

ORIGINAL ARTICLE

감시림프절 생검에서 생체염료로써 Isosulfan Blue
와 Methylene Blue의 유용성 비교

이상훈 · 김지아 · 유기은 · 최영진 · 김정환 · 남석진 · 양정현
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실

Methylene Blue for Localization of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer
: A Comparison with Isosulfan Blue

Sanghoon Lee, Ji-Ah Kim, Ki-En Yu, Young-Jin Choi, Jung-Han Kim, Seok-Jin Nam, Jung-Hyun Yang

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Isosulfan blue dye has been widely used for localizing sentinel lymph nodes (SLNs) in breast cancer patients. The use of methylene blue has recently been applied for localizing SLNs. We compared the use of each dye to investigate the effectiveness of methylene blue for the localization of SLNs.

Methods: From January to December of 2005, 326 patients underwent surgery for breast cancer at Samsung Medical Center. In 86 patients, only a blue dye was used for SLN localization. Isosulfan blue and methylene blue were randomly given. Each dye (5 mL) was given by subareolar or peritumoral injection. The injection site was gently massaged with a warm gauze for 5 min. A frozen biopsy was performed for all SLNs, and an axillary dissection was done for positive frozen biopsy cases or cases in which axillary metastasis was clinically suspected.

Results: Fifty-eight cases (61.1%) had been treated with isosulfan blue and 37 cases (38.9%) had been treated with

methylene blue. Blue nodes were found in 96.6% of samples in the isosulfan blue group and 86.5% of samples in the methylene blue group. The mean number of SLNs was 2.10 in the isosulfan blue group and 2.27 in the methylene blue group ($p>0.05$). The frozen biopsy was positive for malignant cells in 16 of 56 cases in the isosulfan blue group and 4 of 32 cases in the methylene blue group. Axillary lymph node dissection was performed in 23 cases in the isosulfan blue group and 19 cases in the methylene blue group.

Conclusion: There are no significant differences in the success rate, the mean number of SLNs found and the false negative rate between the use of isosulfan blue and methylene blue for localization of SLNs in breast cancer patients. (*J Breast Cancer 2007;10:153-6*)

Key Words : Methylene blue, Isosulfan blue, Breast cancer, Sentinel lymph node biopsy

중심단어 : 메틸렌블루, 아이소설파블루, 유방암, 감시림프절생검

서 론

감시림프절생검은 수술 전 검사상 액와림프절 전이가 의심되지

책임저자 : 양정현

135-230 서울시 강남구 일원동 50, 성균관대학교 의과대학
삼성서울병원 외과

Tel: 02-3410-3463, Fax: 02-3410-3019

E-mail : jhyang@smc.samsung.co.kr

접수일 : 2007년 1월 25일 게재승인일 : 2007년 3월 28일

*본 논문은 내용은 2005년 대한외과학회 추계학술대회에서 포스터 전시되었음.

않는 유방암 환자들에 있어서 수술적 치료의 표준으로 인정되고 있다. 환자의 수술 후 불편감 및 합병증을 줄이고, 재원기간 및 비용을 절감하는 동시에 정확한 병기결정을 할 수 있는 장점들로 인해 감시림프절생검의 사용은 점차 확대되고 있다. 감시림프절을 검출해내기 위한 방법으로는 염료를 이용하는 방법과 방사선동위원소를 이용하는 방법이 있다. 그 동안 전통적으로 이용되어왔던 생체염료는 isosulfan blue가 대표적이다. Isosulfan blue는 초기 동물실험을 통해 림프계를 선택적으로 염색하는 능력이 발견되었고, 이후 감시림프절생검에 널리 사용되기 시작했다.(1, 2)

그러나 isosulfan blue를 사용하는 환자들에서 과민반응 등의 부작용이 나타나고, (3) 또한 그 공급이 부족하게 되면서 새로운 염료를 찾는 노력들이 시작되었다. Methylene blue는 이미 악성 흑색종 등의 감시림프절생검에 사용되어왔던 염료로써, isosulfan blue에 비해 안정된 공급, 낮은 가격, 낮은 부작용 발생률 등의 장점을 갖고 있다. (4) 본 연구에서 저자들은 한국 유방암 환자의 감시림프절생검에서 감시림프절을 발견하기 위한 생체염료로써 methylene blue의 효용을 isosulfan blue와 비교하였다.

방 법

1. 대상

2005년 1월 1일부터 12월 31일까지 삼성서울병원 외과에서 유방암으로 수술을 시행받고 감시림프절생검을 시행한 326명의 환자들 중 생체염료만을 사용하여 감시림프절을 검출한 95명의 환자를 대상으로 선정하고 각 환자의 진료 및 수술기록과 검사결과에 대한 후향적 연구를 시행하였다. 모든 환자들은 수술 전 조직검사에서 악성임을 확인했으며, 유방촬영, 유방초음파, 단순흉부촬영, 간초음파 등의 검사를 통해 림프절전이 및 원격전이에 대한 검사를 하였다.

2. 감시림프절 생검

수술실에서 환자를 전신마취한 후 유륜주위 또는 종괴주위에 염료 5 mL를 주사하고 5분간 주사부위를 부드럽게 마사지하였다. 각 환자에게 isosulfan blue 또는 methylene blue를 주사하였으며, 염료는 무작위로 선택하였다. 환자의 액와부위에 절개를 가하고(유방전절제술 예정인 환자는 액와부위의 절개를 연장하여 유방전절제술을 시행) 주변의 지방층을 조심스럽게 박리하여 파란색으로 염색된 림프관과 림프절을 찾았다. 염료에 의해 착색이 된 림프절을 감시림프절이라고 하였고, 각 림프절은 동결절편으로 제작되어 조직검사를 시행하였다. 감시림프절의 동결절편 조직검사에서 악성세포가 발견된 경우에는 즉시 액와림프절 광청술을 시행하였다. 또한 동결절편 조직검사상 전이가 발견되지 않은 림프절에서 수술 후 영구절편에 대한 조직검사상 전이가 발견되었을 경우에도 액와림프절 광청술을 시행하였다.

3. 통계처리

수집된 자료의 통계분석은 SPSS 13.0 for Windows를 이용하였으며, t-test와 Pearson Chi-square test를 이용하여 두 군 간의 차이를 비교하였다.

결 과

95명의 환자 중 58명(61.1%)에서 isosulfan blue를 사용하였고, 37명(38.9%)에서 methylene blue를 사용하였다. Isosulfan blue군과 methylene blue군에 포함된 환자의 평균 연령은 각각 47.6세와 51.6세였으며, 평균체중은 58.6 kg, 59.1 kg이었다. 평균신장은 각각 156.1 cm, 156.2 cm 이었고, body mass index (BMI)는 24.0과 24.3으로써, 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 또한 두 군에서 유방암의 병기에도 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

액와부에서 염료에 의해 파랗게 염색된 림프절이 발견된 경우는 isosulfan blue군이 58명 중 56명(96.6%)이었고, methylene blue군은 37명 중 32명(86.5%)이었다($p=0.067$). 한 환자에게서 발견된 감시림프절의 평균 개수는 isosulfan blue군이 2.10개, methylene blue군은 2.27개로 유의한 차이가 없었다($p=0.570$). 발견된 감시림프절이 동결절편 조직검사상 전이성 림프절로 판정된 경우는 isosulfan blue군이 56명 중 16명(28.6%)이었고, methylene blue군이 32명 중 4명(12.5%)이었다($p=0.111$). 액와림프절 광청술을 시행한 경우는 isosulfan blue군은 23명, methylene blue군은 19명이었다(Table 2).

Table 1. Clinicopathologic features

	Isosulfan blue (N=58)	Methylene blue (N=37)	p-value
Clinical features			
Mean age (yr)	47.6	51.6	0.090
Mean BW (kg)	58.6	59.1	0.745
Mean Ht (cm)	156.1	156.2	0.885
BMI	24	24.3	0.734
Pathologic features			
Tis	5	2	0.743
T1a	7	2	
T1b	9	8	
T1c	21	15	
T2	16	10	
T3	0	0	
N0	41	29	0.802
N1	14	6	
N2	2	1	
N3	1	1	
Stage 0	5	2	0.962
Stage I	31	22	
Stage IIA	10	7	
Stage IIB	9	4	
Stage IIIA	2	1	
Stage IIIB	1	1	
Single lesion	50	32	1.000
Multiple lesions	8	5	

BW=body weight; Ht=height; BMI=body mass index.

Table 2. Results of sentinel lymph node biopsy

	Isosulfan blue	Methylene blue	p-value
Mean no. detected	2.1	2.27	0.570
Detection rate (%)	56/58 (96.6)	32/37 (86.5)	0.067
Positive frozen biopsy (%)	16/56 (28.6)	4/32 (12.5)	0.111
Positive permanent pathology (%)	17/58 (29.3)	8/37 (21.6)	0.407
Axillary dissection (%)	23/58 (39.7)	19/37 (51.4)	0.295

각 염료를 사용한 경우에 나타난 합병증은 Table 3과 같았다. 아나필락시스 등의 심각한 합병증이 발생한 예는 없었다.

고찰

Methylene blue는 methylthionine hydrochloride로써 용액 상태일 때 짙은 청색을 띠는 성분이다. 이는 의료계에서 흔히 사용되는 염료이며, 내시경으로 Barret's esophagus를 진단할 때, 또는 각종 색질의 주행을 확인할 때 등에 이용된다. Methemoglobinemia 등의 질환에 대한 치료에도 사용되며, 최근에는 출혈 성속에 빠진 환자에서 치료효과가 밝혀지기도 했다.(5, 6)

유방암의 감시림프절 생검에 methylene blue가 이용된 결과를 처음으로 발표한 논문들에서 성공률은 약 90%로써 isosulfan blue와 유사한 성적이 보고되었다.(7) 그 동안 발표된 논문들에서는 methylene blue를 염료로 이용하여 감시림프절을 발견하는 성공률을 65%에서 94%로 다양하게 보고하고 있다.(1, 2, 8, 9) Blessing 등(10)은 isosulfan blue를 이용하여 감시림프절 생검을 시행한 87명의 환자와 methylene blue를 이용하여 감시림프절 생검을 시행한 112명의 환자를 대상으로 연구를 하였고, 파란색으로 염색된 액와부 감시림프절을 발견하는 성공률이 두 군에서 유의한 차이가 없다는 결론을 발표하였다. 본 연구에서 액와부 감시림프절을 발견하는 성공률은 isosulfan blue가 96.6%, methylene blue가 86.5%로써 전체적으로 92.6% (88/95)였고, 두 군의 성공률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

유방암의 감시림프절 생검에 있어서 isosulfan blue를 사용하였을 때 나타나는 합병증은 때로는 치명적일 수도 있는 과민반응이 있다. 감시림프절 생검에 사용된 isosulfan blue dye에 대한 아나필락시스반응에 대해 문헌에서는 1%에서 3%까지 보고되고 있다.(11, 12) Cox 등(13)은 1,700명 이상의 환자들을 대상으로 시행한 연구에서 전체의 1%가 isosulfan blue에 대해 과민반응을 보였다고 보고했다. 과민반응은 대부분 주사부위와 액와부의 두드러기였으며, diphenhydramine의 투여로 조절되었다. 3명의 환자에서 주사 약 30분 후에 저혈압을 동반한 과민반응을 보였으며, 이 환자들은 모두 epinephrine을 포함한 치료를 받았다.

Table 3. Complications of sentinel lymph node biopsy

	Isosulfan blue (N=58)	Methylene blue (N=37)
Seroma formation	18	3
Skin change	4	1
Hematoma	2	2
Anaphylaxis	0	0

이에 반해 methylene blue dye를 이용한 감시림프절 생검 시에 발생한 아나필락시스반응은 아직까지 보고된 바가 없다. Simmons 등(7)은 112명의 환자를 대상으로 1% methylene blue dye 5 mL를 중앙주변에 주사하는 방법으로 감시림프절 생검을 시행하였고, 이 중 과민반응을 보인 환자는 한 명도 없었다. 본 연구에서 대상이 된 74명의 환자에서 과민반응을 보인 환자는 두 군에 모두 없었다.

Methylene blue와 관련된 합병증으로는 피부 이상반응을 들 수 있다. Stradling 등(14)은 24명의 유방암 환자를 대상으로 감시림프절 생검에서 methylene blue를 피하주사하여 시행한 연구에서 5명(21%)에서 피부 이상반응이 관찰되었다고 보고하였다. 유방의 실질에 주사하는 방법을 사용하였을 때 피부 이상반응이 더 드물게 나타나는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 methylene blue를 사용한 18명의 환자 중 1명에서 피부과사가 관찰되었다.

결론

유방암 환자의 감시림프절 생검에서 methylene blue를 이용하는 것은 isosulfan blue를 이용하는 것과 비교하여 감시림프절을 발견하는 성공률과 합병증에 있어서 동등한 효용을 보이며, 따라서 isosulfan blue를 대체할 염료로서 가치가 있다.

참고문헌

- Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-50.
- O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998; 186:423-7.
- Chadwick BL, Hunter ML, Evans MT, Hunter B. Allergic reaction to the food dye patent blue. *Br Dent J* 1990;168:386-7.
- Link EM, Costa DC, Lane D, Blower PJ, Spittle MF. Radioiodinated methylene blue for diagnosing early melanoma metastases. *Lancet*

- 1996;348:753.
5. Evora PR, Roselino CH, Schiaveto PM. Methylene blue in anaphylactic shock. *Ann Emerg Med* 1997;30:240.
 6. Preiser JC, Lejeune P, Roman A, Carlier E, De Backer D, Leeman M, et al. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:259-64.
 7. Simmons RM, Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2001;7:181-3.
 8. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;189:183-94.
 9. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8.
 10. Blessing WD, Stoller AJ, Teng SC, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *Am J Surg* 2002;184:341-5.
 11. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy--a common event. *Surgery* 2001;130:439-42.
 12. Lyew MA, Gamblin TC, Ayoub M. Systemic anaphylaxis associated with intramammary isosulfan blue injection used for sentinel node detection under general anesthesia. *Anesthesiology* 2000;93:1145-6.
 13. Cox CE, Salud CJ, Harrinton MA. The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Surg Clin North Am* 2000;80:1759-77.
 14. Stradling B, Aranha G, Gabram S. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *Am J Surg* 2002;184:350-2.