감도, 특이도 및 정확도는 각각 86%, 100% 그리고 96%였다(Table 3).

감시림프절 개수에 따른 전이율

동결절편검사상 감시림프절에 전이가 있었던 204명 환자 가운데 137명(67.2%)은 가장 높은 감마선량을 보인 첫 번째 감시림프절에서 전이가 발견되었고 177명(86.8%)은 첫 두 개 중에서, 192명(94.1%)은 첫 세 개 중에서, 201명(98.5%)은 첫 네 개 중의 림

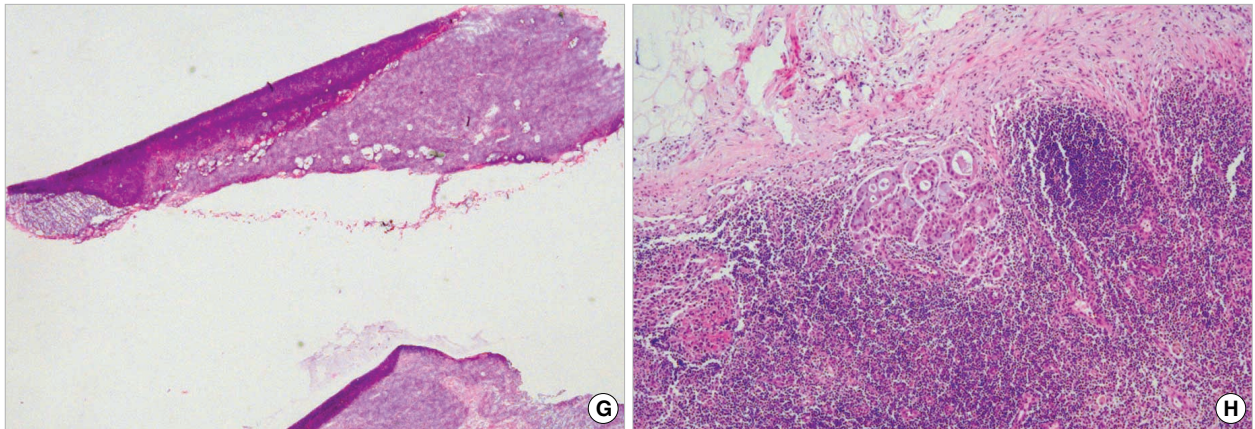


Figure 3. (Continued from the previous page) False negative cases. (G) Folded frozen section slide masked metastatic tumor cells which were present on the permanent (H) and resulted in false negativity (G, $\times 100$; H, $\times 40$, H&E stain).

Table 3. Sensitivity and accuracy of frozen section analysis according to the T stage and histological type

	Total No.	True negative	False negative	True positive	False positive	Sensitivity		Accuracy	
						(%)	p-value	(%)	p-value
pT stage									
T1mic/a/b	152	137	3	12	0	80	0.47	98	0.49
T1c	367	259	17	91	0	84		95	
T2/T3	252	146	12	94	0	89		95	
Unknown	36	27	2	7	0	78		94	
Histologic type									
Ductal	709	497	30	182	0	86	0.58	96	0.34
Lobular	28	21	0	7	0	100		100	
Mucinous	20	19	0	1	0	100		100	
Micropapillary	18	9	2	7	0	78		89	
Other	32	23	2	7	0	78		94	
Total	807	569	34	204	0	86		96	

Table 4. Causes of the false negative results

Causes	N	Micro-metastasis	Macro-metastasis
Interpretation error	10	7	3
Presence of tumor in different levels (FS negative, but PS positive)	19	17	2
Poor quality of FS (folding or invisible capsule)	5	5	0
Total	34	29	5

FS=frozen section; PS=permanent section.

프절에서 전이가 발견되었다. 3명은 각각 5번째, 6번째, 7번째 림프절에서 전이가 발견되었다.

위음성 증례의 분석

위음성 결과를 나타난 34명에 대해 이러한 결과를 초래한 원인을 알아보았다. 34예 중 10예(29%)에서는 동결절편 슬라이드에

전이 병소가 있었으나 판독 당시 발견하지 못해 음성으로 결과를 보고한 경우였고(Figure 3C, D), 이들 증례 판독에는 평소 동결절편검사에 참여하는 병리의사 4명이 모두 관여되었다. 나머지 24예(71%)는 동결절편 제작 과정의 기술적인 문제로 인해 동결절편과 영구절편에서의 결과가 불일치한 경우였다. 이 경우 가장 많은 원인으로서는 동결절편에서 보이지 않던 병소가 영구조직절편에서 발견된 경우로, 영구절편은 동결절편보다 좀 더 깊은 조직에서 얻기 때문에 동결절편에서 보이지 않던 병소가 영구절편에 노출될 수 있다(Figure 3E, F). 저자들의 연구에서는 19예가 동결절편조직에서는 전이 병소가 없었으나 포르말린 고정 후 제작한 영구조직절편에서 전이 병소가 나타났다. 나머지 5예는 동결절편 슬라이드 상태가 불량하여 동결절편 슬라이드에서 전이 병소를 알아차리기 어려웠던 경우로서 4예에서는 전이 병소 근처 림프절 피막의 결손이 있었고 나머지 한 예에서는 동결절편 조직의 일부가 접혀서 전이 병소가 가려진 경우였다(Figure 3G, H). 위음성 결과를 초래한

원인에 따른 전이 병소 등급의 차이는 없었다($p=0.39$, Table 4).

고 찰

유방암에서 감시림프절 생검의 목적은 감시림프절 상태를 통해 비감시림프절 상태를 추정함으로써 불필요한 액와림프절 절제술 피하는 것이다. 즉, 감시림프절 상태가 수술 중 정확하게 측정될 수 있다면 감시림프절에 암세포의 전이가 없는 환자들은 액와림프절 절제술을 시행하지 않아도 되기 때문에 액와림프절 절제술 후 나타날 수 있는 여러 가지 합병증을 피하거나 줄일 수 있다.(13,14)

유방암 환자의 수술 중 감시림프절 검사법으로는 동결절편검사와 림프절 단면 압착도말 검사 등이 있으며, cytokeratin에 대한 신속 면역조직화학염색법(7,15,16) 및 one-step nucleic acid amplification (17,18) 등이 최근 일부 기관에서 시도되고 있다. 많은 기관에서 사용하고 있는 동결절편검사는 방법이 쉽고 비용이 적게 든다는 장점이 있으나 동결절편 후 남은 조직을 포르말린에 고정하여 제작한 영구조직 절편과 비교했을 때 동결절편검사의 위음성률이 19-42%로 다양하게 나타난다.(3-7,19,20) 이러한 차이는 감시림프절 동결절편검사법의 통일된 기준이 없기 때문에 검사를 시행하는 기관마다 림프절 조각의 간격, 절편 수, 절편 간격이 다르고 영구절편을 제작할 때도 절편 수, 절편 간격, 면역조직화학 염색 시행 유무 등에서 차이가 있기 때문이다.

저자들의 연구에서 침윤성 유방암 환자를 대상으로 했을 때 총 2,340개의 감시림프절 생검이 이루어졌고 환자당 평균 2.9개의 감시림프절에 대한 검사가 시행되었다. 환자당 감시림프절을 몇 개까지 검사해야 하는가에 대한 정확한 지침은 없으나, 감시림프

절 전이가 있는 환자의 98-99.6%에서 첫 3-4개의 림프절에 전이 병소가 있었다는 연구 결과가 있다.(21,22) 저자들의 연구에서도 감시림프절 동결절편검사에서 전이가 있었던 204명 환자 중 201명의 환자에서 전이가 첫 네 개의 림프절 가운데서 발견되었다.

저자들의 기관에서 시행한 감시림프절 동결절편검사법은 림프절 개수를 기준으로 했을 때는 15.1%, 환자를 기준으로 했을 때는 14.3%의 위음성률을 보여, 저자들의 연구와 유사한 동결절편검사 방법을 이용한 국내외 연구들에 비해 위음성률이 낮았다(Table 5).(3-7,19,20) 미세전이와 거대전이에 대한 민감도는 이전 연구들에 비해 높게 나타났는데 이에 대한 원인으로서는 림프절을 2 mm 간격으로 조각을 내어 림프절 당 많은 단면을 관찰했다는 점과, 1999년부터 저자들의 기관에서 감시림프절 동결절편검사를 시행 해오면서 축적된 기술의 숙련도를 토대로 연구가 이루어졌기 때문으로 생각한다. 미국 병리학회(College of American Pathologists)는 유방암 환자에서 감시림프절 검사를 시행할 때 림프절을 2 mm 간격으로 절단하여 모든 조각을 검사해야 하며, 림프절 당 한 장의 H&E 슬라이드를 제작할 것을 권장하였다. 그리고 H&E 염색에서 음성인 경우 면역염색을 반드시 시행할 필요는 없다고 하였다.(23) 이제까지 감시림프절 생검에 관해 다양한 방법을 이용한 많은 연구들이 있었으나 비용, 시간, 노력, 결과의 정확성을 모두 충족시킬만한 획기적인 방법은 없는 듯 하다. 많은 연구자들이 동결절편을 제작할 때 영구조직절편을 제작할 때 40-250 μm 의 일정한 간격마다 슬라이드로 관찰할 절편을 얻는 LS 방법을 사용하였지만 저자들은 동결절편과 영구조직절편 모두에서 이러한 방법을 사용하지 않았다. 2 mm 간격으로 림프절을 절단했기 때문에 적어도 림프절 장축 방향의 거대전이는 놓치지 않을 것

Table 5. Comparison of intraoperative frozen section results of sentinel lymph nodes with previous studies

Author	Year	No.	FS methods	PS methods	False negative rate (%)	Sensitivity (%)		Overall accuracy (%)
						Macro-metastasis	Micro-metastasis	
Weiser et al. (19)	2000	890	Bisected 1 H&E	LSs 50 μm interval H&E, IHC	42	92	17	89
Grabau et al. (20)	2005	272	2-3 mm slices 1-2 H&E	2 LSs 250 μm interval H&E, IHC	27	95	29	91
Van de Vrande et al. (4)	2008	615	Bisected 1 H&E	LSs 150 μm interval H&E, IHC	28	84	61	91
Langer et al.(1)	2009	648	Bisected, 3 LSs 150 μm interval H&E	LSs 250 μm interval H&E, IHC	30	98	10	90
This study	2009	807	2 mm slices 1-2 H&E	No LS 1-3 H&E, IHC	14	97	58	96

FS=frozen section; PS=permanent section; H&E=hematoxylin and eosin; LS=level section; IHC=immunohistochemistry for cytokeratin.

으로 생각하였고, 일정한 간격 사이에 숨어있는 미세전이 또는 격리종양세포는 전체 조직을 세포 하나의 두께로 잘라 모든 슬라이드를 관찰하지 않는 이상 완벽하게 찾아내기란 불가능하기 때문이다. 또한 LS는 시간이 많이 걸릴 뿐만 아니라 동결절편 슬라이드 제작에 조직이 완전 소모되어 동결절편결과를 비교할 수 있는 영구절편을 얻을 수 없다는 단점이 있다. 만약 영구절편 슬라이드를 제작할 때 LS를 한다면 2 mm 두께로 포매된 림프절을 40-250 μm 간격으로 각 레벨마다 한 장의 슬라이드만 얻는다 해도 림프절 하나당 10-40장의 슬라이드가 만들어진다. 현재 우리나라의 의료보험제도에서는 이처럼 많은 시간과 노력이 들어가는 검사에 대해 금전적으로 보상될만한 수가 책정이 되어있지 못하기 때문에 LS가 확률적으로는 전이를 발견할 가능성이 높지만 연구목적 이외에 실제 환자를 대상으로 하는 검사에 적용하기에는 무리가 있다. 저자들의 기관에서는 동결절편이나 영구조직절편 모두에서 LS를 시행하지 않았기 때문에 다른 연구자들에 비해 다소 낮은 성적을 예상했지만 위음성률, 민감도, 정확도 등에서 오히려 조금 좋은 성적을 보였다. 영구조직절편에서 LS를 시행했다라면 동결절편검사 결과와 영구조직절편 검사 결과의 차이가 더 날 것으로 예상할 수도 있겠지만, 영구조직절편을 제작할 때 조직의 단면이 제작과정상 일정부분 잘려나가기 때문에 동결조직절편을 얻은 단면보다 더 아래쪽 림프절 조직으로부터 영구조직절편을 얻게 되므로 숨겨진 전이 병소가 노출될 가능성은 충분히 있다.

저자들의 연구에서 위음성 증례의 약 71% (24/34)는 기술적 문제 또는 동결절편검사 방법상의 한계로 발생하였는데 그 중에서도 조직이 절단되는 단면의 위치 차이에 의해 발생하는 경우가 많았다. 즉, 동결절편 슬라이드에는 분명히 전이 병소가 없었으나 영구조직절편을 제작하는 과정에서 림프절 조직이 어느 정도 두께로 잘려나간 뒤 이전에 관찰되지 않았던 새로운 병소가 영구조직절편에 나타나는 경우이다. 통상적인 조직검사 방법이 둥근 입체 구조인 림프절을 아주 얇은 대표 평면조직절편을 얻어 관찰하는 것이기 때문에 서로 다른 위상에서 얻은 동결조직절편과 영구조직절편은 전이된 암세포 군집의 크기 및 림프절 내 분포에 따라 다른 결과를 보일 수 있다. 이러한 문제점은 동결절편 슬라이드 수를 늘리거나 일정 간격으로 절편을 얻는 LS 방법을 이용하면 어느 정도 개선될지 모르나 앞서 언급한대로 동결절편검사 시간이 많이 걸리고 영구조직절편을 얻지 못한다는 단점이 있다. 유방 종괴 수술을 하면서 감시림프절 생검 결과에 따라 액와림프절 절제술을 바로 시행하면 수술을 한번에 끝낼 수 있고 환자 입장에서 편리하고 비용을 절약할 수 있다. 하지만 무엇보다 중요한 것은 정확한 검사결과에 따라 정확한 환자군을 선별하여 거기에 알맞은 수술적 치료를 시행하는 것이다. 동결절편검사에서 관찰해야 할 슬라이드 수가 많아질수록 판독하는 병리역사의 집중력은 떨어질 것이

고 슬라이드 질도 보장할 수 없게 된다. 그러므로 동결절편검사에서 1-3장의 슬라이드를 관찰하는 것이 적절하다고 생각한다. 병리역사는 임상역사에 대해 동결절편검사 결과가 영구조직절편검사 결과와 달라질 수 있음을 충분히 인식시키고, 결과가 다르게 나온 증례에 대해서는 병리보고서에 그 원인을 정확하게 기술하여 임상역사의 이해를 돕고 검사의 신뢰성을 잃지 않도록 해야 한다.

그러나 림프절 피막이 잘 안 나오거나 동결절편 조직이 접혀서 병소 부위가 가려짐으로써 위음성 결과를 나타난 증례들에 대해서는 동결절편 슬라이드를 판독하는 병리역사가 새 슬라이드 제작을 지시하거나 슬라이드 제작을 담당하는 병리역사의 기술을 숙련시킴으로써 개선할 수 있을 것으로 생각한다. 한편 동결절편 슬라이드에 존재하던 전이 병소를 판독 당시 발견하지 못한 경우는 모두 10예였는데 이는 특정 병리역사에 국한된 문제가 아니라 평소 동결절편검사를 담당하던 4명의 병리역사 모두가 연관되어 발생한 오류였다. 이는 슬라이드를 판독할 때 좀 더 주의를 기울이고 업무 부담을 줄이는 방법으로 어느 정도 개선할 수 있다고 생각한다.

Cytokeratin에 대한 면역조직화학염색은 H&E 염색에서 발견하기 힘든 미세전이와 격리종양세포 발견에 도움을 주었다. 그러나 면역조직화학염색은 H&E 염색에서 놓치기 쉬운 아주 작은 크기의 병소를 찾는 데는 유용하지만 조직 절단면에 노출이 안된 병소의 발견에는 아무 도움이 되지 않는다. 면역조직화학염색에서 전이된 종양과 혼돈하기 쉬운 림프절 내 구조물로는 수지상 탐식구, 유두종이나 다른 양성 종양 생검 후 떨어져 나온 조직 파편, 슬라이드 제작자의 손에서 떨어져 나온 편평상피세포 오염 등이 있다. 이러한 경우 H&E 슬라이드와 신중하게 비교하고 환자의 과거력을 조사하는 등의 노력이 필요하다.

결론

저자들의 기관에서 사용하는 감시림프절 동결절편검사 방법은 동결조직이나 영구조직에서 LS를 시행하지 않았지만 비교적 낮은 위음성률과 높은 정확도를 보였다. 거대전이를 찾기 위한 동결절편검사의 민감도보다 미세전이에서의 민감도가 낮았지만, 다른 연구들이 보고한 미세전이에 대한 민감도보다는 높게 나타났다. 위음성 증례의 상당수는 감시림프절 동결조직절편에는 전이 병소가 없었으나 동결조직절편을 얻은 단면보다 더 깊은 림프절 조직으로부터 얻은 영구조직절편에서 숨겨진 전이 병소가 노출된 경우였다. 병리역사는 동결조직절편 및 영구조직절편 제작 방법에 따른 동결절편검사의 한계를 외과의사와 환자가 잘 이해할 수 있도록 위음성을 초래한 원인을 병리보고서에 반드시 기록하여야 하며, 동결절편상태가 불량하거나 육안적으로 관찰한 림프절 크기와 동결절편조직 크기의 차이가 있을 때는 슬라이드 제작을 다

시 지시하여 판독 오류 및 기술적 미숙함으로 인한 위음성 결과를 최소화하도록 노력해야 한다.

참고문헌

- Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Schaer G, Fehr MK, et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg* 2007;245:452-61.
- Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609.
- Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Moch H, Schaer G, et al. Accuracy of frozen section of sentinel lymph nodes: a prospective analysis of 659 breast cancer patients of the Swiss multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:129-36.
- van de Vrande S, Meijer J, Rijnders A, Klinkenbijn JH. The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:276-80.
- Schwartz GF, Krill LS, Palazzo JP, Dasgupta A. Value of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 2008;207:758-62.
- Ali R, Hanly AM, Naughton P, Castineira CF, Landers R, Cahill RA, et al. Intraoperative frozen section assessment of sentinel lymph nodes in the operative management of women with symptomatic breast cancer. *World J Surg Oncol* 2008;6:69.
- Kim HJ, Chang MA, Hong SJ, Lee JS, Jung MS, Kim MJ, et al. Result of sentinel lymph node biopsy using radioisotope in clinically lymph node negative breast cancer. *J Breast Cancer* 2007;10:141-6.
- Lee DH, Kim BS, Kang SH, Lee NH, Lee SJ, Bae YK. Prediction of nonsentinel lymph node (NSLN) metastasis in breast cancer patients; the usefulness of isotope counts for sentinel lymph node (SLN) classification. *J Korean Surg Soc* 2006;70:341-8.
- Lee HD, Choi JW, Kim DY, Park BW, Lee IK, Song HJ, et al. Clinical experience for sentinel lymphadenectomy alone in early breast cancer. *J Korean Breast Cancer Soc* 2003;6:263-70.
- Nurko J, Broadwater JR, Edwards MJ. Axillary staging and therapeutics. In: Winchester DJ, Winchester DP, Hudis CA, Norton L, editors. *Breast cancer*. 2nd ed. Hamilton: BC Decker; 2006. p.302-11.
- Zavagno G, De Salvo GL, Bozza F, Scalco G, Marconato R, Valletta S, et al. Number of metastatic sentinel nodes as predictor of axillary involvement in patients breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86:171-9.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, editors. *Breast*. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002. p.223-40.
- Tasmuth T, von Smitten K, Kalso E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 1996;74:2024-31.
- Shaw JH, Rumball EM. Complications and local recurrence following lymphadenectomy. *Br J Surg* 1990;77:760-4.
- Chao C. The use of frozen section and immunohistochemistry for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am Surg* 2004;70:414-9.
- Yun HR, Yoo KE, Choi YJ, Woo SU, Choi YL, Kim JH, et al. Intraoperative examination of sentinel lymph nodes by rapid immunohistochemistry in breast cancer. *J Korean Surg Soc* 2006;70:275-80.
- Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007;13:4807-16.
- Visser M, Jiwa M, Horstman A, Brink AA, Pol RP, van Diest P, et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J Cancer* 2008;122:2562-7.
- Weiser MR, Montgomery LL, Susnik B, Tan LK, Borgen PI, Cody HS. Is routine intraoperative frozen-section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer worthwhile? *Ann Surg Oncol* 2000;7: 651-5.
- Grabau DA, Rank F, Friis E. Intraoperative frozen section examination of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *APMIS* 2005; 113:7-12.
- Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2005;92:438-42.
- 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.
- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:966-78.