

# 구강암에서 파수꾼 림프절 검사

## Sentinel Lymph Node Biopsy in the Oral Cavity Cancer

### 백정환

성균관대학교 의과대학 이비인후과학교실

### Chung-Hwan Baek, M.D., Ph.D.

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

책임저자 주소: 135-230, 서울시 강남구 일원동 50번지

삼성서울병원 이비인후과

Tel: 02-3410-3577, Fax: 02-3410-6987

E-mail: chbaek@skku.edu

투고일자: 2009년 6월 1일, 심사일자: 2009년 7월 25일, 게재확정일자: 2009년 8월 10일

### Abstract

Elective neck dissection for the clinically node-negative neck is targeted to diagnose and eradicate the occult lymph node metastasis. However, this elective neck dissection gives unnecessary risk of complication and morbidity. Therefore, the extent of the elective neck dissection tends to be reduced to minimize the postoperative morbidity. The sentinel lymph node biopsy has been developed for this purpose. Sentinel lymph node is the first lymph node that gets lymphatic drainage from the tumor. Evaluation of this sentinel lymph node enables the prediction of the presence of occult lymph node metastasis. If the biopsy of the sentinel lymph node shows no metastasis, additional neck dissection can be avoided, which reduces the postoperative morbidity. There have been clinical studies on the sentinel lymph node biopsy for the head and neck squamous cell carcinoma, in which the diagnostic

accuracy has been reported to be 95-100%. We started sentinel lymph node biopsy for the clinically node-negative, early-staged oral cavity cancer in December 2002. From 2002 to 2004, we evaluated its diagnostic accuracy. The positive predictive value and the negative predictive value were 100% and 98.5%, respectively. We currently determine the elective neck dissection according to the result of the sentinel lymph node biopsy.

**Key Words:** Sentinel lymph node, Oral cavity cancer, Neck dissection, Occult metastasis

### 서론

구강에서 발생하는 악성 종양은 경부 림프절 전이 여부에 따라 예후에 큰 차이를 보인다. 실제로 경부 림프절 전이가 있는 경우는 생존율이 50% 정도 감소하므로 경부 전이가 진단시 발견된 경우에는 필수적으로 경부 전이에 대한 치료를 병행하여야 하며, 임상적으로 경부 전이가 없는 구강암의 경우에도 잠재 전이율이 20% 이상인 경우에 예방적인 경부 치료를 하는 것이 환자의 생존율을 향상시킬 수 있다.<sup>1</sup> "Clinically negative neck"이란 임상적으로, 영상의학적인 방법으로 경부림프절의 전이가 진단되지 않는 것을 의미하고 "occult nodal metastasis"란 임상적, 영상의학적인 검사상 경부림프절의 전이가 진단되지 않으나 조직검사상 전이가 발견되는 경우를 의미한다.

현재 경부 전이를 진단하는 방법으로는 촉진 및 영상의학적 방법인 초음파, CT, MRI, PET 등이 널리 이용되고 있으며 이중 초음파 검사가 84%로 가장 특이도가 높으며 최근에 많이 이용되고 있는 PET의 특이도는 82%이다.<sup>2,3</sup> 촉진과 CT를 병합하여 검사할 경우 91%의 진단률을 보고하고 있지만 이들 검사법은 모두 전이된 림프절의 크기에 의존한 방법으로 크기가 10 mm 이하의 경우는 정확히 진단

이 되지 않으며 더욱이 2 mm 정도의 미세전이(micrometastasis)는 진단이 불가능하다.

## 본 론

임상적으로 경부 림프절 전이가 없는 구강암의 예방적 경부 치료에 관하여서는 몇가지 의문을 제기할 수 있다.

1. 기존의 진단법 이외에 경부림프절 전이를 더 정확히 반영할 수 있는 비침습적 혹은 침습적 진단 방법은 없는가?
2. 현재 임상적으로 경부 림프절 전이가 없는 환자에서 경부의 치료 시기는 언제로 하는 것이 좋은가?
3. 잠재전이가 임상적으로 의미가 있는가?
4. 예방적 경부 치료를 한다면 어떤 방법이 바람직한가?
5. 가장 적절한 수술 범위는 무엇인가?

이에 관하여서는 현재까지 확립된 정설은 없는 상태로 경부 림프절 전이를 더 정확히 반영하기 위하여 예방적 경부 청소술을 진단 및 치료의 두 가지 목적으로 적용하고 있으며 예방적 경부 치료에 관한 견해는 크게 3가지로 분류되고 있다.

1. 경과 관찰(close observation with therapeutic neck dissection once regional metastasis become apparent)
2. 수술적 치료(elective neck dissection)
3. 방사선 치료(elective neck irradiation)

이러한 3가지의 방법 중 대상 환자에 맞는 방법을 선택하는데 있어서 고려되어야 할 점은 첫째 원발병소의 특성이다. 원발병소의 크기, 침습 두께, 양상, 부위에 따라 잠재 전이의 가능성이 다르기 때문이다. 둘째는 환자의 특성이다. 환자의 전신 상태가 치료과정 및 치료 후의 합병증 등을 견뎌 낼 수 있는 지와 치료 후 추적 관찰이 가능한지도 치료 시작 전에 고려해야 한다. 마지막으로 담당의료진의 충분한 경험에 따른 선호도도 하나의 요인이 될 수 있다.

일부에서는 임상적으로 경부 림프절 전이가 없는 경우 면밀한 추적 관찰을 통하여 지연성 경부 전이(delayed neck metastasis)가 발생한다 하더라도 조기 발견이 가능하므로 이때 치료를 시작한다고 해도 늦지 않다는 "wait-and-see"를 주장하였다.<sup>4</sup> 또한 Weiss 등도 잠재전 이율이 20% 미만인 T1이나 T2 병기의 구순암, 침습 깊이가 4 mm 이내인 구

강설암, 역시 침습 깊이가 1.5 mm 이내인 구강저암인 경우에는 역시 특별한 예방적 치료 없이 경과관찰이 가능하다고 하였다.

한편 Mendenhall 등<sup>5</sup>은 수술로 인한 합병증 및 수술 후 기능적 장애, 미용적인 면을 고려 할 때 예방적인 방사선 치료를 시행하는 것이 이러한 단점을 줄이면서도 경부 치료 실패율은 18%에서 1.9%로 낮출 수 있다고 보고하였다. 그러나 경부 방사선치료에 관하여서는 치료 기간이 길고 방사선 치료에 따른 후유증이 따르며 정확한 경부 전이 여부를 진단 할 수 없는 단점이 있어 환자 개개인의 특성, 원발병소의 치료 방법 등을 고려하여 예방적 경부 방사선 치료를 적용해야 한다.

어떠한 주장이든 임상적 경부전이가 있는 경우는 병의 진행 정도가 더 심하고 안 좋은 예후를 보이며 임상적으로 전이가 없다고 하더라도 잠재전이가 있는 경우는 이로 인하여 전신의 전이가 일어날 확률이 더 높아 질 수 있으므로 임상적으로 의미가 있어 예방적으로 치료를 하는 것이 좋다는 의견에는 일치한다.

### 1. 임상적으로 전이가 없는 경부에 대한 수술적 치료

#### 1) 선택적 경부청소술(Selective neck dissection)

구강 편평세포상피암의 경우 잠재 전이의 가능성이 12%에서 50%까지 다양하게 보고되고 있으며 이는 원발병소의 위치, 침습 정도에 따라 차이가 있다고 알려져 있다. 잠재 전이 유무에 따라 생존률에 차이가 있으므로 가능성이 높은 경우는 적절한 치료를 해 주는 것이 환자의 예후를 좋게 할 수 있다. 이러한 잠재전이는 기존의 비침습적인 검사만으로는 진단이 불가능하여 예방적 경부 청소술이 치료의 목적과 함께 정확한 경부의 병리적 진단(staging procedure)을 위하여 적용되고 있다.<sup>6</sup> 즉 예방적 경부 청소술의 목적은 잠재전이 여부를 정확히 진단함과 동시에 임상적으로 전이를 나타내기 전에 미세전이(microscopic metastasis)를 완전히 제거함으로써 종양 파급의 가능성도 줄이는데 있다. 하지만 잠재 전이가 없을 80%의 환자들에게는 이러한 수술은 외과적 처치에 따르는 후유증, 합병증, 사회적 손실을 고려한다면 진단과 치료 목적을 상회하는 과치료를 하게 되는 결과를 초래하게 된다. 이러한 점에서 경부 림프절에 대한 예방적 수술적 치료는 종양학적으로 안전한 범위 내에서 진단률을 높임과 동시에 후유증과 합병증을 최

소화하며 가능한 기능을 보전하여 삶의 질을 높이기 위한 최소 경부 림프절 절제술로 나아가고 있는 경향이다.

초기의 근치적 경부절제술에서 Suarez, Bocca 등에 의해 고안된 변형 근치 경부 절제술로 축소되었고 최근에는 선택적 경부 절제술을 시행함으로써 전이 가능성이 높은 림프절에 대한 집중화된 치료만을 시도하고 있다. 경부 림프절 전이는 순차적으로 일어나므로 처음으로 림프절 전이가 일어날 것이 예상되는 림프군을 제거하는 것만으로도 예방적 경부 치료는 충분하고 실제 여러 연구를 통하여 변형 근치 경부 절제술과 선택적 경부 절제술의 재발률 및 생존률 간에 차이가 없다고 보고되었다.<sup>7</sup> 실제로 Hosal 등에 따르면 247명의 구강암 환자를 대상으로 선택적 경부 청소술을 시행한 결과 임상적으로 경부 전이가 있었던 환자의 97% (피막침습이 없었던 경우), 임상적 경부 전이가 없었던 환자의 96%에서 병의 재발 없이 치료가 가능하였다고 보고하였다.<sup>8</sup>

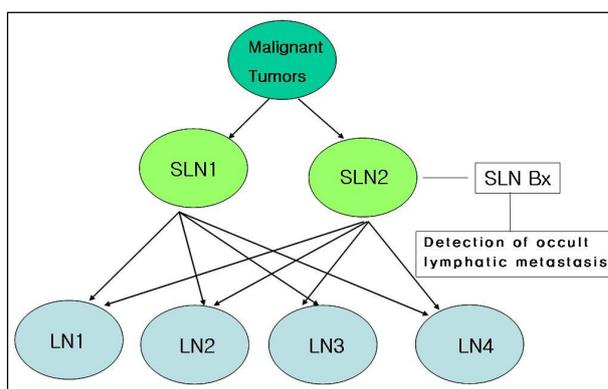
선택적 경부 청소술의 범위는 원발병소에 따라 차이가 있다. 구인두암, 후두암의 경우는 level II, III, IV를 제거하는 측경부청소술(lateral neck dissection)이 보편적으로 적용된다. 반면 구강암에서 잠재전이율의 가능성이 level I 58%, level II 51%, level III 26%, level IV 9%, level V 2%로 해부학적인 위치에 따라 차이가 있으므로 가장 가능성이 높은 level I, II, III만을 제거하는 상견갑살골근경부청소술(supraomohyoid neck dissection, SOND)이 예방적 경부 청소술로 널리 받아들여지고 있다. SOND의 적응증은 원발병소의 두께가 2 mm 이상인 경우, 원발병소의 완전한 제거 및 재건을 위하여 경부로의 접근이 필요한 경우, 초치료 후 환자의 추적관찰이 불가능한 경우(과도한 경부 비만) 등이다. Henick 등은 75명의 환자를 대상으로 시행한 결과 82%의 민감도와 91%의 음성예측률, 94%의 진단 정확도를 보고하였다. 한편 level IV의 포함 여부에 관하여서는 Byers 등<sup>9</sup>은 구강암에서 level II, III에는 전이가 없으나 level IV에 전이가 나타나는 건너뛰 전이(skip metastasis)의 가능성이 15%로 반드시 포함시켜야 한다는 주장이 있는 반면 Ferlito 등은 level I-III에 경부 전이가 있는 경우는 level IV에서도 전이의 가능성(15%)이 있으므로 치료가 필요하지만 임상적으로 경부 전이가 없는 경우 level IV에 전이가 있을 확률은 3% 미만으로 극히 적으므로 반드시 수술 범위에 포함시켜야 하는 것은 아니라는 주장이 있어 아직 이견이 있는 부분이다.<sup>10</sup>

결론적으로 현재까지는 대부분의 구강암환자에서 원발병소의 양상에 따라 잠재전이의 가능성이 20% 이상일 것으로 예상되는 경우 SOND를 시행함으로써 경부에 대한 병리적인 진단과 동시에 예방적인 치료를 하고 있으며 근치 경부 절제술에 비하여 범위가 좁기 때문에 부작용이 줄어들기는 하였으나 여전히 수술에 따르는 부작용의 가능성과 기능적, 미용적, 사회적 손실은 따르고 있다.

## 2) 파수꾼 림프절 검사(Sentinel lymph node biopsy)

경부 림프절에 대한 예방적 수술의 범위를 최소화한다는 개념의 연장선 상에서 대두된 것이 파수꾼 림프절 조직검사이다. 파수꾼 림프절이란 2002년 AJCC의 정의에 따라 원발 종양에서 첫 번째로 전이되는 림프절을 말한다(Fig. 1). 악성 종양으로부터의 림프절 전이는 항상 일정하며 순차적으로 이루어지고 예측 가능하다고 이미 여러 연구를 통하여 알려졌기 때문에, 만일 전이가 있다면 파수꾼 림프절로 가장 먼저 전이될 것이라는 가정에 근거를 두고 악성 종양 림프절 전이의 진단에 이용되고 있다. 즉 악성 종양에서 파수꾼 림프절을 정확히 찾아내어 조직 검사를 시행함으로써 림프절 전이 여부를 판명하고 경부 잠재 전이 여부에 대한 예측을 가능하게 한다. 즉, 파수꾼 림프절 조직검사상 전이가 없는 경우 추가적인 림프절 청소술을 시행하지 않고 경과관찰 함으로써 불필요한 수술로 인한 위험성을 감소시키고 경제적인 측면에서도 장점을 취하고 있다.

현재 유방암, 상피성 흑색종에서는 파수꾼 림프절 조직검사의 진단적 가치가 확립되어 임상적으로 적용되고 있다.<sup>11</sup> 두경부 영역에서의 파수꾼 림프절 조직검사는 아직



**Fig. 1.** Diagram presenting the concept of sentinel lymph node. Sentinel lymph node biopsy lead us to know whether metastases are present in the first echelon of draining lymph nodes.

보편화 되어 있지는 않은 실정으로 최근 임상 적용을 위한 시도가 이루어 지고 있다. 전 세계적으로 유럽(EORTC-Protocol 24021)의 "구강 및 구인두 편평세포암 에서의 파수꾼 림프절 조직 검사" (Sentinel node biopsy in the management of oral and oropharyngeal SCC)와 미국(ACOSOG Protocol Z0360)의 "임상적으로 경부 전이가 없는 T1, T2 구강 편평세포암 환자의 파수꾼 림프절 조직 검사 및 림프 지도화 시도" (A trial of lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for patients with T1 or T2 clinically N0 oral cavity SCC)를 중심으로 다기관 연구가 진행 중이다. 최근 발표되고 있는 연구 결과를 보면 검사 방법에는 약간씩 차이가 있지만 두경부 악성 종양에서 파수꾼 림프절 검사를 적용함으로써 좋은 결과를 보고하고 있다. 파수꾼 림프절 조직검사의 방법은 시행 기관마다 약간의 차이가 있지만 보통은 수술 전 방사성 추적자 (radioactive tracer)를 병변 주위 5 mm 떨어진 곳에 주사한 후 림프신티그래피(lymphoscintigraphy)를 시행하여 파수꾼 림프절의 위치를 확인한다. 이후에 수술장에서 원발병소를 우선 제거한 후 감마 프로브(gamma probe)를 이용하여 확인하여 수술 필드 배경의 10배 이상 높게 측정되는 부위에서 림프절 조직검사를 시행한다. 동결검사상에서 전이가 있는 경우는 경부청소술을 진행하고 전이가 없는 경우는 추가적인 경부 치료 없이 수술을 마친 후 이후에 최종병리검사 결과를 확인하여 필요한 경우 추가 치료를 추가할 수 있다. 파수꾼 림프절 검사의 적용은 원발부위에 방사성 추적자를 주사할 수 있는 부위만으로 제한되므로 두경부의 모든 영역에서 가능한 검사는 아니지만 구강암에서는 충분히 적용이 가능하다.<sup>12</sup>

Alex 등은 sulfur-colloid를 이용하여 71명의 두경부 악성 종양 환자를 대상으로 시행한 결과 95% 이상의 진단률과 0%의 위음성률을 보고하였고 Gary Ross등도 48명의 환자를 대상으로 blue dye와 radiocolloid를 병합 사용한 결과, 94%의 진단률을 보고하였다.<sup>13, 14</sup> 이러한 결과는 파수꾼 림프절 조직검사가 잠재 전이를 발견에 있어서 예방적 경부 청소술과 유사한 진단율을 나타내며 실제로 34%의 환자에서 병기를 올린다고(upstaging) 발표한 바 있다. 그 밖에도 2000년 이후의 두경부 영역의 편평세포암에서의 파수꾼 림프절 조직 검사에 관한 여러 연구 4에서 95-100%의 진단율과 낮은 위음성율을 보고함으로써 경부 림프절 전이의 진단에서 예방적 경부 청소술을 대신하여 유용한 정보를 제공해 줄 수 있는 가능성을 제시하고 있다 (Table 1).

한편 파수꾼 림프절 조직검사의 결과는 사용하는 약제에 따라 차이가 있는데 흔하게 사용되는 것이 blue dye와 방사성 추적자(radioactive tracer)로 blue dye만 사용하는 경우 진단률은 57~67%인 반면 방사성 추적자를 함께 혹은 단독으로 사용하는 경우 100%의 진단률을 보고하고 있다. 방사성 추적자로 사용되는 주사제의 선택에 있어서는 입자 크기가 너무 큰 경우는 림프 전이에 따라 흐름이 원활히 되지 않을 것이며 너무 작은 경우는 정체되는 시간이 너무 짧아 역시 발견에 어려움이 있고 진단의 정확도가 떨어지게 될 수 있음을 고려하여야 한다. Antimony sulfur colloid나 nano-colloid가 유용하다고 알려져 있으나 국내에서는 현재 허가되지 않고 있으며 본원에서 사용되고 있는 tin colloid는 입자 크기가 1에서 1,000 nm까지 다양하여 적합하지는 않으나 200 nm filter를 사용함으로써 그 단점을 극복

**Table 1.** Summary of the literature about the sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer (Stoeckli et al., 2005)

Author	N	SLN*	Positive SLN	Negative SLN	FN SLN	NPV (%)
Civantos, 2003	18	18	10	8	1	88
Werner, 2004	55	55	9	46	2	96
Kovacs, 2001	15	15	1	14	1	93
Mozzillo, 2001	41	39	4	35	1	97
Pastore, 2002	20	20	5	15	0	100
Pitman, 2002	20	19	2	17	0	100
Shoaib, 1999	40	36	16	20	1	95
Barzan, 2002	15	14	3	11	1	91
Stoeckli, 2002	19	19	6	13	0	100

Abbreviations : SLN, sentinel lymph node; FN SLN, number of patients with false-negative sentinel lymph node; NPV, negative predictive value of a negative SLN for the remainder of the neck

\*Number of patients with successful detection of an SLN

할 수 있다.

경부 림프절의 잠재 전이 여부 진단의 방법으로 파수꾼 림프절 조직검사를 시행하기 전에 몇 가지 고려해야 할 점들이 있다.

1. 건너뛰 전이(skip metastasis) 여부이다. 이는 위음성과 관련된 것으로 파수꾼 림프절은 그 정의에 따라 원발 종양으로부터 림프 전이를 받는 첫 번째 림프절로, 이는 해부학적으로 알려져 있는 림프 전이 순서(level I, II, III...)와는 다른 개념이다. 실제로 파수꾼 림프절과 해부학적인 순서에 따른 림프 전이는 40%에서 많게는 60%까지도 차이를 보인다고 보고되고 있다.<sup>9</sup> Eberbach 등은 두경부 영역의 피부암에서 75% 정도까지 림프 전이가, 예측되는 해부학적인 림프전이 순서와 다르게 다양한 림프절로 이루어지고 전이될 수 있음을 보고하였다. 즉 현재까지 밝혀진 바로는 해부학적인 림프 전이 순서와 다른 림프절에서 전이가 발견될 수는 있지만 파수꾼 림프절을 건너뛰는 전이는 없는 것으로 알려져 있다.

2. 림프계의 흐름이 막히게 되면 주변으로 또 다른 흐름이 생길 수 있어 실제 전이가 있는 림프절을 발견 못하여 위음성율이 있을 수 있지 않은가 하는 의문이다. 물론 임상적으로 경부 전이가 있는 경우는 이러한 우려가 사실이지만 미세 전이가 있는 경우 미세 전이에 의한 림프계 흐름의 차단 및 새로운 변칙적 흐름의 생성은 드문 것으로 알려져 있다. 한편, 이러한 이유로 임상적으로 경부 전이가 의심되는 환자는 파수꾼 림프절 조직검사의 대상자가 될 수 없는 것이다.

3. 검사상 의심되는 파수꾼은 가장 높은 한 개의 림프절만을 검사 하는 것은 위음성의 가능성이 높으므로 상대적으로 비교하여 방사성이 높게 측정되는 몇 개를 함께 검사 하는 것이 필요하다고 여러 문헌에서 보고하고 있다. 또한 림프절의 전이 여부는 파수꾼 림프절의 크기와는 무관한 것으로 밝혀져 있다. 이상에서 파수꾼 림프절 조직검사가 예방적 경부청소술에 비하여 정확도가 떨어질 가능성은 거의 없는 것으로 판단된다.<sup>15</sup>

4. 수술 중 시행하는 동결절편 검사로 미세 전이에 대한 정확한 진단이 가능한가에 관한 의문이다. 현재 동결절편 검사의 정확도에 관하여 보고된 논문은 거의 없으나 Tschopp 등에 의하면 31명의 환자를 대상으로 82개의 파수꾼 림프절과 경부 림프청소술을 시행하여 얻은 1,295개의 림프절을 대상으로 조사한 결과 동결절편 검사에서 93

%의 sensitivity, 94%의 negative predictive value를 나타내었다고 보고하였다.<sup>16</sup> 한편 Koch 등은 파수꾼 림프절 조직검사가 'wait-and-see'와 경부청소술의 중간 단계로 적절한 좋은 검사임에는 분명하지만 몇 가지 제한이 있음을 제시하였다.<sup>17</sup> 첫째는 원발병소 주변으로의 방사성 추적자의 주사가 불가능한 경우가 있을 수 있으므로 모든 두경부암 환자가 파수꾼 림프절 검사의 대상이 될 수 없다는 점이다. 둘째는 원발 병소와 파수꾼 림프절의 위치가 너무 가까운 경우는 림프신티그래피에서 정확한 진단이 불가능 할 수 있으며 마지막으로 피내 주사(intradermal injection)에 비하여 점막내 주사(intramucosal injection)는 상대적으로 어려움이 따를 수 있다는 점이다.

Stoeckli 등은<sup>18</sup> 20개의 두경부 암센터에서 시행한 파수꾼 림프절 결과를 종합하여 보고하였는데, 임상적 경부 전이가 없는 379명의 환자를 대상으로 시행하였을 때, 97%인 366명에서 파수꾼 림프절이 발견되었고 이 중 29%인 103명에 종양의 전이가 관찰되어 잠재 전이가 있는 것으로 확인되었다. 파수꾼 림프절 검사상 음성인 환자 중 4%인 11명에서 파수꾼 림프절 이외의 부위에서 경부 전이가 발견되어 위음성으로 나타났으며 음성예측률은 96%로 확인되었다. 결과적으로 조기 구강암과 구인두암에 대한 파수꾼 림프절 검사는 높은 정확도와 신뢰도를 보였다.

현재 파수꾼 림프절에 관하여 세계적으로 다양한 연구가 진행되고 있으며 좋은 결과를 보고하고 있다. 아직은 두경부 영역에 있어서는 과도기적인 단계이기 때문에 여러 연구기관의 결과를 고찰하여 현실적으로 가능한 방법을 채택하여 다양한 임상 적용을 통한 두경부 악성 종양에서 파수꾼 림프절 조직검사의 자료를 확보함과 동시에 초기에 이 방법의 장점을 환자들이 선택할 수 있도록 하는 것이 보다 만족할 만한 치료 결과와 삶의 질을 보장할 수 있는 치료 방침이 될 것이다.

## 2. 삼성서울병원에서 구강암의 파수꾼 림프절 검사 경험

본원에서는 2002년 12월부터 임상적으로 경부 전이가 없는 조기 구강암 환자를 대상으로 파수꾼 림프절 검사를 시행하였다. 검사 시행 초기에는 예비 연구를 통해 검사의 프로토콜 및 진단 정확도를 검증하였고, 이를 통해 신뢰할 만한 수준의 정확도를 확보하였으며 현재는 파수꾼 림프절 검사를 조기 구강암 환자에서 시행하고 있다. 본원에서

파수꾼 림프절 검사를 시행하는 방법은 다음과 같다.

1) 수술 시행 전날 핵의학과에서 technetium 99m (<sup>99m</sup>Tc)과 tin colloid (Amerscan™ Hepatate II™ agent, Nycomed Amersham Health Inc., London, U.K.)을 결합시킨 방사성 추적자(radioactive tracer)를 종양 주위에 주사한다. Tin colloid의 경우 입자 크기를 200 nm 이하로

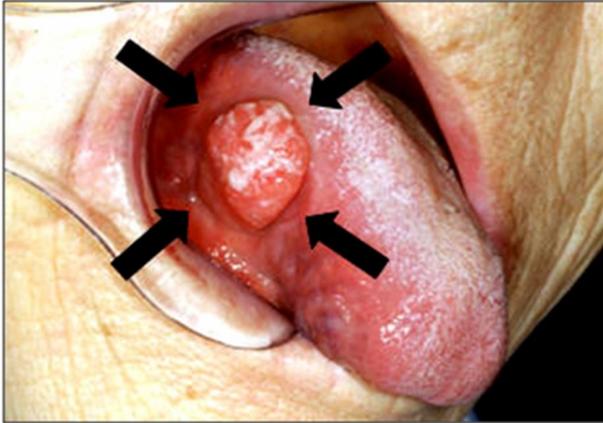


Fig. 2. The peritumoral injection of the radioactive tracer.

작게 하기 위해 필터를 통해 걸러서 사용하며, 주사량은 0.6 mL로써 5~6 mCi의 방사량을 포함하고 있다. 시술자는 종양을 축진하여 종양 주위에 네 방향으로 점막하 주사를 시행한다(Fig. 2).

2) 주사 후 한 시간 동안 5분 내지 10분 간격으로 역동적 림프신티그래피(dynamic lymphoscintigraphy)를 시행하고 이 후부터 다음 날 수술 시행 2시간 전까지 3시간 내지 6시간 간격으로 정적 림프신티그래피를 시행한다(Fig. 3). 대부분의 파수꾼 림프절이 주사 한 시간 이내에 림프신티그래피에서 검출되지만, 4시간 후 지연 영상에서 종양의 전이가 있는 파수꾼 림프절이 진단된 예가 있어서 현재는 최소 18시간에서 24시간까지 림프신티그래피를 시행하는 프로토콜을 유지하고 있다 (Fig. 4).

3) 수술 시행 중에는 림프신티그래피 결과를 참고하면서 감마 탐침자(gamma probe, Navigator GPS, Tyco Health

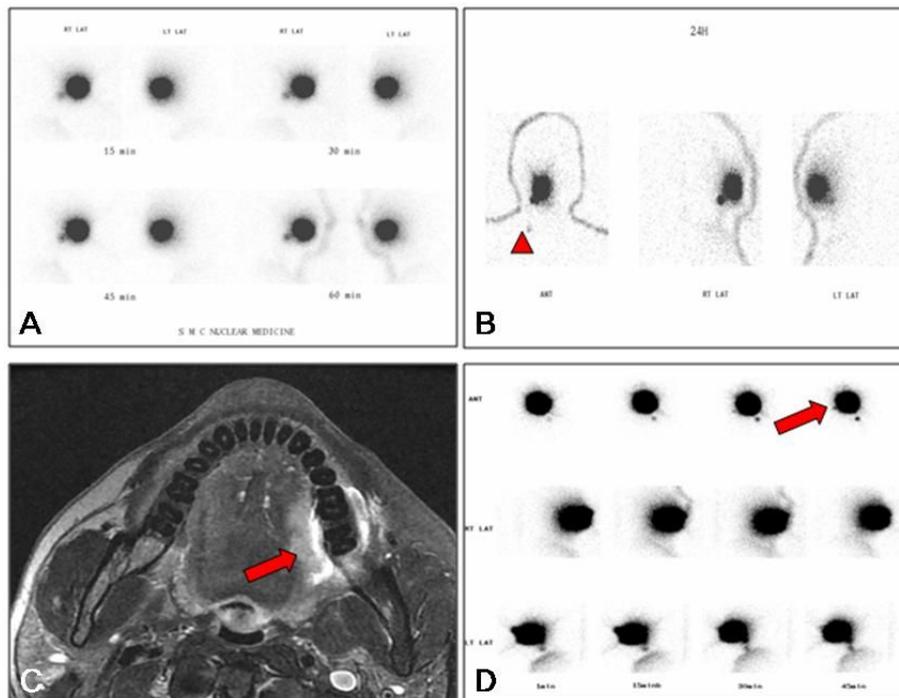


Fig. 3. Lymphoscintigraphy of a 56 year-old male patient with tongue cancer (pT1N1M0). (A) Early dynamic imaging presented sentinel lymph node at right level II immediately after the injection of radioactive tracer. Sentinel lymph node was visualized as late as 4 hours after the injection (arrowhead). C-D. A 72 year-old male patient with tongue cancer (pT2N0M0). (C) Preoperative MRI showed well-enhancing lesion at the left tongue. (D) At early dynamic lymphoscintigraphy revealed sentinel lymph nodes at right level II as well as left level II and III.

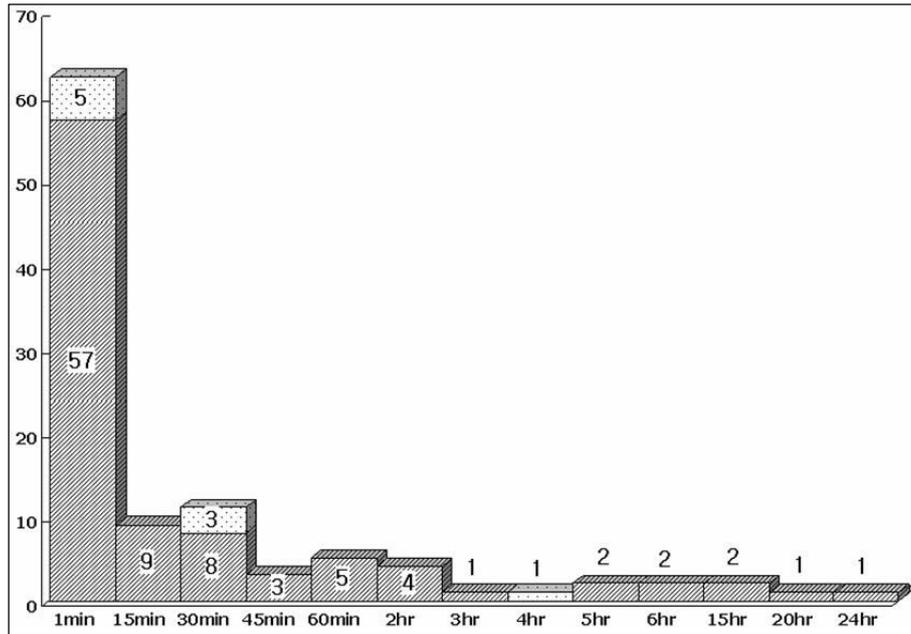


Fig. 4. Distribution of sentinel lymph nodes according to the time in lymphoscintigraphy.

Care, Mansfield, MA) (Fig. 5)를 이용하여 환자의 피부 표면에서 파수꾼 림프절을 찾아서 표시해 둔다.

4) 원발 부위에 주사한 방사성 원소로 인해 경부 림프절에서 방사능 확인이 어려울 수 있으므로 원발암에 대한 수술을 먼저 시행하여 제거한 다음 경부 수술을 시행한다. 피관을 거상한 다음 감마 탐침자를 이용하여 다시 방사능을 떠는 림프절을 찾는데, 주변 배경의 방사능 수치에 비해 세 배 이상 높게 나타날 경우 파수꾼 림프절로 간주하고, 의심되는 림프절을 절제한 다음, 체외에서 다시 한번 방사능 수치를 조사하여 확인하였다. 요약하면 다음 세 가지 조건을 만족하는 경우 파수꾼 림프절로 진단할 수 있다.

- (1) 피관을 거상한 다음 체내에서 높은 방사능을 보일 것
- (2) 림프절을 절제한 다음 체외에서도 높은 방사능을 유지할 것
- (3) 해당 림프절을 제거한 다음 체내 수술 필드의 방사능이 감소할 것

5) 파수꾼 림프절은 장축에 대해 같은 크기로 삼등분한 다음 각 블록에서 하나의 절편에 대해 hematoxylin-eosin 염색을 시행하여 동결절편검사를 시행한다(Fig. 6). 동결절편검사서 종양 세포가 나오지 않은 경우, 다시 해동하여

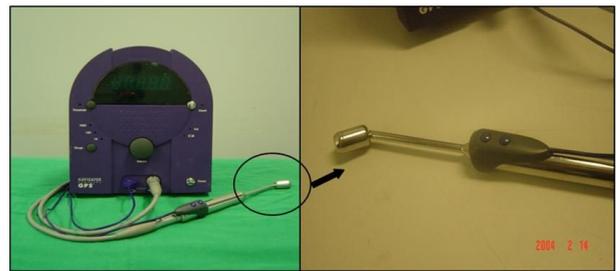


Fig. 5. The handheld gamma probe (Navigator GPS, Tyco Health Care, USA).

파라핀에 포매하고, 각 블록에서 250  $\mu$ m 크기로 6개씩의 절편을 추가로 제작하여 검사한다. 여기에서도 종양의 전이가 관찰되지 않은 경우 cytokeratin (AE1/AE3)에 대한 면역화학염색을 시행하여 최종적으로 확인한다.

6) 파수꾼 림프절 시행 초기(validation of accuracy)에는 파수꾼 림프절 검사 결과에 상관없이 기존에 시행하던 선택적 경부청소술을 같이 시행하여 림프절에 대한 잠복전이 여부를 병리검사로 확인하였다. 파수꾼 림프절 검사의 프로토콜과 진단의 정확성을 확보한 현재에는 파수꾼 림프절 검사의 결과에 따라 경부 수술을 종결하기도 하고, 선택적 경부청소술을 같이 시행하기도 한다(clinical trial).

3. 파수꾼 림프절 검사의 정확도 분석 (Validation of sentinel lymph node biopsy): Phase II study

2002년 12월부터 2007년 12월까지 임상적으로 경부전이 없는 33명의 구강암 환자를 대상으로 본 기관의 파수꾼 림프절 검사의 정확도에 대한 검증을 시행하였다. 환자군은 남자 22명, 여자 11명으로 원발 부위는 설암 32명, 협부점막암 1명, 평균 연령은 52.9세였다. 원발암의 임상적 T 병기(clinical T stage)는 T1이 21명(69.7%), T2가 12명(30.3%) 이었고 임상적 N 병기(clinical N stage)는 모두 N0였다.

연구 결과 수술 전 시행한 림프 신티그래피에서 파수꾼 림프절의 위치는 33명 중 32명(96.9%)에서 확인되었고 수술 중 감마 탐침자에서는 33명(100%) 모두에서 확인 가능하였다. 평균 파수꾼 림프절의 개수는 2.4개였고 동측 level II에서 나타나 경우가 75.7%로 가장 높았고, 동측 level III에서 51.5%, 동측 level I에서 36.4% 발견되었다. 반대측 level I, level II에서도 각각 11.1%, 3.0%에서 파수꾼 림프절이 발견되었다. 파수꾼 림프절 동결절편 검사 결과 악성 전이암으로 진단된 경우는 7명(10림프절)이었으며, 모두 최종 조직 검사에서 전이암이 증명되었다. 동결절편 검사에서 음성이었다가 최종 병리결과 양성으로 바뀐 경우는 1명으로 파수꾼 림프절의 동결절편 검사의 양성 예측도는 100%, 음성 예측도는 98.5%이었다(Table 2).

4. 선택적 경부절제술의 임상 적용 (clinical trial of sentinel lymph node biopsy without routine elective neck dissection): Phase III study

위의 phase II study에서 파수꾼 림프절 검사의 음성예측도가 98.5%, 양성예측도가 100%로 만족스러운 결과를 얻었다. 이를 바탕으로 2004년부터는 phase III study를 시작하였으며, 임상적으로 경부전이 없는 초기 구강암 환자를 대상으로 파수꾼 림프절 검사에서 전이가 없는 경우는 선택적 경부 절제술(elective neck dissection group, END)을 시행하지 않고, 파수꾼 림프절 검사에서 전이가 발견된 경우만 END를 시행하도록 하였다. 현재까지 총 39명의 환자가 포함되었다. 39명의 환자 중 잠복 전이 림프절이 발견된 환자는 총 8명(20.5%)로 이중 6명이 SOND를 2명이 MRND type III를 시행받았다. SOND를 시행받은 6명 중 3명의 경우 최종 병리검사 결과 pN1으로 나머지 3명의 경우 pN2b

Table 2. Accuracy of the sentinel lymph node biopsy

	Value
SLN detection rate	N=33 pts
Lymphoscintigraphy	32/33 (96.9%)
Gamma probe	33/33 (100%)
Accuracy of Frozen biopsy	N=78 SLNs
True positive	10
True negative	67
False positive	0
False negative	1
Sensitivity	10/11 (90.9%)
Specificity	67/67 (100%)
Positive predictive value	10/10 (100%)
Negative predictive value	67/68 (98.5%)

Abbreviation : SLN, sentinel lymph node

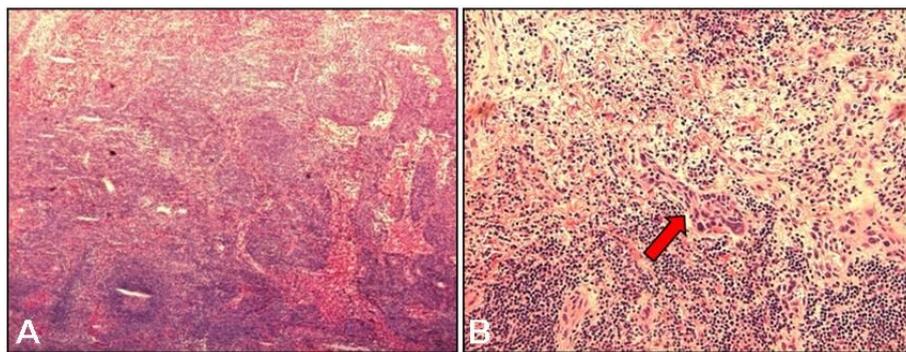


Fig. 6. Pathology of a sentinel lymph node. (A) In frozen biopsy, no tumor cell was found. Magnification X40. (B) But, in permanent biopsy, small tumor cell nest was detected (arrow). Magnification X400.

로 진단되었다. MRND를 시행받은 2명 중 1명은 최종 병리 검사에서 pN1으로 1명은 pN2b로 진단되었다.

한편 임상적으로 경부전이 없는 조기 구강암 환자 중 선택적 경부청소술을 시행한 군(elective neck dissection group, END 군)과 앞서 언급한 파수꾼 림프절 예비 연구에 포함된 환자군(elective neck dissection+sentinel lymph node biopsy group, END+SLNBx 군), 그리고 현재 파수꾼 림프절 검사의 대상이 되는 군(SLNBx 군) 간에 치료 성적을 비교하여 보면 END 군에서 잠재 전이율은 25.0%, END+SLNBx 군에서 잠재 전이율은 21.2%였으며 SLNBx 군에서는 현재까지 20.5%의 잠재 전이율을 보이고 있다. 경부에서 치료 실패를 보면, END 군은 15.0% (1 locoregional, 2 regional), END+SLNBx 군은 9.1% (2 locoregional, 1 regional), SLNBx 군은 12.8% (1 locoregional, 4 regional)이었다.

## 결 론

파수꾼 림프절 검사는 임상적 경부전이 없는 구강암 환자에서 미세 잠복전이를 발견하는데 있어서 믿을만한 검사이며, 불필요한 선택적 경부절제술로 인한 morbidity를 줄일 수 있는 방법이다. 본 저자들의 경우, 예비연구를 통하여 파수꾼 림프절 검사의 protocol을 확립하였으며, 예비연구를 통하여 음성예측도 98.5%, 양성예측도가 100%의 만족스러운 결과를 얻었다. 현재 임상적 경부전이 없는 조기 구강암의 경우 모든 환자에게 파수꾼 림프절 검사를 적용하고 있으며, 이 결과에 따라 경부절제술의 시행 여부와 절제술의 범위를 결정하고 있다. 또한, 추후 장기적인 추적관찰을 통해 예후에 대한 분석을 시행할 예정이다.

## References

- Hart RD, Nasser JG, Trites JR, Taylor SM, Bullock M, Barnes D. Sentinel lymph node biopsy in N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:34-8.
- Jalisi S. Management of the clinically negative neck in early squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am* 2005;38:37-46, viii.
- Hyde NC, Prvulovich E, Newman L, Waddington WA, Visvikis D, Ell P. A new approach to pre-treatment assessment of the N0 neck in oral squamous cell carcinoma: the role of sentinel node biopsy and positron emission tomography. *Oral Oncol* 2003;39:350-60.
- Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A, Dalchow C, Behr T, Moll R, et al. The sentinel node concept in head and neck cancer: solution for the controversies in the N0 neck? *Head Neck* 2004;26:603-11.
- Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ. Elective neck irradiation in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck Surg* 1980;3:15-20.
- Buckley JG, Feber T. Surgical treatment of cervical node metastases from squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: evaluation of the evidence for modifications of neck dissection. *Head Neck* 2001;23:907-15.
- Pitman KT, Johnson JT, Myers EN. Effectiveness of selective neck dissection for management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:917-22.
- Hosal AS, Carrau RL, Johnson JT, Myers EN. Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck. *Laryngoscope* 2000;110:2037-40.
- Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997;19:14-9.
- Ferlito A, Mannara GM, Rinaldo A, Politi M, Robiony M, Costa F. Is extended selective supraomohyoid neck dissection indicated for treatment of oral cancer with clinically negative neck? *Acta Otolaryngol* 2000;120:792-5.
- Goyal A, Mansel RE. Current status of sentinel lymph node biopsy in solid malignancies. *World J Surg Oncol* 2004;2:9.
- Mamelle G. Selective neck dissection and sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinomas. *Recent Results Cancer Res* 2000;157:193-200.

13. Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, Wenig B, Pyle PB. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2000;110:198-203.
14. Alex JC. The application of sentinel node radiolocalization to solid tumors of the head and neck: a 10-year experience. *Laryngoscope* 2004;114:2-19.
15. Minamikawa T, Umeda M, Komori T. Reliability of sentinel lymph node biopsy with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:532-8; discussion 9-41.
16. Tschopp L, Nuyens M, Stauffer E, Krause T, Zbaren P. The value of frozen section analysis of the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:99-102.
17. Koch WM, Choti MA, Civelek AC, Eisele DW, Saunders JR. Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:455-9.
18. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, Steinert HC, MacDonald DG, Wittekind C, Soutar DS. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:919-24.
19. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Cho DY, Chung MK, Min JY, Ko YH, Kim BT. Sentinel lymph node radiolocalization with <sup>99m</sup>Tc filtered tin colloid in clinically node-negative squamous cell carcinomas of the oral cavity. *J Korean Med Sci* 2006;21:865-70.