

## ORIGINAL ARTICLE

침윤성 유방암에서 Methylene Blue Dye를 이용한  
감시림프절 생검술의 경험송희문 · 임양수 · 정민희<sup>1</sup> · 백선미<sup>2</sup> · 봉진구<sup>3</sup>알레스 기념 침례병원 외과, <sup>1</sup>병리과, <sup>2</sup>영상의학과, <sup>3</sup>대구가톨릭의과대학 외과학교실The Experiences of Performing Sentinel Lymph Node Biopsies with the Use of  
Methylene Blue Dye in Patients with Invasive Breast CarcinomaHee-Moon Song, Yang-Soo Lim, Min-Hee Jeong<sup>1</sup>, Sun-Mi Paik<sup>2</sup>, Jin-Gu Bong<sup>3</sup>Departments of Surgery, <sup>1</sup>Pathology, and <sup>2</sup>Radiology, Wallace Memorial Baptist Hospital, Busan; <sup>3</sup>Department of Surgery, Catholic University of Deagu, Deagu, Korea

**Purpose:** Isosulfan blue has been traditionally used as a tracer to map the lymphatic system during identification of the sentinel lymph node (SLN). However, this vital dye is difficult to obtain in Korea. Radioisotopes such as technetium-labeled sulfur colloid or albumin colloid are also expensive and complex to use. The purpose of this study is to evaluate usefulness of a sentinel lymph node biopsy (SLNB) using methylene blue dye in breast cancer patients.

**Methods:** We evaluated the sentinel node mapping experience using methylene blue dye from July 2003 to January 2007. Fifty-eight patients with clinical T1-T2 breast cancer without palpable axillary lymph nodes were enrolled. All SLNs were submitted for intraoperative frozen section and hematoxyline and eosin (H & E) stain analysis. For the negative SLNs, serial sections of each SLN specimen were examined by permanent H & E staining and by immunohistochemical techniques (IHC) using cytokeratin. Regardless of the results of a frozen section for the SLNs, a backup level II or III axillary lymph node dissections (ALND) was performed.

**Results:** Of the 58 patients that underwent a SLNB using methylene blue dye, an SLN was identified in 56 patients (96.6%), and metastatic SLNs were detected in 14 cases.

Axillary lymph node metastasis found in 18 out of 58 patients. Thus, the false negative rate for a SLNB was 22.2% (4/18). Two patients had a micrometastasis (pN1mi) and two patients had clusters of isolated tumor cells (pN0[i+]) that were identified in the SLNs by IHC with the additional use of cytokeratin. The sensitivity, specificity, and accuracy of the SLNBs were 77.8%, 100%, and 92.9%, respectively. The false negative rate improved with the accumulation of experience for performing a SLNB (12.5% vs 30.0%). The sensitivity, specificity, positive predictive value, and accuracy of preoperative ultrasonography (USG) for an axillary lymph node metastasis were 50.0%, 95.5%, 81.8% and 81.0% respectively.

**Conclusion:** Based on our initial experience, methylene blue dye is safe, inexpensive, and a readily available tracer for the SLN mapping, and it could be an effective alternative to the use of isosulfan blue dye for accurately identifying SLNs in early breast cancer patients. We expected that the findings of preoperative USG could serve as useful adjuncts to a SLNB.

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

중심단어 : 메틸렌 블루, 감시림프절, 유방암

## 서론

원격 전이가 없는 유방암 환자에서 액와 림프절 상태는 가장 중요한 예후인자로서 정확한 병기 및 적절한 치료 방침을 정하는데 있어 필수적이다. 그러나 수술 전에 임상적인 검사 방법으로 액와

책임저자 : 봉진구

705-718 대구광역시 남구 대명4동 3056-6, 대구가톨릭 의과대학 외과  
Tel: 053-650-3005, Fax: 053-624-7185

E-mail : jgbong@cu.ac.kr

접수일 : 2007년 7월 9일 게재승인일 : 2007년 8월 16일

\*본 논문의 내용은 2007년 춘계유방암학회에서 구연되었음.

림프절 상태를 미리 예측하기는 어렵고, 초음파 영상, 양전자 단층촬영, 림프조영술 등의 검사도 정확히 예측하기에는 부정확한 것으로 알려져 있다.(1)

표준적인 액와 림프절 절제술은 유방암 환자에서 정확한 액와 림프절 상태를 알려 줌으로 보조치료의 결정과 예후예측에 기여하며, 효과적인 구역 재발 방지 및 작지만 약 3-5%에서 장기 생존율의 개선 효과가 있다.(2) 그러나 근래에 이르러 유방 검진이 널리 보급됨에 따라 액와 림프절 전이가 없는 조기 유방암이 전체 환자의 2/3에 이르고 있으며,(3) 이러한 액와 림프절 음성인 환자 군에 있어서 액와 림프절 광청술은 치료적인 의미가 적을 뿐만 아니라, 수술 후 림프부종, 감각이상, 견관절 운동제한 등의 합병증으로 인한 고통만 증가시킬 우려가 있다. 이에 액와 림프절 전이 유무를 알아내기 위한 보다 덜 침습적인 방법들이 연구되고 있으며, 감시 림프절 생검술은 많은 조기 유방암 환자에서 과도한 액와 림프절 광청술을 피하면서 액와 림프절의 상태를 정확하게 평가할 수 있는 방법으로서, 액와 림프절 절제술을 대신하는 표준술식으로 자리 잡아가고 있다.

현재 감시 림프절 생검에 서구의 연구자들이 많이 사용하고 있는 isosulfan blue나 patent blue와 같은 염료와  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid 혹은  $^{99m}\text{Tc}$ -albumin은 국내에서 구입 및 사용하기가 어려우며, 특히 방사성 동위원소를 사용하고자 하는 경우에는 고가의 장비와 안전 관리 설비가 필요하여 제반 비용이 많이 들고, 투여 절차와 시기가 염료에 비해 복잡하다는 단점이 있다.

Methylene blue 염료는 저렴한 비용으로 쉽게 구할 수 있으면서도 isosulfan blue와 비교하여 대등한 발견율을 보여 효과적인 대체 염료로 사용될 수 있다는 보고들이 있다.(4-7)

이에 본 연구에서는 methylene blue 염료를 이용하여 감시 림프절 생검술을 시행한 결과를 분석하여 임상적 유용성을 알아보고, 또한 감시림프절 생검술의 보조적인 방법으로 고해상 초음



Fig 1. Stained lymphatics and lymph node during sentinel lymph node biopsy.

파의 역할을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 방 법

### 1. 연구대상

2003년 7월부터 2007년 1월까지 월레스 기념 침례병원에서 유방암으로 진단되어 수술 받은 환자들 중 수술 전 검사에서 원발 종양의 크기가 5 cm 이하이고, 이학적 검사상 액와 림프절이 만져지지 않았던 침윤성 유방암으로 Methylene blue dye (1%, Tera Pharmaceuticals Inc, Buena Park, USA)를 이용한 감시림프절 생검술과 액와 림프절 광청술을 동시에 시행한 58예를 대상으로 하였다. 수술 전 관상피내암으로 진단되어 액와 림프절 광청술 없이 감시 림프절 생검술만 시행하였던 경우, 수술 전 신 보조 항암요법을 받은 경우, 그리고 조직검사를 위해 광범위한 절제 생검을 받았던 경우 등은 대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

#### 1) 감시림프절 생검술

감시림프절 생검술은 전신마취 후 수술 직전에 유방의 크기에 따라 methylene blue 염료 3-5 mL를 유륜아래에 피하 주사하고 5분간 문질러 주었으며, 염료 주입시점으로부터 10-20분 후에 액와부를 절개하여 염색된 림프관을 추적하여 감시 림프절을 절제하였다(Fig 1). 절제된 감시 림프절은 병리과에 보내어 종축을 따라 이분하여 동결절편검사를 시행하였으며 검사 결과에 상관없이 2군 혹은 3군까지 액와 림프절 절제술을 시행하였다. 동결절편 검사에서 음성이었던 감시 림프절에 대해서는 연속절편하여 H & E 염색 및 cytokeratin 면역조직화학 염색법으로 영구 조직

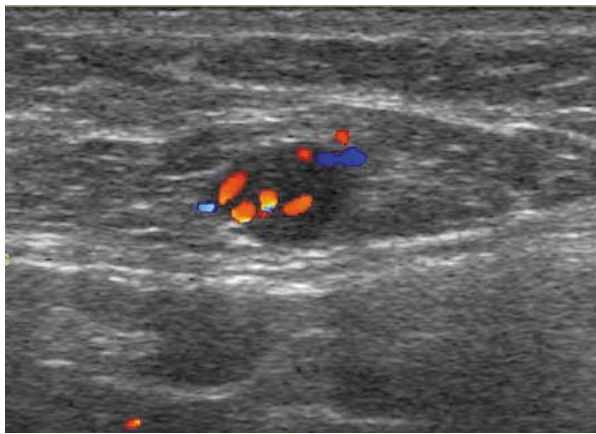


Fig 2. Ultrasonographic findings of metastatic axillary lymph node. This lymph node was not palpable. But, this round lymph node had increased vascular flow at perinodal area and cortex on doppler examination and did not display hilar structures.

검사를 시행하였다. 비감시림프절에 대해서는 통상적인 H & E 염색으로 영구 조직검사를 시행하였다.

## 2) 수술 전 초음파 검사

대상환자 58예 전례에서 수술 전 초음파 검사를 시행하였다. 초음파 검사는 한 명의 영상 의학과 전문의가 시행하였으며 초음파 기기는 ATL HDI 5000 (Advanced Technology Laboratories, Bothell, Washington, USA)의 7-15 MHz 선형 탐촉자를 이용하였다.

액와 림프절의 전이 판정은 1)림프절의 크기가 1 cm 이상, 2)장단경비(longitudinal/transverse ratio)가 2 이하인 둥근 모양, 3)림프절 문부의 소실(loss of nodal hilum), 4)림프절 피질의 변형(cortical disruption), 5)피질의 농화(cortical thickening), 그리고 6)색 도플러에서 림프절 주위 혹은 피질부의 혈류 증가 등 6가지 항목을 조사하여 2가지 이상의 소견이 있을 때 전이의심으로 판정하였다(Fig 2). (8, 9)

**Table 1.** Clinicopathologic characteristics of patients of the study (N=58)

Characteristics	Numbers (%)
Age (range)	49.4 (21-74)
Surgery	
Modified radical mastectomy	27 (46.6%)
Breast conserving operation	31 (53.4%)
Histologic types	
Invasive ductal carcinoma	48 (82.8%)
Microinvasive carcinoma	5 (8.6%)
Mucinous carcinoma	2 (3.4%)
Papillary carcinoma	1 (1.7%)
Medullary carcinoma	1 (1.7%)
Metaplastic carcinoma	1 (1.7%)
Tumor size (cm)	
≤0.5	3 (5.2%)
0.5<, ≤1.0	5 (8.6%)
1.0<, ≤2.0	25 (43.1%)
2.0<, ≤5.0	24 (41.4%)
5.0<	1 (1.7%)
Lymph node metastasis	
0	40 (68.9%)
1-3	15 (25.9%)
4 or more	3 (5.2%)
Pathologic stage	
I	27 (46.6%)
II2	20 (34.5%)
IIB	8 (13.8%)
IIIA	2 (3.4%)
IIIB	0 (0.0%)
IIIC	1 (1.7%)
Multiplicity	5 (8.6%)
EIC	18 (31.0%)
LVI (+)	15 (25.9%)
ER (+)	37 (63.8%)
PR (+)	38 (65.3%)

EIC=Extensive intraductal component; LVI=lymphovascular invasion; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

kening), 그리고 6)색 도플러에서 림프절 주위 혹은 피질부의 혈류 증가 등 6가지 항목을 조사하여 2가지 이상의 소견이 있을 때 전이의심으로 판정하였다(Fig 2). (8, 9)

## 3) 결과의 분석

절제된 감시 림프절이 액와 림프절의 상태를 반영하는지 알아보기 위해 감시 림프절과 액와 림프절의 병리 조직검사 결과를 비교하여 발견율, 민감도, 특이도, 양성예측치, 음성예측치, 가음성을 및 정확도를 구하였다. 또한 감시 림프절 생검술을 시작하면서 초기 25명의 환자(2005년 1월까지)들을 경험 축적을 위한 숙련기로 설정하고 숙련기 전후에 감시 림프절 생검술의 발견율 및 위음성률을 비교하였다. 부가적으로 액와 림프절 전이 유무의 예측에 있어 고해상 초음파 검사의 민감도, 특이도, 양성예측치 및 정확도를 구하였다. 통계적 분석은 SPSS for window ver 10.0 program의 교차분석 및 Fisher's exact test의 양쪽 검정을 이용하였으며, 통계적 유의수준은  $p$ -value가 0.05 이하인 경우로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특성

대상 환자 58예 중 1예는 남자 환자, 나머지 57예는 여자 환자였으며, 평균나이는  $49.4 \pm 11.3$ 세(21-74세)이었다. 변형근치 유방 절제술을 시행한 환자는 27예(46.6%), 유방 보존술을 시행한 환자는 31예(53.4%)이었다. 조직학적 분류를 보면 침윤성 관암이 48예(82.8%)로 가장 많았고, 미세침윤암 5예, 점액암 2예, 유두암 1예, 그리고 화생암이 1예가 있었다. 종양의 크기는 0.5 cm 이하가 3예, 0.5-1.0 cm 5예, 1.0-2.0 cm 25예, 2.0-5.0 cm 24예가 있었으며, 수술 전 임상검사와 달리 5 cm 보다 큰 경우도 1예 있었다.

액와 림프절 절제술 후 영구 조직검사 결과 액와 림프절의 전이 상태는 전이가 없었던 예가 40예(68.9%), 1-3개가 15예(25.9%), 4개 이상 전이가 있었던 예가 3예(5.2%)였다. 수술 후 병리학적 병기는 stage I 27예, IIA 20예, IIB 8예, IIIA 2예 그리고 stage IIIC가 1예 있었다(Table 1).

**Table 2.** Numbers of identified sentinel and axillary lymph nodes

	Number	Mean number (range)
SLNs harvested (N=56)*	105	$1.88 \pm 1.01$ (1-6)
Metastatic SLNs (N=14)	17	$1.21 \pm 0.58$ (1-3)
Total ALNs harvested (N=58)	1,152	$19.86 \pm 8.72$ (9-54)
Metastatic ALNs (N=18)	43	$2.39 \pm 1.80$ (1-10)

SLNs=sentinel lymph nodes; ALNs=Axillary lymph nodes.

\*Identification rate: 96.6% (56/58).

## 2. Methylene blue 염료를 이용한 감시 림프절 생검술

Methylene blue dye를 이용한 감시 림프절을 시행한 결과 대상환자 58예 중 56예(96.6%)에서 감시 림프절이 발견할 수 있었으며 전례 액와부에서 발견하였다. 감시림프절이 발견된 56예에서 절제된 감시림프절의 평균 수는  $1.88 \pm 1.01$ 개(범위 1-6개)였으며, 전이 양성 감시 림프절의 평균 수는  $1.21 \pm 0.58$ 개(범위 1-3개)이었다. 액와 림프절 광철술 후 절제된 액와 림프절의 평균 수는  $19.86 \pm 8.72$ (범위 9-54개)이었으며, 전이 양성 액와 림프절의 평균 수는  $2.39 \pm 1.80$ 개(범위 1-10개)였다(Table 2).

감시림프절을 찾을 수 있었던 56예 중에서 감시림프절 전이는 14예에서 있었고, 42예에서는 전이가 발견되지 않았다. 감시 림프절 전이 음성이었던 42예에 대하여 영구 조직검사 결과 4예에서 비감시 림프절의 전이가 발견되었다. Methylene blue 염료를 이용한 감시 림프절 생검술의 민감도, 특이도, 양성예측치, 그리고 음성예측치는 각각, 77.8%, 100%, 100%, 그리고 90.5%이

**Table 3.** Sentinel and axillary lymph node status on permanent sections (N=56)

	ALNs		Total
	Negative	Positive	
SLNs			
Negative	38*	4	42
Positive		14†	14
Total	38	18	56

ALNs=axillary lymph nodes; SLNs=sentinel lymph nodes.

\*Included 2 cases with clusters of isolated tumor cells (pN0[i+]) in SLN on cytokeratin immunohistochemical stain (IHC); †Include 2 cases with micrometastasis(pN1mi) in SLN on IHC.

Sensitivity=14/18 (77.8%); Specificity=38/38 (100%); Positive predictive value=14/14 (100%); Negative predictive value=38/42 (90.5%); False negative rate=4/18 (22.2%); Accuracy=92.9% (52/56).

었으며, 위음성률은 22.2% (4/18), 그리고 정확도는 92.9%이었다(Table 3). 액와림프절 전이양성 18예 중에서 11예(61.1%)는 오직 한 개의 림프절에만 전이가 있었으며, 8예(44.4%)는 감시 림프절에서만 전이가 발견되었다(Table 4).

동결절편검사서에서 전이 음성이었던 감시림프절에 대해 연속절편 및 cytokeratin 면역조직화학염색을 시행한 결과 각각 0.7 mm 및 1.5 mm 크기의 미세전이(pN1mi) 2예와 고립종양세포 군집(pN0[i+]) 2예를 추가로 발견할 수 있었으며, 이들에서 비감시 림프절의 전이는 발견할 수 없었다(Table 3)(Fig 3).

## 3. 숙련기에 따른 감시 림프절 생검술의 성적 변화

숙련기에 따른 감시 림프절 생검술의 발견율은 초기숙련기 96.0% (24/25), 숙련기 후 97% (32/33)이었으며, 위음성률은 초기 숙련기 30% (3/10)에서 숙련기 후 12.5% (1/8)로 감소하였으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 5).

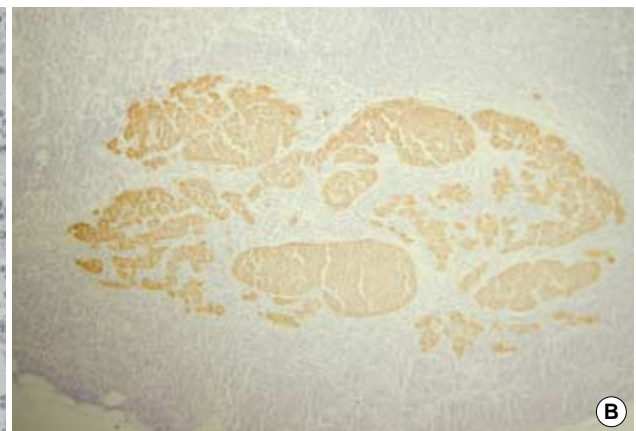
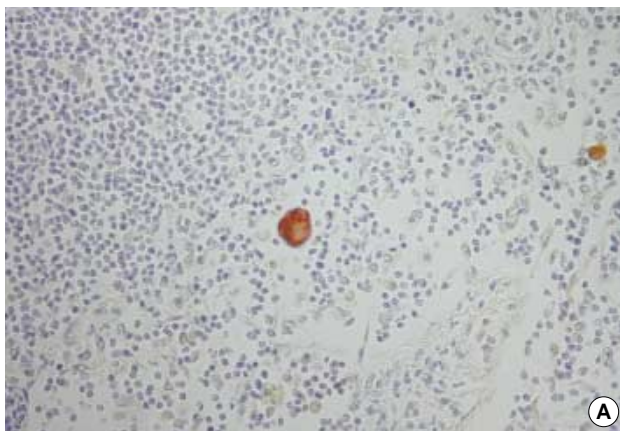
## 4. 액와 림프절에 대한 수술 전 초음파 검사

수술 전 이학적 검사에서는 액와 림프절이 만져지지 않았지만 초음파 검사에서 림프절 전이를 의심하였던 경우가 11예 있었으며 이중 9예(81.8%)는 영구 조직검사서에서 액와 림프절 전이가 확

**Table 4.** Metastatic lymph nodes found in sentinel and non-sentinel lymph nodes

No. of meta-static node	SLN only (%)	Non-SLN only (%)	Both (%)	Total (%)
1	7 (38.9)	4 (22.2)		11 (61.1)
2-3	1 (5.5)		3 (16.7)	4 (22.2)
>4			3 (16.7)	3 (16.7)
Total	8 (44.4)	4 (22.2)	6 (33.4)	18 (100)

SLN=sentinel lymph node.



**Fig 3.** Cytokeratin immunohistochemical staining of sentinel lymph nodes. (A) isolated tumor cells (pN0[i+]) (× 400) and (B) 1.5 mm sized micrometastasis (pN1mi) (× 100).



**Table 5.** Outcomes of sentinel lymph node biopsy in learning periods and after learning periods

	Learning periods*	After learning periods	p-value
Identification rate	96.0% (24/25)	97.0% (32/33)	0.681
False negative rate	30.0% (3/10)	12.5% (1/8)	0.588

\*Sentinel lymph node biopsy experiences of early 25 cases to January, 2005.

인되었다. 액와 림프절 전이 예측에 대한 수술 전 초음파 검사의 민감도, 특이도, 양성예측치, 그리고 음성예측치는 각각, 50.0%, 95.0%, 81.8%, 그리고 80.9%이었으며, 위음성률은 50.0%, 그리고 정확도는 81.0%이었다(Table 6).

## 고 찰

감시 림프절은 종양으로부터 림프배액을 받는 첫 번째 림프절, 즉 림프계를 통해 전이되는 종양세포가 처음으로 도달하는 림프절로 정의되며, 이 림프절의 전이 여부가 나머지 림프계의 전이 여부를 반영한다고 전해진다.

감시 림프절 생검술은 액와림프절전이 없는 대다수의 환자들에게 액와림프절확충술을 시행하지 않음으로써 액와림프절확충술에 따른 합병증을 피할 수 있다는 장점과 더불어, 수십 개의 림프절을 약식으로 검사하는 종래의 방법에 비해 전이 유무를 반영하는 몇 개의 림프절을 표적 절제하고 집중적으로 연속 절편 및 면역조직화학 염색을 시행하여 미세전이를 발견함으로써 액와림프절 상태를 더욱 정확하게 평가할 수 있다는 특징이 있다. Giuliano 등(10)은 유방암 환자들을 대상으로 한 전향적 연구에서 종래의 전통적인 액와림프절확충술을 시행한 군보다 감시림프절 생검을 시행한 군에서 액와림프절 전이의 빈도가 더 높게 나타났으며(29.1% vs 42.0%,  $p < 0.03$ ), 이는 감시림프절에 대해 다중 절편 및 cytokeratin 면역조직화학염색을 통해 직경 2 mm 이하의 미세전이를 더 잘 발견할 수 있기 때문에 나타난 차이라고 보고하였다(16.0% vs 3.0%  $p < 0.0005$ ). 또한 유방암에서 림프절전이 양성 환자의 비율이 표준적인 액와림프절 확충술을 시행하던 1995년의 24%에서 감시림프절 생검이 도입된 2005년에는 37%로 증가했다는 연구 결과도 있다.(1) 본 연구에서는 Methylene blue를 이용한 감시 림프절 생검과 감시 림프절에 대한 연속절편 및 cytokeratin 면역조직화학염색을 통하여 2예의 미세전이(pN1mi)와 2예의 고립종양세포군집(pN0[i+])을 추가로 발견할 수 있었다.

감시림프절 생검이 처음으로 도입될 당시, Wong 등(11)은 고양이를 이용한 동물실험을 통해 isosulfan blue가 높은 성공률을

**Table 6.** Correlation\* between USG findings of axillary lymph node and pathologic results

	Axillary lymph node status		Total
	Negative	Positive	
USG findings			
Negative	38	9	47
Positive	2	9	11
Total	40	18	58

USG=ultrasonography.

\* $p$ -value=0.000; Sensitivity=50.0% (9/18); Specificity=95.0% (38/40); Positive predictive value=81.8% (9/11); Negative predictive value=80.9% (38/47); False positive rate=5.0% (2/40); False negative rate=50.0% (9/18); Accuracy=81.0% (47/58).

보이는 최적의 림프절 지도화 물질이라고 보고하였다. Isosulfan blue는 단백질과 결합하는 두개의 술폰산( $\text{SO}_3^-$ )기를 가지며, 분자수준에서 염료의 술폰산과 단백질면의 아미노산군 사이에 술폰화 반응(sulfonation reaction)을 통해 술폰아미드 복합체(sulfonamide complex)를 형성한다.(12) 이 단백질-염료 복합체는 단백질과 결합함으로써 인해 정맥으로 배액되지 않고 림프관으로 흡수되며, 입자의 크기가 림프관을 따라 림프절에 도달하기에는 충분하게 작은 반면 감시림프절을 통과하여 다른 림프절로 쉽게 지나가기에는 큰 입자 크기를 가져 감시림프절에 고농도로 침착되는 성질을 가진다.(11) 이러한 이유로 1994년 Giuliano 등(13)이 유방암에서 감시림프절 생검에 isosulfan blue를 이용한 이래 현재까지 최적의 림프 지도화 염료로 사용되고 있으며, 대개 65%에서 94%에 이르는 발견율을 보였다고 보고되었다.(13-15)

Methylene blue는 methylthionine hydrochloride로 이루어진 암록색의 결정 화합물로 용액상태에서는 암청색으로 변화하는 성질을 가진 염료이다. 이 염료는 오래전부터 의료용 진단 시약으로 Barret's 식도, 누공(fistula) 등의 진단에 보조제로 안전하게 사용되어 왔으며, 또한 저용량으로 methemoglobin 혈증의 치료에 이용되고 있다.(6)

Methylene blue는 림프절에 침착되기에는 그 입자 크기가 너무 작아 감시림프절의 생검에 적합하지 않다는 주장이 있었으나, (16) 2001년 Cornell pilot study에서 Simmons 등(17)이 30명의 T1-T2 유방암 환자에서 methylene blue 염료를 이용한 감시림프절 생검 결과 90% (27/30)의 발견율(identification rate)을 보고한 이래, Methylene blue가 isosulfan blue를 대체할 수 있는 효과적인 염료인지에 대한 연구들이 진행되었다. Simmons 등(4)은 112명의 유방암 환자를 대상으로 methylene blue를 이용한 감시림프절 생검을 시행한 결과 104명(92.8%)에서 감시림프절을 찾을 수 있었으며, radiocolloid와의 일치율이 94.9%이었다고 보고하였다. Eldridge 등(5)도 methylene blue와 iso-

sulfan blue를 비교한 case control 연구에서 감시림프절 생검술의 성공률, 절제된 감시림프절의 수, radioactive 림프절과의 일치율, 그리고 전이 림프절의 빈도 면에서 차이가 없어 isosulfan blue를 대체할 수 있는 효과적인 염료라고 보고하였다.

유방암의 감시림프절 생검에서 methylene blue가 isosulfan blue와 비교하여 장점은 안정성과 비용, 그리고 국내에서 구하기 쉽다는 점이다. Isosulfan blue는 체내 단백질과 결합하는 특성이 있으며 이 염료에 대한 과민반응이 약 1-3%에서 나타난다고 보고되고 있다.(18, 19) 임상적 증상은 두드레기 등과 같은 가벼운 피부반응으로부터 저혈압 등 심혈관계 이상을 동반하여 생명까지 위협하는 anaphylactic shock에 이르기까지 다양하게 나타날 수 있다. Montgomery 등(20)은 2,392명을 대상으로 한 연구에서 isosulfan blue에 대한 과민 반응이 39예(1.6%)에서 발생하였으며, 가장 흔한 증상은 두드레기, 청반(blue hive), 전신적인 반점, 가려움증 등이었으며, 저혈압을 동반한 Anaphylaxis는 0.5%에서 나타났다고 보고하였다.

Methylene blue는 술폰산( $\text{SO}_3^-$ )기를 가지고 있지 않기 때문에 단백질과 결합하지 않으며, 림프계와 정맥계 모두를 통해 흡수되어 배액된다.(12) Methylene blue를 이용한 감시림프절 생검을 시행한 대부분의 연구에서 이 염료에 대한 과민반응은 없었으며 isosulfan blue에 비해 부작용이 적어 안전한 염료라고 보고되었다.(4, 5, 19) 다만 진피내 주사(intradermal injection)한 경우 주사부위에 궤양, 홍반, 그리고 심한 경우에는 피부 괴사가 일어날 수 있으므로, 진피내 주사는 피해야 된다.(21) 본 연구에서는 1예에서 주사부위 봉합선에 가벼운 괴사가 있었으나 재수술 없이 치유되었다.

비용면에서 isosulfan blue는 미국에서 5 mL에 약 미화 60-65불인데 반해 methylene blue는 5 mL에 약 1.5-1.67불로 저렴하며,(4, 5) 국내에서는 현재 isosulfan blue는 의료용으로 정식 수입되지 않고 있어 구입하여 사용하기가 쉽지 않지만, methylene blue는 국내에서 쉽게 구입할 수 있고 가격도 10 mL 1병에 8,715원으로 저렴하다.(22)

감시림프절 생검술을 임상적으로 실제 응용하기 위해서는 숙련기가 필요하다. 숙련기를 통해 발견율과 정확도를 향상시키기 위한 경험을 축적하고 일정수준 이상의 결과가 안정적으로 유지되는지 확인하게 된다. 유방암의 감시림프절 절제술의 경우 적정수의 환자에 대하여 감시 림프절 절제와 뒤이은 액와 림프절 광청술을 동시에 시행하고 전이 여부에 대한 감시 림프절 결과와 비감시림프절의 결과를 비교하여 숙련기의 목적을 달성할 수 있다.

현재 American society of breast surgeons의 자격권고안(credentialing guideline)에서는 감시 림프절 생검술과 액와림프절 광청술을 적어도 20예 이상 시행하여 발견율 85% 이상, 위

음성률 5% 이하일 때 단독으로 감시 림프절 생검술을 시행할 자격이 있다고 하였다.(23)

본 연구에서 Methylene blue를 이용한 감시림프절을 시행한 결과 발견율은 96.6% (56/58)이었다. 그러나 위음성률이 22.2% (14/18)로 매우 높았는데 이는 숙련기를 거치지 않은 상태에서 경험이 적었던 점과 Methylene blue 염료 단독으로 사용함으로써 1개의 감시림프절만 찾은 경우가 많았기 때문이라고 추측된다. 실제로 본 연구에서 위음성률이 초기 25예에서의 30.0% (3/10)에서 이후의 12.5% (1/8)로 경험이 축적됨에 따라 성적이 향상되었지만 증례 수가 적어서 통계학적 유의성은 없었다.

감시림프절생검술의 적응증에 대해서 여러 가지 논란이 있지만, 수술 전 액와 초음파는 비침습적이면서 환자들이 편하게 받아들일 수 있는 방법으로 대체로 민감도는 그리 높지 않지만 비교적 높은 특이도와 양성 예측률을 보여준다고 보고된다.(24, 25) 본 연구에서 액와 림프절이 만져지지 않는 침윤성 유방암 환자에서 수술 전 액와 초음파의 민감도는 50%로 낮았지만, 특이도와 양성예측률은 95%와 81.8%로 비교적 높았다. 수술 전 초음파 검사는 감시림프절의 위치를 사전에 파악함으로써 수술 시 감시 림프절을 찾는데 도움이 될 수 있으며, 감시림프절 생검 시 생체염료나 동위원소법에 의해 검출되지 않더라도 초음파 소견에서 전이를 의심할 수 있는 소견을 가진 림프절을 찾아 절제하고 감시림프절로 포함시킨다면 위음성률을 낮추는데 기여할 수 있을 것으로 기대해 본다.

## 결론

조기 유방암에서 감시림프절 생검술은 아직 확실하게 정립되지 않은 몇 가지 논란이 있고 발견율과 정확도가 100%에 이르지 못한 점 때문에 제한이 따르지만, 최소침습수술로 이환율이 적고, 표적이 되는 몇 개의 림프절에 대해 연속절편과 면역화학조직염색 등 집중적이 조사를 통해 더욱 정확하게 액와 림프절 상태를 평가할 수 있다는 장점을 고려한다면 멀지 않은 장래에 조기 유방암에서 액와 림프절 광청술을 대체하는 표준술식이 되리라 전망된다.

Methylene blue는 isosulfan blue와 비교하여 대등한 발견율과 정확도를 보이면서 저렴한 비용으로 쉽게 구할 수 있으며 안전하게 사용할 수 있는 염료이다. 고가의 장비나 설비 혹은 isosulfan blue의 구입 등의 문제로 아직 감시림프절 생검을 시행하지 못하고 있는 센터나 숙련기를 거치지 않은 외과의에게는 methylene blue가 저렴한 비용으로 경험축적의 기회를 제공할 수 있으며, isosulfan blue를 국내에서 구입하기가 쉽지 않은 현실을 감안한다면 isosulfan blue를 대체할 수 있는 효과적인 염료로 사용할 수 있을 것으로 판단된다. 수술 전 액와 초음파 검사는

감시 림프절 생검의 정확도를 높이고 위음성률을 낮추는데 유용한 보조수단이 될 수 있으리라 기대된다.

### 참고문헌

- Cunningham DK, Mancino AT, Edwards MJ. Axillary staging. In: Singletary SE, Robb GL, Hortobagyi GN, editors. *Advanced Therapy of Breast Disease*. 2nd ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2004;349-60.
- Whitworth P, McMasters KM, Tafra L, Edwards MJ. Stage-of-the-art lymph node staging for breast cancer in the year 2000. *Am J Surg* 2000;180:202-7.
- The Korean Breast Cancer Society. Nationwide korean breast cancer data of 2004 using breast cancer registration program. *J Breast Cancer* 2006;9:151-61.
- Simmons R, Thevarajah S, Brennan MB, Christos P, Osborne M. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Ann Surg Oncol* 2003;10:242-7.
- Eldrageely K, Vargas MP, Khalkhali I, Venegas R, Burla M, Gonzalez KD, et al. Sentinel lymph node mapping of breast cancer: a case-control study of methylene blue racer compared to isosulfan blue. *Am Surg* 2004;70:872-5.
- Masanat Y, Shenoy H, Speirs V, Hanby A, Horgan K. Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:381-4.
- Tuttle TM. Technical advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am Surg* 2004;70:407-13.
- Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: Differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignancy axillary lymph nodes. *Radiology* 2000;215:568-73.
- Lee CS, Bong JG, Park JH, Lee YS, Paik SM, Shin MJ, et al. The accuracy of the physical examination, mammography, and ultrasonography in the assessment of tumor size and axillary lymph node metastasis in breast cancer patient. *J Korean Breast Cancer Soc* 2003; 6:87-94.
- Giuliano AE, Male PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222:394-401.
- Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg* 1991;214:637-41.
- Tsopelas C, Sutton R. Why certain dyes are useful for localizing the sentinel lymph node. *J Nucl Med* 2002;43:1377-82.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
- O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, et al. Sentinel lymph biopsy in breast cancer: initial experience of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998; 186:423-7.
- Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SD, Heerdt AS, Petrek J, et al. A trend analysis on the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001;193:473-8.
- Hill AD, Mann GB, Borgen PI, Cody HS. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *J Am Cancer Soc* 1999;188:545-9.
- 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.
- 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.
- Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2005; 189:236-9.
- Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002;95:385-8.
- Stradling B, Aranha G, Gabram S. Adverse skin lesion after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *Am J Surg* 2002;184:350-2.
- BIT Druginfo. <http://www.druginfo.co.kr>. accessed Jul 5, 2007.
- Tafra L, McMasters KM, Whitworth P, Edwards MJ. Credentialing issues with sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:268-73.
- Lee CS, Bong JG, Park JH, Lee YS, Paik SM, Jeong MH, et al. The accuracy of the physical examination, mammography, and ultrasonography in the assessment of tumor size and axillary lymph node metastasis in breast cancer patient. *J Korean Breast Cancer Soc* 2003; 6:87-94.
- Hwang SE, Moon WK, Cho N, Han WS, Kim SW, Shin HJ, et al. Preoperative evaluation of lymph node metastasis with using ultrasonography for examining the axilla in early stage breast cancer. *J Breast Cancer* 2006;9:115-20.