

## 감시림프절생검에 영향을 미치는 요소에 관한 고찰

국립암센터 유방암센터, <sup>1</sup>병리과, <sup>2</sup>핵의학과

강석형 · 이은숙 · 강한성 · 노정실 · 이 선<sup>1</sup> · 강건욱<sup>2</sup>

### Neoadjuvant Chemotherapy Decreases the Identification Rate of Sentinel Lymph Node Biopsy

Seok Hyung Kang, M.D., Eun Sook Lee, M.D., Han Sung Kang, M.D., Jung Sil Ro, M.D., Sun Lee, M.D. and Keon Wook Kang, M.D.

Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Goyang, Gyeonggi, Korea

**Purpose:** We investigated the feasibility and clinical applicability of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in patients with neoadjuvant chemotherapy, tumor size >2 cm, and previous excisional biopsy.

**Methods:** 175 patients with 176 breast cancer underwent aLNB between October 2001 and October 2002. Among them twenty-five patients with locally advanced breast cancer underwent SLNB after neoadjuvant chemotherapy. Eighty-nine (50.6%) had primary tumor >2 cm. The recent biopsy method used before SLNB was excision in thirty-one (17.6%) procedures. The identification rate, false-negative rate, negative prediction value and accuracy of SLNB were determined.

**Results:** SLNB was successful in 164 of 176 cases (detection rate, 93.2%). The identification rate of patients who had neoadjuvant chemotherapy was 68% and lower than that of who had not (97.3%), significantly ( $P=0.00$ ). However, mapping success was not influenced by large tumor size (>2 cm) or previous excisional biopsy. The false-negative rate and accuracy were 16.5% and 91.5, respectively. The false negative rate was 21.3% (3/14) in those patients received neoadjuvant chemotherapy compared with a 15.5% in those patients not received neoadjuvant chemotherapy ( $P>0.05$ ). In addition, Tumor size >2 cm and previous excision did not adversely impact the false negative rate and accuracy.

**Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy was associated with a lower identification rate for SLNB. But if detected, SLNB after neoadjuvant chemotherapy might reliably predict axillary

status. SLNB is feasible and accurate in patients with large tumor (>2 cm) and previous excision. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2003;6:95-102)

**Key Words:** Breast cancer, Excisional biopsy, Neoadjuvant chemotherapy, Sentinel lymph node biopsy, Tumor size

**중심 단어:** 유방암, 절제생검, 유도항암요법, 감시림프절생검, 종양크기

## 서 론

감시림프절생검(Sentinel Lymph Node Biopsy)은 1993년 Krag 등이 유방암에서 감시림프절생검에 대한 결과를 발표한 이후 액와부 림프절 전이 여부를 정확하게 알 수 있도록 하는 방법으로 발전해 왔으며, 유방암의 수술적 치료 방법의 변천과정 중에서 가장 중요한 발전의 하나로 생각되고 있다. 감시림프절이란 액와부의 림프절 중 가장 먼저 림프 배액을 받는 림프절로서 종양 음성인 감시림프절은 액와부 림프절에 전이가 없음을 시사한다. 이는 조기 유방암의 비율이 높아지면서 액와부 전이가 없는 환자가 점차 늘어나는 시점에 있어 필요 없는 액와부 광철술을 피하고 이를 대체할 수 있는 방법으로서 관심을 모으고 있다.

하지만 일부 연구에서 유도항암요법, 절제생검의 기왕력, 나이, 종양의 위치, 종양의 크기 등의 인자가 감시림프절생검의 성공률, 정확도 및 위음성률 등에 영향을 미칠 수 있다고 문제를 제기한 바 있다. 특히 유도항암요법을 받은 환자의 경우 현재 감시림프절생검의 급기 사항으로 알려져 있다. 하지만 최근 이와 반대로 유도항암요법을 시행받지 않은 환자와 비교하여 정확도나 위음성률이 다르지 않다는 결과를 보이며, 유도항암요법을 시행받은 환자에서도 감시림프절생검이 가능하다고 주장하는 이들도 있다. 따라서 점차 국소진행성 유방암에서 유도항암요법의 적응증이 확대되고 있는 가운데 유도항암요법이 감시림프절생검에 미치는 영향에 대한 결론이 요구되는 때이다.

저자들은 이들 인자 중 유도항암요법, 종양의 크기, 절

책임저자 : 이은숙, 경기도 고양시 일산구 마두1동 809번지

☎ 411-764, 국립암센터 유방암센터

Tel: 031-920-1633, Fax: 031-920-1759

E-mail: eunsook@ncc.re.kr

접수일 : 2003년 4월 3일, 게재승인일 : 2003년 4월 26일

제생검이 감시림프절생검의 성공률, 정확도 및 위음성률에 미치는 영향을 알아내어 이들 인자가 감시림프절생검에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 이와 더불어 국립암센터에서 지난 1년간 시행한 감시림프절생검의 결과를 논하고자 한다.

## 방 법

### 1) 연구대상

2001년 10월4일부터 2002년 10월 2일까지 국립암센터 유방암센터에서 유방암으로 진단 받고 감시림프절 생검 및 유방절제술을 시행 받은 175명의 환자 중 176예를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다.

### 2) 감시림프절 생검

감시림프절 생검을 위하여 방사성 동위원소를 이용한 방법과 생체염료(Isosulfan blue)를 이용한 염색방법의 두 가지 병합 또는 한 가지를 시행하였다.

(1) 생체염료를 이용한 림프절 생검: 전신마취하에서 유방의 병변이 촉진될 경우 유방 종괴 직 상방 피하층에 3 ml의 1% Isosulfan blue dye를 주사하였다. 촉진되지 않는 종물의 경우 초음파의 도움을 받아 같은 방법으로 염료를 주사하였다. 5분 후에 액와부위의 skin crease를 따라 약 3 cm의 절개창을 만들고 액와부의 피하조직을 절개한 후 염료에 염색된 림프절을 찾아 조심스럽게 절제하였다.

(2) 방사성 동위원소 림프절 조영술: 림프절 조영술용 방사성동위원소화합물로 Tc-99m antimony trisulfide colloid를 사용하였다. Antimony trisulfide colloid는 한국원자력연구소(Korea Atomic Energy Research Institute)에서 생산된 kit를 이용하였고 Tc-99m을 통상적인 방법을 이용하여 표지하였다.

통상 0.4 mCi의 Tc-99m antimony trisulfide colloid를 식염수로 0.2 ml로 희석하여 병변 직상방에 0.1 mCi를 피내 주사하였다. 병변이 절제되고 없는 경우는 병변이 있었던 사분면의 윗으로부터 2.5 cm에 피내주사하였다. 주사 후에는 약 10초간 주사부위를 마사지하여 방사성동위원소화합물의 이동을 촉진하였다. 림프절 조영술 촬영 시 환자의 자세는 수술 시와 같은 자세를 취하였다. Tc-99m antimony trisulfide colloid를 주사한 직후, 주사 후 10분 및 주사 후 20분까지 정적 영상을 촬영하였다. 림프절이 확인되면 수술장으로 이동하였고 주사 후 20분까지 림프절이 확인되지 않는 경우 주사 후 30분까지 촬영하여 림프절을 확인하였다.

수술실에서는 감마선 검출기(Navigator Gamma Guidance system, USSG)를 이용하여 감시림프절의 위치를 표시하였고 앞서 촬영한 림프절 조영술의 림프절 위치와 비교하였다. 그 부위에 액와부의 절개창을 만들고 피하조직을 절

개한 후 다시 한번 그 위치를 확인하고 감시림프절을 절제하였다. 이때 감시림프절은 그 림프절의 방사능이 주변 비감시림프절에 비해 3배 이상일 때로 정의하였다. 절제된 림프절은 감마선 검출기로 재확인하였고 액와부에 또 다른 높은 방사능을 보이는 부위가 없는지 확인하여 감시림프절의 완전 절제를 확인하였다.

### 3) 감시림프절의 동결 절편 검사

생검 즉시 감시림프절을 병리와 동결 절편실로 보내어 림프절을 박리하여 발견된 모든 림프절에서 동결절편을 실시하였다. 림프절의 크기를 측정 후 장축과 수직방향으로 2 mm 간격으로 면도칼로 연속 절편하여 모든 조각을 동결절편에 포함시켰다. 암전이 여부를 병리 의사가 광학현미경으로 판단하고, 포르말린에 다시 고정하여 영구절편에서 재확인하였다.

### 4) 감시림프절의 조직학적 검사

액와 림프절을 박리하여 크기가 1 cm 이상인 림프절은 5 mm 간격으로 잘라 10% 포르말린에 고정하고 파라핀 블록을 제작하였다. 파라핀 블록을 4 $\mu$ m 두께로 박절하여 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였다. 광학 현미경으로 암전이 여부를 판독하였다.

### 5) 면역조직화학 염색을 통한 병리학적 검색

면역 파라핀 블록을 4 $\mu$ m 두께로 박절하여 coated slide에 올린 후 monoclonal anti-human cytokeratin (clone AE1/AE3, DAKO, USA)로 반응시키고 LSAB kit (DAKO)를 이용하여 면역조직화학 염색을 시행하였다. 광학 현미경으로 림프절 전이 유무를 판독하고, 전이된 경우 전이림프절의 숫자와 종양의 크기를 측정하였다.

### 6) 유방절제술 및 액와부 절제술

감시림프절생검 후 유방부분절제술 또는 유방전절제술의 근치적 수술을 시행하였다. 감시림프절의 동결절편검사에 대한 결과를 확인한 후 암전이 양성이거나 유도 항암요법의 기왕력이 있는 환자의 경우에 대해서는 그 결과에 관계없이 액와부 림프절 광청술을 시행하였다. 감시림프절생검에서 전이 음성인 경우는 생검된 림프절의 수가 6개 이상이 되도록 액와부 림프절 부분 절제술을 시행하였다.

### 7) 유도항암 화학요법

저자들은 유방암의 진단 당시 초음파 또는 촉진상 종양의 크기가 2.5 cm 이상, 또는 이들 환자에서 F-18 Fluorodeoxyglucose를 이용한 PET (Positron Emission Tomography)를 촬영하여 액와부의 SUV (Standard Uptake Value)가 2.5 이상을 기준으로 액와부에 림프절 전이가 임상적으로 의심되는 환자를 유도항암요법의 적응증으로 하였다. 유도

항암요법으로 AC (Adriamycin-Cyclophosphamide), AT (adriamycin-Taxotere), 또는 Taxol의 요법을 투여하였다.

### 8) 통계 분석

통계 분석은 SPSS 9.0을 이용하여 카이제곱 검정을 시행하였다. P값은 비연속 변수의 경우 Fisher exact test를, 연속변수의 경우 Mann-Whitney U test를 시행하였다. P값이 0.05 이하의 경우를 유의하다고 받아들였다. 위음성은 감시림프절의 동결절편검사가 음성으로 나왔으나 H&E에 의한 영구조직검사에서 감시림프절 또는 그 외의 액와부 림프절에서 양성으로 나왔을 경우로 정의하였다. 음성 예측도는 감시림프절의 진음성 수를 감시림프절의 진음성 수와 위음성 수를 합한 값으로 나눈 결과로 정의하였다.

**Table 1.** Clinicopathologic characteristics of patients undergoing sentinel lymph node biopsy

Characteristics	Value (%)
Age	
Mean	47.3
Median	52.5
Range	25~80
Tumor stage*	
T0	2 (1)
T1	86 (49)
T2	81 (46)
T3	6 (3.4)
T4	1 (0.6)
Tumor location	
Central	11 (6.3)
UOQ	84 (47.7)
UIQ	33 (18.8)
LOQ	24 (13.6)
LIQ	8 (4.5)
Multiple	16 (9.1)
Surgery	
Lumpectomy	124 (70.5)
Mastectomy	52 (29.5)
Pathology	
Invasive ductal carcinoma	159 (90.3)
Invasive lobular carcinoma	52 (29.5)
Others	13 (7.4)
Axillary node metastasis	91 (51.7)
SLNs removed	
N (mean)	1.97
Range	0~8
Axillary LNs removed	
N (mean)	13.13
Range	2~48

\*Size of tumor measured on final histopathologic examination.

정확도는 전체환자수로 감시림프절의 진양성과 진음성 수의 합을 나눈 결과로 정의하였다.

## 결 과

### 1) Patient characteristics

2001년 10월 4일부터 2002년 10월 2일까지 침윤성으로 진단받은 175명 중 176예를 대상으로 하였다. 이들 환자의 특징은 Table 1에 열거하였다. 중간나이는 52.5세이었다

**Table 2.** Clinicopathologic characteristics of patients undergoing sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy

Characteristics	Value (%)
Age	
Mean	51.64
Median	49
Range	30~68
Clinical stage at diagnosis*	
Primary tumor	
T1	1 (4)
T2	19 (76)
T3	3 (12)
T4	2 (8)
Nodes	
N0	1 (4)
N1	21 (84)
N2	2 (8)
N3	1 (4)
Tumor location	
Central	3 (12)
UOQ	12 (48)
UIQ	3 (12)
LOQ	3 (12)
LIQ	2 (8)
Multiple	2 (8)
Primary chemotherapy	
AC <sup>†</sup>	12 (52)
AT <sup>‡</sup>	6 (24)
AC+AT <sup>§</sup>	5 (20)
Taxol <sup>  </sup>	1 (4)
Breast surgery	
Lumpectomy	16 (64)
Mastectomy	9 (36)

\*Clinical stage at baseline; <sup>†</sup> AC doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> and cyclophosphamide 60 mg/m<sup>2</sup> every 3 week; <sup>‡</sup> AT doxorubicin 50 mg/3 m<sup>2</sup> and docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> every 3 week; <sup>§</sup> AC+AT sequential administration of two or four cycles of AC and two cycles of AT every 3 week; <sup>||</sup> Taxol Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> every 3 week.

(범위 25~80세). 영구 조직검사 결과 2 cm 이하의 종양이 88예(50%), 2 cm 이상의 종양이 88예(50%)이었다. 유방보존술을 시행 받은 환자는 124예(70.5%)로 유방전절제술에 비해 2배 이상 시행되었다. 액와부 전이가 있는 경우는 91예(51.7%)를 차지하였다. 평균 액와부 림프절 절제수는 13개이었다. 이 중 2개의 림프절이 절제된 경우는 유도항암요법을 시행 받고 액와부 광청술을 시행 받았던 예이었다.

176예 중 25예에서 유도항암요법을 시행 받았다. 이 중 AC 항암요법이 12예(52%), AT 6예(24%), AC와 AT 5예(20%), 그리고 Taxol 1예(4%)이었다(Table 2). 이들 환자의 진단 당시 임상적 T1은 1예(4%), T2는 19예(76%), T3는 3예(12%), 그리고 T4는 2예(8%)이었다. 이들 중 유도항암요법 후 영구조직검사 결과 유방종양의 반응이 적었던 경우(Stable disease or Non-response)는 15예(60%), 부분관해(Partial response)는 8예(32%), 그리고 완전관해(Complete response)를 보였던 경우는 2예(8%)이었다. 진단 당시 액와부의 상태로 임상적 N1은 21예(84%)이었고, 1예에서 PET상 내유림프절(Interanal mammary lymph node)에서 전이(N3)가 발견되었다. 유도항암요법 후 액와부 림프절의 영구조직검사상 육안적 전이(> 2 mm)는 17예(68%)이었고, 미세전이가 발견된 경우(≤ 2 mm)는 1예(4%), 음성의 경우는 7예(28%)이었다. 이들 유도항암요법을 시행 받은 환자 중 16예(64%)에서 유방 보존술에 성공하였다.

그밖에 수술 전 절제생검을 시행 받았던 경우는 31예(17.6%)이었다. 이들은 모두 타 의료기관에서 절제생검을 받고 본원으로 전원된 환자들이었다.

## 2) Identification of sentinel nodes

전체 176예 중 164예(93.2%)에서 감시림프절의 발견에

성공하였다(Table 3). 유도항암요법을 시행 받은 군의 경우 25예 중 17예(68%)에서 성공하여 유도항암요법을 시행 받지 않은 군에 비해 통계적으로 유의하게 발견율이 낮았다( $P=0.00$ )(Table 3). 하지만 종양 크기에 따른 발견율의 차이는 보이지 않았으며, 수술 전 절제생검을 시행 받았던 군은 31예 모두에서 발견에 성공하였다( $P>0.05$ ).

## 3) Sentinel node: predictor of axillary nodal status

유도항암요법, 종양의 크기, 그리고 수술 전 절제생검이 감시림프절 생검의 위음성률, 음성예측도, 정확도에 어떤 영향을 미치는지에 대해 알아보았다. 전체 176예 중 감시림프절의 발견에 성공한 164예의 위음성률과 정확도는 각각 16.5%와 91.5%이었다(Table 3). 이는 감시림프절의 동결절편검사 결과를 통해 나온 결과로서 이들을 다시 영구조직검사를 하였을 때 4예에서 감시림프절에서 2 mm 이하의 미세전이가 발견되었고 이들 모두에서 다른 액와부 림프절에서는 전이가 발견되지 않았다. 따라서 감시림프절을 연속절편하여 H&E 염색과 면역조직화학염색을 시행한 영구조직검사에 의한 위음성률은 11.8%, 음성예측도 88.8%, 그리고 정확도 93.9%로 그 결과가 향상됨을 알 수 있었다. 액와부에 전이가 있었던 91예 중 25예(27.5%)에서 비감시림프절에서는 전이가 발견되지 않고 감시림프절에서만 전이가 발견되었다. 이들을 2 cm 이상과 이하의 군으로 나누어 비교하여 본 결과, 2 cm 이하의 경우 림프절 전이 양성인 37예 중 12예(32.4%)에서 감시림프절에서만 양성을 보였고, 2 cm 이상의 경우 54예 중 13예(24%)에서 감시림프절에서만 양성이었다.

유도항암요법을 시행 받은 군의 경우 25예 중 3예의 위음성의 결과가 나와 위음성률 21.4% (3/14)와 정확도 82.4%

Table 3. Results of sentinel lymph node biopsy

	Identification rate% (No)	FNR* % (No)	NPV <sup>†</sup> % (No)	Accuracy % (No)
All (n=176)	93.2 (164/176)	16.5 (14/85)	84.9 (79/93)	91.5 (150/164)
Neoadjuvant therapy				
Neoadj. chemo <sup>‡</sup> (+) (n=25)	68.0 (17/25)	21.4 (3/14)	50 (3/6)	82.4 (14/17)
Neoadj. chemo <sup>‡</sup> (-) (n=151)	97.3 (147/151)	15.5 (11/71)	87.4 (76/87)	92.5 (136/147)
P	0.00	NS		
Tumor size <sup>§</sup>				
<2 cm (n=87)	92.0 (80/87)	17.1 (6/35)	88.2 (45/51)	92.5 (74/80)
>2 cm (n=89)	94.4 (84/89)	16.0 (8/50)	81.0 (34/42)	90.5 (76/84)
P	NS	NS		
Biopsy method				
Excisional Bx <sup>  </sup> (n=31)	100 (31/31)	20.0 (2/10)	91.3 (21/23)	93.5 (29/31)
Core needle (n=145)	91.7 (133/145)	16.0 (12/75)	82.9 (58/70)	91.0 (121/133)
P	NS	NS		

\*FNR false negative rate = false negative/false negative+true positive; <sup>†</sup> NPV negative prediction value = true negative/true negative+false negative; <sup>‡</sup> Neoadj. chemo Neoadjuvant chemotherapy; <sup>§</sup>Tumor size measured on histopathologic examination; <sup>||</sup> Bx biopsy.

Table 4. Characteristics of patients with undetectable sentinel lymph nodes

No	Age (yr)	Clinical stage before CT*	Primary chemotherapy	T response	N response	No. (+) ALN <sup>†</sup>	Total No. ALN <sup>†</sup>	Mets <sup>‡</sup> size	Detect method
1	50	T3N1	AC	PR	Macro <sup>§</sup>	6	10	1.5	RI+Dye
2	50	T3N1	AC×1+AT×3	NR	Macro	3	20	1.3	Dye
3	61	T2N3	AT	PR	Negative	0	11	0.0	Dye
4	35	T2N1	AC	PR	Negative	0	2	0.0	RI+Dye
5	51	T2N1	AT	NR	Macro	4	13	0.7	RI+Dye
6	63	T2N1	AC×4+AT×2	CR	Negative	0	7	0.0	RI+Dye
7	67	T1N1	AC	NR	Macro	4	22	1.7	Dye
8	55	T2N1	AC	CR	Negative	0	9	0.0	RI+Dye

\*CT = chemotherapy; <sup>†</sup> ALN = axillary lymph node; <sup>‡</sup> Mets = metastasis; <sup>§</sup> macro = macrometastasis (>2 mm).

Table 5. Characteristics of patients with false-negative sentinel lymph node biopsy

No	Age (yr)	Clinical stage before CT*	Primary chemotherapy	T response	N response	No. (+) ALN <sup>†</sup>	Total No. ALN <sup>†</sup>	Mets <sup>‡</sup> size	Detect method
1	40	T2N1	AC	NR	Micro <sup>§</sup>	1	5	0.2	RI
2	30	T3N1	AT	PR	Macro <sup>  </sup>	1	12	0.7	RI
3	61	T2N1	AT	NR	Macro	4	16	0.9	Dye

\*CT = chemotherapy; <sup>†</sup> ALN = axillary lymph node; <sup>‡</sup> Mets = metastasis; <sup>§</sup> micro = micrometastasis (< or =2 mm); <sup>||</sup> macro = macrometastasis (>2 mm).

(14/17)를 보였고, 시행 받지 않은 군의 경우 151예 중 11예에서 위음성의 결과를 보여 위음성률 15.5%와 정확도 92.5%의 결과를 보였다. 하지만 이들 사이에 통계적 차이는 보이지 않았다( $P>0.05$ ). 또한 종양의 크기와 최근의 절제생검은 모두 감시림프절생검의 위음성률, 음성예측도, 그리고 정확도에 영향을 미치지 않았다( $P>0.05$ ).

#### 4) Undetectable sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy

유도항암요법을 시행 받은 25예 중 8예에서 감시림프절의 발견에 실패하였다. 이들의 임상적 특징은 Table 4와 같다. 이들 중 유방종양이 유도항암요법에 의한 완전관해(CR)를 보였던 경우가 2예, 부분관해(PR)의 경우가 5예에서 있었다. 액와부의 경우 4예(50%)에서 음성을 보였다. 즉, 유도항암요법 후 유방종양의 완전관해가 이루어진 2예 모두와 액와부가 음성이었던 7예 중 4예에서 감시림프절의 발견에 실패한 것이었다. 평균 절제된 림프절의 수와 전이된 림프절의 수는 감시림프절생검에 성공한 군의 경우 15개 중 3.6개이었으나, 실패한 군의 경우 11.8개 중 2.1개이었다. 그리고 이들 중 한 예는 절제된 액와부 림프절의 수가 2개로 최저수를 기록하였고, 그밖에 두 예에서도 각각 7개와 9개의 적은 수를 보였다. 또한 5예에서 동

위원소를 이용한 림프절 조영술과 생체염료를 이용한 두 방법을 모두 시행하였으나 발견에 실패하였다.

#### 5) False-negative sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy

3예에서 감시림프절의 발견에 성공하였으나 위음성을 보였다(Table 5). 이들 3예에서 모두 유도항암요법 전뿐만 아니라 수술 전 액와부는 임상적으로 N1이었다. 이들 중 1예는 2개의 감시림프절의 동결절편 검사결과가 음성으로 나왔었으나 이중 1개의 림프절에서 영구조직검사 결과 2 mm의 미세전이가 발견되었고, 그 외의 액와부 림프절에서는 모두 음성으로 나와 영구조직검사 결과으로는 감시림프절에서만 양성의 결과를 보였다. 나머지 2예에서는 특이한 사항을 발견할 수 없었다.

## 고 찰

감시림프절생검은 적은 이환율과 조직학적으로 높은 정확도로 인하여 액와부 림프절의 병기를 결정하는 방법으로서 액와부 광청술의 대체술로 발전하고 있다.(1-3) 특히 작은 크기의 종양(T1, T2), 임상적으로 액와부 전이 음성인 환자나 전에 유도항암요법을 시행 받지 않은 환자에

있어서는 감시림프절생검의 유효성이 많은 연구에 의해 널리 알려져 있고 점차 그 사용이 확산되고 있다. 하지만 종양의 크기가 크거나 임상적으로 액와부 전이가 의심되는 국소 진행 유방암 또는 유도항암요법을 시행 받은 환자들의 경우는 이러한 연구에서 제외되어 기술적인 적응증에 대해 잘 알려져 있지 않다. 따라서 유방암에서 유도항암요법을 받은 환자를 대상으로 한 감시림프절의 역할을 연구한 문헌은 그리 많지 않다. 또한 그 결과가 매우 상이하여 많은 이견이 있는 것 또한 사실이다.

유도항암요법을 시행 받은 환자에서의 감시림프절의 발견율은 82%에서 93.5%까지 발표되고 있다. 위음성률의 경우는 좀 더 차이가 많이 나서 저자에 따라 0%에서 44.4%까지 다양한 결과를 보이고 있다. Tafra 등,(4) Haid 등(5)과 Julian 등(6)은 각각 30예 정도의 유도항암요법 후의 감시림프절생검의 연구를 통하여 발견율의 경우 88%에서 93.5%, 위음성률의 경우 모두 0%의 가장 좋지만 극단적인 결과를 발표하였다. Breslin 등(7)은 지금까지 가장 많은 51예의 유도항암요법 환자를 대상으로 한 연구를 통하여 감시림프절 발견율 84.3%, 위음성률 12%의 결과를 발표하였다. 그 밖에 Streamns 등,(8) Miller 등,(9) Cohen 등(10) 역시 이와 비슷한 성적을 발표하였다. 그중 Streamns 등은 다른 연구와 색다르게 대상 환자를 8명의 염증성암과 26명의 비염증성암으로 나누어 비교한 결과 염증성암의 경우 위음성률이 비교군에 비해 높게 나와 결론에서 비염증성 국소진행성 유방암 환자에서 감시림프절생검은 믿을 만 하지만 염증성 유방암의 경우는 불확실하다고 언급함으로써 그 결과가 유방암의 조직학적인 차이에 영향을 받는다고 하였다. 결국 이들은 모두 결론을 통하여 유도항암요법을 시행 받은 환자에서 감시림프절생검은 발견율과 위음성률 면에서 유도항암요법을 받지 않은 환자와 차이가 없음을 보였다. 또한 감시림프절 발견에 성공한 예 중 대부분에서 그 결과가 최종 액와부 상태와 조직학적으로 일치하여, 유도항암요법을 시행 받은 환자에서도 감시림프절생검이 액와부의 전이 상태를 예측하는 정확한 방법으로서 그 가능성을 내비추었다. 하지만 Fernandez 등(11)은 40예의 유도항암요법을 시행 받은 군과 36예의 시행 받지 않은 군과의 전향적 비교연구를 통하여 발견율 88.9%, 위음성률 25%, 정확도 76.5%, 특이도 77.8%의 결과를 발표하면서 유도항암요법을 시행 받은 환자의 경우 감시림프절생검은 적당한 방법이 아니라고 결론을 내렸다. 또한 Nason 등(12)은 유도항암요법을 시행 받은 15예와 대조군과의 비교에서 발견율 86.7%, 위음성률 33%의 더 저조한 결과를 보이며, 적은 예에서 얻은 결과지만 유도항암요법은 감시림프절생검에서 받아들일 수 없는 높은 위음성률과 연관되어 있다고 발표하였다.

유도항암요법은 유방실질과 액와부 림프절의 조직학적인 변화를 일으킨다. 이 중 림프절은 항암치료 후 간질의

섬유화(fibrosis)와 hyalinization, 지방괴사(fat necrosis), Histiocytic accumulation, 그리고 granulation tissue의 형성을 보이게 된다. 전이된 부분은 항암효과에 의해 완전히 사라지고 이러한 변화만 남을 수 있다.(10,13) 저자들은 결과를 통하여 유도항암요법을 시행 받은 환자 25예 중 8예에서 감시림프절의 발견에 실패하여 감시림프절의 발견율은 70.8%로 항암요법을 시행 받지 않은 환자군의 97.3%에 비하여 유의하게 낮은 결과를 보였다( $P=0.00$ ). 전자(8예) 중 4예(50%)에서 액와부의 조직학적 완전 관해가 이루어졌고, 이는 대상 환자수의 부족으로 통계적인 유의성을 입증하진 못하였지만 유도항암요법을 시행 받고 감시림프절 발견에 성공한 17예 중 3예(17.6%)에 비해 높은 완전관해율을 보였다. 액와부 림프절 전이 여부에 따라 감시림프절의 발견율을 살펴보면, 음성인 경우 42.9%, 양성인 경우 77.8%로 액와부 림프절 음성의 경우 발견율이 감소함을 알 수 있었다. 또한 특이할 만한 사항은 액와부의 완전 관해 또는 미세전이만 남은 군과 2 mm 이상의 육안적 전이가 남아있는 군의 절제된 총 액와부 림프절의 수를 비교하면 각각 8.5개와 16.6개로 통계적으로 유의하게 전자에서 그 수가 적음을 알 수 있었다( $P=0.00$ ). 이러한 결과는 유도항암요법에 반응이 좋을수록 유도항암요법이 액와부 림프절의 절대수와 감시림프절의 발견율을 감소시킨다고 판단된다.

유도항암요법을 시행 받은 환자에서 감시림프절생검이 높은 위음성률을 보이는 이유는 여러 가지로 설명된다. 림프관이 종양에 의해 막혀 radiocolloid 또는 isosulfan blue의 흐름이 방해받거나, 림프절이 섬유조직으로 대체되면서 colloid particle을 받지 못하게 되어 림프절 조영술(lymphangiography)과 감마선검출기를 통하여 찾은 감시림프절은 실제 다른 액와부 림프절일 가능성이 있다.(14) 또한 유도항암치료에 의해 액와부의 전이에 균일치 않은 치료가 이루어져 감시림프절은 완전 관해가 이루어 졌으나 다른 림프절 전이는 그대로 남아 있을 가능성 등이 위음성률을 높이는 위험요소로 생각된다. 본 연구에서 유도항암요법을 시행 받은 군의 위음성률은 21.4%로 비교군의 15.7%에 비하여 높은 결과를 보였지만 유의한 차이는 없었다( $P>0.05$ ). 또한 위음성을 보인 3예 중 1예는 생검 시 절제된 감시림프절 2개가 동결절편검사에서는 음성이었지만 감시림프절을 연속절편하여 H&E 염색과 면역조직화학염색을 시행한 영구조직검사에서 각각 2 mm의 미세 전이와 cytokeratin 양성으로 나왔다. 이를 진양성으로 하여 영구조직검사에 의한 위음성률을 다시 구한다면 14.2%의 결과를 보였다. 이는 증례의 수는 부족하지만 유도항암요법이 위음성률에 악영향을 주지 않는다고 주장하는 문헌들과도 비슷한 결과이다. 결국 유도항암요법을 시행 받은 환자라 하더라도 감시림프절의 발견이 성공적이고 감시림프절에 대한 검사가 좀더 정확하게 이루어진다면,

이들 환자에서 감시림프절 절제술은 적절한 방법이라고 판단된다.

일반적으로 작은 크기의 원발종양이나 조기 유방암의 경우 감시림프절생검의 낮은 위음성률과 높은 정확도는 여러 연구를 통하여 잘 알려져 있다. 하지만 2 cm (T2) 이상의 환자에 있어 감시림프절생검에 대해서는 저자에 따라 다른 견해를 보이고 있다. Choi 등(15)은 T2병기의 경우 위음성률이 23.1%로 11.1%의 T1병기에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보고하였다. 그리고 Julian 등(6)은 감시림프절의 발견율이 임상적 종양의 크기에 따라 3.9 cm 이하의 종양에서 100%이었으나 4 cm 이상의 경우 66.6%로 크기가 큰 종양에서 감시림프절의 발견율이 감소함을 보여 주었다. 큰 종양에서 감시림프절 생검의 정확도가 떨어지는 원인으로는 큰 종양으로부터 다발성의 림프 배액이 일어날 가능성을 들 수 있다. 또한 2 cm 이상의 원발종양은 비감시림프절 전이의 예측 인자로 여러 문헌을 통하여 잘 알려져 있다.(16) 이러한 결과로 비감시림프절에서 전이가 발견되어 상대적으로 높은 위음성률을 보일 수 있다. 하지만 이러한 이론적 설명과 달리 Bedrosian 등(17)은 56예의 3 cm 이상 원발종양의 감시림프절생검을 통하여 98%의 발견율과 3%의 위음성률을 보이며 큰 크기의 원발종양의 감시림프절생검은 기술적으로 가능하며 매우 높은 정확도를 가진다고 보고하였다. Chung 등(18)은 41예의 5 cm 이상 원발종양의 감시림프절생검에서 98%의 정확도와 3%의 위음성률을 발표하였고, Haigh 등(19) 또한 원발종양의 크기는 감시림프절의 발견율과 정확도에 영향을 미치지 않는다고 주장하였다. 저자의 경우 역시 결과를 통하여 원발종양의 크기는 감시림프절의 발견율과 위음성률에 영향을 주지 않는다고 판단된다.

원발종양의 절제생검 후의 감시림프절생검은 검침생검에 비해 정확성이 떨어진다는 보고가 있었다. Krag 등(20)은 절제생검 후 감시림프절의 발견 실패가 7배 이상 증가한다고 보고하였고, Felman 등(21)은 위음성의 결과가 오직 절제생검을 시행받은 예에서만 발견되었다고 보고하였다. 이들은 절제생검으로 인한 림프관들의 파괴와 염증이 감시림프절생검의 실패 원인이라고 언급하였다. 하지만 최근에 Miner 등(22)과 Wong 등(23)이 검침생검 또는 절제생검에 관계없이 생검의 방법은 감시림프절의 발견율과 위음성률에 영향을 주지 않는다고 보고하였고, Schwartz 등(14)은 2001년 필라델피아 consensus conference에서 최근 수술들의 결과를 통하여 조직검사 방법은 더 이상 감시림프절의 금기사항이 아니며 그 성공률에 악영향을 주지 않는다고 발표하였다. 저자들 또한 타 의료기관에서 절제생검 후 본원에 방문한 31예의 감시림프절생검의 경험을 통하여 그와 같은 결론을 얻었다.

## 결 론

저자들은 유도항암요법, 2 cm 이상의 유방종양, 그리고 절제생검이 감시림프절생검에 미치는 영향을 알아보았다. 결과를 통하여 유방종양의 크기나 최근의 절제생검은 감시림프절의 발견율뿐만 아니라 위음성률과 정확도에도 악영향을 주지 않는다고 판단되어 진다. 또한 유도항암요법을 시행 받은 군의 경우 역시 위음성률이나 정확도에서 시행 받지 않은 군과 차이를 보이지 않았다. 하지만 기존의 다른 저자의 결과와 달리 유도항암요법은 감시림프절의 발견율을 통계적으로 유의하게 떨어뜨렸다. 이는 유도항암요법을 시행 받은 환자에서도 감시림프절이 발견만 된다면 그 결과는 의미가 있다고 생각할 수 있으나 아직은 이들 환자에서 임상적 목적으로 실용화 하기는 이르다고 판단된다. 그리고 감시림프절생검의 위음성률을 줄이기 위해선 감시림프절에 대한 동결절편검사의 정확도를 높이는 노력이 필요하다고 생각한다.

## 참 고 문 헌

- 1) Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Edwin WY, et al. Prospective observation study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2553-9.
- 2) McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown M, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection on multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000;18:2560-6.
- 3) Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
- 4) Tafta L, Verbanac KM, Lannin DR. Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182(4):312-5.
- 5) Haid A, Tausch C, Lang A, Lutz J, Fritzsche H, Peschina W, et al. Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? *Cancer* 2001;92(5):1080-4.
- 6) Julian TB, Patel N, Dusi D, Olson P, Nathan G, Jasnosz K, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182(4):407-10.
- 7) Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB, Knerer HM, Newman LA, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3480-6.
- 8) Stearns V, Ewing CA, Slack R, Pennanet MF, Hayes DF,

- Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(3):235-42.
- 9) Miller AR, Thomason VE, Yeh IT, Alrahwan A, Sharkey FE, Stauffer J, et al. Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(3):243-7.
  - 10) Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, Ross MI, Hunt KK, Sahin AA, et al. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2000;24(9): 1266-72.
  - 11) Fernandez A, Cortes M, Bentito E, Azpeitia D, Prieto L, Moreno A, et al. Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. *Nucl Med Commun* 2001;22(4):361-6.
  - 12) Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Marikoff DA, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89(11):2187-94.
  - 13) Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathology of preoperative chemotherapy. Finding from the NSABP Protocol B-18. *Cancer* 2002;95(4):681-95.
  - 14) Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002;94(10):2542-51.
  - 15) Choi JW, Lee HD, Park BW, Jung WH, Oh KK, Ryu YH. Experiences with sentinel lymphadenectomy in 157 cases of breast carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2002;62(2):119-26.
  - 16) Sachdev U, Murphy K, Derzie A, Jaffer S, Bleiweiss JJ, Brower S. Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Am J Surg* 2002;183(3):213-7.
  - 17) Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000;88(11):2540-5.
  - 18) Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> or = 5 cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9):688-92.
  - 19) Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE. Method of biopsy and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7(1):21-7.
  - 20) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Suzanne K, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
  - 21) Feldman SM, Krag DN, McNally RK, Moor BB, Weaver DL, Klein P. Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1999;188:248-54.
  - 22) Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer; the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg* 1999; 65:493-9.
  - 23) Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, et al. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002;9(3):272-7.