

유방암 환자 111예에서 액와 림프절 전이상태 예측을 위한 감시 림프절 생검법의 효용성

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 일반외과

양정현 · 이해경 · 남석진

= Abstract =

Effectiveness of Sentinel Node Biopsy in the Prediction of Axillary Nodal Status in 111 Patients with Breast Cancer

Jung Hyun Yang, M.D., Hae Kyung Lee, M.D. and Seok Jin Nam, M.D.

*Department of Surgery, Sung Kyun Kwan University College of Medicine,
Samsung Medical Center, Seoul, Korea*

Background: Recently, results of many trials that intend to decide the axillary status through more conservative procedures are reported. One of these is sentinel node biopsy. This method is regarded as reasonable and selective. Some investigators tend to omit axillary dissection in the patient who is determined to have negative node clinically and negative result in sentinel node biopsy procedure. This study was designed to know how accurate the sentinel node biopsy method can predict axillary nodal status. **Materials and Methods:** The patients group was selected from Department of Surgery at SMC, consisting of 111 patients with surgically curable breast cancer from Sept. 1995 to Apr. 1997. Isosulfan blue was injected in the center of mass and the margins of 4 quadrant under the general anesthesia. Axillary dissection was done 5 minutes after injection to identify the stained lymphatics. When stained lymphatics were identified, dissection was performed along the lymphatics bidirectionally to detect the stained lymph node nearest to the primary tumor (sentinel node). After frozen biopsy of sentinel node, routine axillary node dissection was performed. Results of frozen biopsy were compared with the final pathologic results. **Results:** Sentinel node was detected in 80 of the 111 cases (72.1%) and there were 44 (55.0%) axillary metastasis cases in sentinel node detection group. In 14 of 44 cases, sentinel node was isolated positive node. In 5 of 44, sentinel node were falsely negative for malignancy. Sensitivity and specificity of the method are 88.6% (39/44), 100% (36/36), respectively. **Conclusions:** Sentinel node biopsy method can predict the axillary nodal status in patients with breast cancer. This method can lead to more conservative treatment, eventually omitting axillary nodal dissection in selected patients. (*Korean J of Breast Cancer* 1998;1:39~44)

Key Words: Lymph node excision, Sentinel node, Breast neoplasm

연락처: 양정현, 135-710, 강남구 일원동 50, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 일반외과

Tel: (02) 3410-3463, Fax: (02) 3410-1130

※ 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 임상연구비 지원하였음.

서 론

현재 유방암 치료에 있어서 논란의 대상이 되고 있는 분야가 액와부 처리 방법이라 할 수 있다. 지금까지의 기준으로 볼 때 침윤성 유방암의 치료시 액와부 림프절을 절제하는 것이 보편적인 것으로 여겨져 온 것이 사실이다. 그러나 침윤성 유방암 환자의 절반 가량이 액와부 림프절에 전이가 없는 것으로 판명되기에 이들의 경우 불필요한 수술을 받게 되며 일부에서는 그로 인한 부작용에 고통을 받게 되는 결과도 초래된다. 이런 문제를 해결하기 위한 시도으로써 비침습적인 방법으로 액와부 전이 여부를 알 수 있는 MIBI scan 및 PET scan이, 침습적인 방법으로는 감시 림프절(Sentinel node) 생검법이 소개되고 있다. MIBI scan과 PET scan의 경우 몇몇 보고에 따르면 비교적 높은 진단률을 보임을 알 수 있으나¹⁻⁵⁾ 그 연구 실체들이 아직은 미미한 상태로 이들의 결과를 근거로 액와부 절제술을 결정하기에는 어려움이 있는 형편이다. D. Morton은 악성 흑색종에 감시 림프절의 개념을 도입하여 그 효용성을 입증하였다⁶⁾. 감시 림프절 생검법의 경우 비록 침습적인 방법이지만 사용한 시약의 종류에 관계없이 여러 보고에서 90% 이상의 정확도를 가지고 액와 림프절 전이 여부를 알 수 있으며 세계적으로 활발하게 연구가

진행됨에 따라 실제 임상에 적용하여 감시 림프절 생검에서 액와 림프절에 전이가 없는 경우 액와부 림프 절제술을 생략하려는 움직임이 일어나고 있는 상황이다. 저자들은 111예의 유방암 환자들을 대상으로 생체염료를 이용한 감시 림프절 생검법을 적용하여 좋은 결과를 얻었기에 이를 보고 하려고 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년 9월부터 1997년 4월까지 삼성서울병원 일반외과에서 유방암 수술을 시행 받은 111예의 유방암 환자를 대상으로 감시 림프절 생검법을 시행하였다.

2. 방 법

환자에게 수술장에서 전신 마취를 시행한 뒤 통상적인 방법에 따라 수술 부위 소독 및 기타 수술 준비를 마친 다음 먼저 원발 종양 주위 4방향에 생체염료인 이소설판블루(Isosulfan blue) 6 ml를 주사하고 약 5분 경과 후 액와부에 절개창을 가하여 먼저 푸른색으로 착색된 림프관을 찾은 뒤 이를 근위부 및 원위부 양 방향으로 추적하여 착색된 림프절을 찾는다(Fig. 1). 원발 종양에 가장 가까이 위치한 림프절을 감시 림프절로 명명하여 동결 절편 검사를

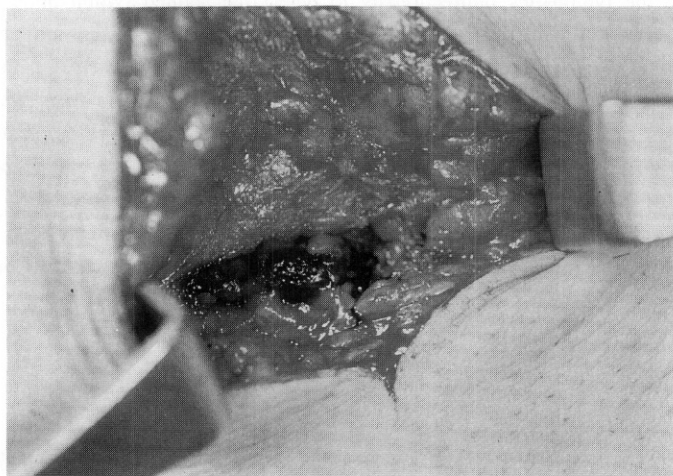


Fig. 1. This picture shows node stained by isosulfan blue dye.

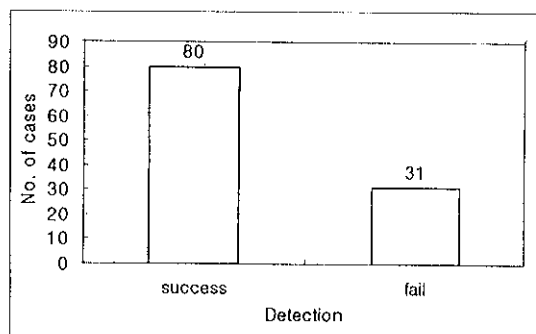


Fig. 2. Detection rate of sentinel node.

Table 1. Characteristics of the patients (n=111)

Mean age: 48yrs (29-72)
Age distribution
Under 40 : 33 (29.7%)
40~49 : 33 (29.7%)
50~59 : 17 (15.3%)
60~ : 28 (25.2%)
Operative modalities
Modified radical mastectomy: 82 (73.9%)
Breast conserving surgery: 29 (26.1%)

Table 2. Distribution according to TNM stage and nodal status (n=111)

Stage 0 : 10 (9.0%)
Stage 1 : 25 (22.5%)
Stage IIa : 36 (32.4%)
Stage IIb : 27 (24.3%)
Stage IIIa : 13 (11.7%)
Node + : 54 (48.6%)
- : 57 (51.4%)

시행한다. 이후 예정된 수술을 기존의 방법대로 시행한 뒤 최종 병리 검사 결과와 동결 절편 검사한 감시 림프절의 병리 검사를 비교 분석하였다.

결 과

환자들의 평균 연령은 48세(29~72세)였으며 연령별 분포는 40세 미만과 40대가 각각 33예(29.7%), 60세 이상이 28예(25.2%), 50대가 17예(15.3%)로 나타났다. 시행한 수술의 종류는 변형근치절제술 82예, 유방보존적절제술 29예로 약 26% 가량에서 유방을 보존하였다(Table 1). 이들의 TNM 병기를 살펴보면 0기가 10명(9.0%), I기가 25명(22.5%), IIa가 36명(32.4%), IIb가 27명(24.3%), IIIa가 13명(11.7%)으로 분류되었다. 이들을 액와 림프절 전이 상태에 따라 살펴보았을 때 54예(48.6%)에서 림프절 전이가 있었고 57예(51.4%)에서 전이가 없었다(Table 2). 또한 111예 중 80예(72.1%)에서 감시 림프절을 찾을 수 있었으며(Fig. 2) level II에서 발견된 3예를 제외하고는 모두 level I에서 발견하였다. 이들 중 44예(55.0%)에서 액와 림프절에 전이가 있는 것으로 나타났다으며 특히 이중 14예(31.8%)의 경우 감시 림프절에만 전이가 있는 것으로 나타났다(Fig. 3). 감시 림프절 생검상 전이가 없는 것으로 판정된 41예 중 5예에서 액와 림프절에 전이가 있는 것으로 나와 12.2%의 위음성 결과를 나타냈으며 이들 5예를 대상으로 anti-cytokeratin antibody를 이용하여 면역조직화학적 염색을 시행한 결과 미세전이는 없는 것으로 판정되었다(Table 3).

이상의 연구를 통하여 감시 림프절 생검법의 경

Table 3. Characteristics of false (-) sentinel node biopsy patient (n=5)

Case	Stage	(+) Axillary node*	Location of Sentinel node	Cytokeratin [†]
1	IIb	1/15	level I	—
2	IIb	1/21	level II	—
3	IIb	3/35	level I	—
4	IIb	2/10	level I	—
5	IIb	1/12	level I	—

*, All were located in level I; [†], Immunohistochemical staining.

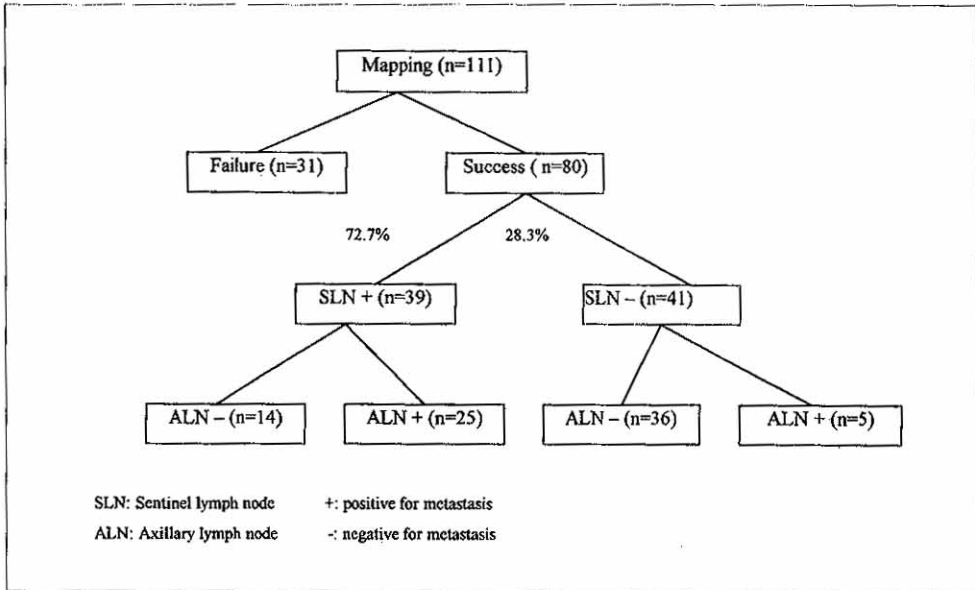


Fig. 3. Diagram of the sentinel and axillary nodal status.

		Axillary Lymph Node Status	
		양성	음성
Sentinel Lymph Node Status	양성	39	0
	음성	5	36

Sensitivity = $39/44 \times 100 = 88.6\%$
 Specificity = $36/36 \times 100 = 100.0\%$
 (+) Predictive value = $39/39 \times 100 = 100.0\%$
 (-) Predictive value = $36/41 \times 100 = 87.8\%$

Fig. 4. Predictability of SLN dissection on axillary lymph node status.

우 민감도 88.6% ($39/44 \times 100$), 특이도 100% ($36/36 \times 100$), 양성예측도 100% ($39/39 \times 100$) 그리고 87.8% ($36/41 \times 100$)의 음성예측도를 얻을 수 있었다 (Fig. 4).

고 안

유방암에서 액와 림프절 전이 여부는 가장 중요한 예후인자로 환자의 병기 결정 및 수술 후 치료방침을 결정하는데 있어 결정적인 역할을 한다. 그러나 수술전 검사로 액와부 전이 여부를 정확하게 알 수 있는 방법은 현재까지 없으며 따라서 모든 침윤성 유방암의 수술시 액와부 림프절 절제술을 포함하는 것이 기본으로 되어왔다. 그러나 많은 통계 결과에 따르면 유방암 수술을 시행한 환자의 절반가량이 액와부 림프절에 암세포의 전이가 없는 것으로 나타나고 있다⁷⁻¹¹⁾. 이들의 경우 병기결정 이외에는 치료적인 측면에서 전혀 도움이 되지 않고 수술 후 합병증에 노출되는 결과만을 초래한다. 이런 문제점들을 해결하고자 하는 시도들이 계속되었는데 그 핵심은 보다 적은 범위의 수술적 조작을 통해 보다 정확하게 액와부 림프절 전이 상태를 파악하는 것이다. 여러 시도들 가운데 1994년 Giuliano 등이 생체염료를 이용하여 감시 림프절을 절제하는 방법을 통하여 감시 림프절 발견율 65.5%, 액와부 림프절상태 예측도 95.6%의 좋은 결과를 얻은 바 있다¹²⁾. 이 방법은 원

발 종양으로부터의 림프액 배액양상 및 림프계의 해부학적인 다양성을 고려하여 원발 종양에서 직접 배액되는 림프관 및 림프절을 찾아 암세포의 전이 여부를 확인하는 방법으로 무작위 추출법이나 허부 액와 림프절 절제술 등에 비해 보다 합리적인 배경과 선택성을 가지는 것으로 생각된다. 이후 여러 연구자들이 같은 종류의 연구를 시행하였는데 연구자에 따라 사용한 시약에 차이가 있다. 최근에는 방사성 동위원소를 이용하여 감시 림프절을 찾거나 혹은 생체염료와 동시에 동위원소를 사용하여 감시 림프절의 발견율을 높이는 시도들이 활발하게 이루어지고 있다¹²⁻¹⁸. 이들 모두 90%가 넘는 예측도를 보여주고 있어 기존의 여러 방법에 비해 월등한 결과를 보여주며 일부 연구자들의 경우 이 방법을 실제 임상에 적용하여 감시 림프절에 전이가 없는 경우 액와부 림프절 절제술을 생략하자는 주장을 하고 있다¹⁹. 저자들의 경우 1995년에 65예를 대상으로 생체염료를 이용한 연구 결과 사용한 염료의 양과 수술자의 숙련도가 중요한 요인이 됨을 알 수 있다²⁰. 이에 따라 염료의 양을 조절하였으며 계속 동일한 외과 의사가 시술하는 방법을 택하여 타 연구자들의 결과와 유사한 결과를 얻을 수 있었다. 본 연구를 통해 림프절에 전이가 있던 39예 중 14예(35.9%)가 감시 림프절에만 전이가 발견된 사실로 미루어 볼 때 감시 림프절 생검법이 매우 선택적임을 알 수 있었다. 한편 위음성을 나타냈던 5예의 경우 모두 II기의 병기를 보였으며 액와 림프절 중 1~3개의 전이된 림프절을 가지고 있었다. 특히 1예의 경우 감시 림프절이 level II에서 관찰되었다. 이들을 대상으로 면역조직화학적 방법으로 염색하여 확인하였으나 미세전이는 관찰되지 않아 과연 이들이 불연속 전이인지 여부와 이들을 줄일 수 있는 방법을 찾아야 하는 문제가 제기되었다. Level II에서 감시 림프절이 발견된 3예의 경우 1예는 위음성의 결과를 보였고 다른 2예의 경우 액와부 전이 상태를 정확하게 예측하였다. 향후 더 많은 증례를 대상으로 좀더 특이적인 방법을 고안하여 위음성의 결과를 최소화할 수 있는 방법이 연구되어야 할 것이다. 한편 NSABP B-04 protocol에 따르면 원발 종양에 대한 치료 후 액와부에 병변이 확인된 후에 액와부에 대한 치료를 하는

경우에도 생존율 및 재발율에 차이가 없음이 밝혀졌다. 그러므로 임상적으로 액와부 림프절이 축소되지 않는 경우 감시 림프절 생검상 음성으로 판정되었다면 액와부 림프절 절제술을 생략하는 방법도 가능하리라 생각된다.

결론

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 일반외과에서 수술 가능한 유방암 총 111예 중 72.1%인 80예에서 이소설판블루를 이용하여 감시 림프절을 찾았으며 이들 중 39예(48.8%)에서 전이가 있었다. 모든 예에서 level II 이상의 액와부 림프절 절제술을 시행하여 그 결과와 비교하였을 때 이들 중 14예(35.9%)에서는 감시 림프절에만 전이가 있는 것으로 나타나 이 방법이 무작위적인 색소침착에 의한 우연한 결과가 아님을 알 수 있다. 또한 90% 전후의 민감도, 특이도 및 양, 음성 예측도를 보이므로 감시 림프절 생검법은 액와부 상태를 비교적 정확하게 예측할 수 있음을 알 수 있고 이를 고려한다면 장래에 감시 림프절에 전이가 없는 환자의 경우 보존적인 치료 즉 림프절 절제술을 생략할 수 있는 방법이 적용될 수 있으리라 생각된다.

참고문헌

- 1) 남석진, 노제형, 김병태. 유방암 진단에 있어서 양전자 방출 단층 촬영의 효용성. 대한암학회지 29:235, 1997
- 2) Adler LP, Crowe JP, Al-Kaisi NK, Sunshine JL. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with (F-18)2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (PET). Radiology 187:743, 1993
- 3) Nieweg OE, Kim EE, Wong WH, Broussard WF, et al. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. Cancer 71:3920, 1993
- 4) Perre CI, Rutter JE, Vos PAFM, de Hooge P. Technetium-99m-sestamibi uptake in axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. 1997;23: 142-144.

- 5) Tse NY, Hoe CK, Hawkins RA, Zimmer MJ, et al. The application of positron emission tomographic imaging with Fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg* 216:27, 1992
- 6) Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127:392, 1992
- 7) Davies GC, Millis RR, Hayward JL. Assessment of axillary lymph node status. *Ann Surg* 192:148, 1980
- 8) Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 152:765, 1981
- 9) Fisher ER, Swamidoss S, Lee CH, et al. Detection and significance of occult axillary node metastasis in patients with invasive breast cancer. *Cancer* 42:2025, 1978
- 10) Mathiesen O, Carl J, Bonderup O, et al. Axillary sampling and the risk of erroneous staging of breast cancer. *Acta Oncol* 29:29, 1990
- 11) Steele RJC, Forrest APM, Gibson T, et al. The efficacy of lower axillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: A controlled randomised trial. *Br J Surg* 72:368, 1985
- 12) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391, 1994
- 13) Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 276:1818, 1996
- 14) Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 222:394, 1995
- 15) Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 15:2345, 1997
- 16) Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Krag DN. Gamma probe guided sentinel node biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 41:251, 1997
- 17) Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2:335, 1993.
- 18) Noguchi M, Minami M, Earashi M, Taniya T, et al. Intraoperative assessment of axillary lymph node metastases in operable breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 40:179, 1996
- 19) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 349:1864, 1997
- 20) 양정현, 남석진, 이병봉. 유방암 수술 시 감시 림프절 생검의 의의. *대한외과학회지* 52:940, 1997