

## 액와 감시림프절 절제술만을 시행한 조기유방암의 임상 경험

연세대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>진단병리학교실, <sup>2</sup>핵의학교실, <sup>3</sup>진단방사선학교실

이희대 · 최진욱 · 김도일 · 박병우 · 이일균 · 송현정 · 정우희<sup>1</sup> · 김희정<sup>1</sup> · 유영훈<sup>2</sup> · 오기근<sup>3</sup>

### Clinical Experience for Sentinel Lymphadenectomy Alone in Early Breast Cancer

Hy-De Lee, Jin Wook Choi, Do Yil Kim, Byeong Woo Park, Il Kyun Lee, Hyung Jung Song, Woo Hee Jung<sup>1</sup>, Hee Jung Kim<sup>1</sup>, Yong Hoon Ryu<sup>2</sup> and Ki Keun Oh<sup>3</sup>

Departments of General Surgery, <sup>1</sup>Pathology, <sup>2</sup>Nuclear Medicine and <sup>3</sup>Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** This study was performed to evaluate the efficacy and safety of sentinel lymph node biopsy alone (SLNB) without axillary lymph node dissection.

**Methods:** Between Jun. 1999 and Dec. 2002, we carried out SLNB in 85 consecutive patients with T1 breast cancer whose sentinel lymph node(s) were tumor-free on intra-operative frozen section. Even when sentinel lymph node(s) turned out to be positive by permanent pathology, additional axillary lymph node dissection was not performed. Patients underwent total mastectomy or partial mastectomy and received an appropriate adjuvant therapy according to the characteristics of the primary tumor. All patients who had breast conserving surgery received postoperative radiotherapy to the remaining breast, but not to the axilla.

**Results:** SLNB only took 14 minutes and yielded no postoperative complications. Among the 85 patients whose sentinel lymph nodes were tumor-free on frozen section, 11 patients were diagnosed as metastatic in the permanent pathology. One of them had a macro-metastasized (2.5 cm) sentinel lymph node, and the rest had micro-metastasized sentinel lymph nodes. For 23.1 months of mean follow-up period, all the patients including a patient who died of liver metastases at 17 months showed no evidence of axillary recurrence.

**Conclusion:** No axillary recurrence following SLNB suggests that SLNB may be a good alternative to routine axillary

lymph node dissection while providing less surgical morbidity in women with a small breast cancer. However, more patients accumulation and follow-up period will be needed for the final conclusion. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2003;6:263-270)

**Key Words:** T1 Breast cancer, Sentinel lymph node, Sentinel lymphadenectomy

**중심 단어:** T1유방암, 감시림프절, 감시림프절 단독 절제

### 서론

1894년 Halsted가 유방암 치료를 위하여 유방조직의 광범위 절제, 흉벽 근육조직의 제거, 액와부의 림프절 광청 등으로 이루어진 근치적 유방절제술(radical mastectomy)을 시작한 이래, 유방암에 대한 병리생리학적 이해의 발전을 바탕으로 유방의 기능적, 미용적 측면을 고려한 수술 방법들이 개발되었다.(1) 현재에는 적지 않은 환자들이 유방 보존술(breast conserving therapy)을 시행 받음으로써 유방 실질에 관한 한 향상된 질의 삶을 누릴 수 있게 되었으나, 액와부 수술범위는, 1991년에 미국 National Institute of Health (NIH) consensus conference에서 level I과 II까지의 액와광청술(axillary lymph node dissection)을 표준 치료로서 인정하기는 하였지만,(2) 거의 100여 년 이상 큰 변화 없이 이어져왔다고 해도 과언이 아니다.

유방암에서 림프절 전이 여부는 가장 중요한 예후인자이며, 적절한 보조항암요법의 선택을 위한 정보를 제공한다. 또한 림프절 광청술은 국소 재발을 억제하는 치료적인 기능을 가지고 있다.(3)

최근에 이르러 건강에 대한 관심의 증가와 진단 기기의 발전 등을 배경으로 한 조기 유방암 환자의 증가라는 시대적 변화는, 유방암 림프절에 대한 개념의 변화와 맞물려,(4) 덜 침습적이면서도 기존의 액와광청술에 뒤지지 않는 새로운 술기의 필요성을 느끼게 하였다. 1990년대 초부터 보고되기 시작한 유방암의 감시림프절(sentinel lymph node)은 이러한 시대적 욕구를 충족시킬 수 있는 개념으로 각광 받기 시작하였다.(5,6) 지속적으로 보고되는 감시

책임저자 : 이희대, 서울시 강남구 도곡동 146-92  
☎ 135-270, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 외과교수실  
Tel: 02-3497-3373, Fax: 02-3462-5994  
E-mail: hdllee@yumc.yonsei.ac.kr  
접수일 : 2003년 9월 29일, 게재승인일 : 2003년 12월 14일

림프절에 대한 높은 발견율과 낮은 위음성률은 액와부의 전체 림프절에 대한 감시림프절의 대표성을 증명하고 있다.(7-9) 따라서 1~2개의 감시림프절만을 절제해내는 감시림프절 절제술(sentinel lymphadenectomy)은 광범위한 광창술로 인한 합병증을 감소시키면서 광창술 본연의 목적을 훌륭히 수행할 수 있을 것으로 생각되고 있다. 실제로 이러한 근거를 바탕으로, 고식적인 액와광창술을 생략하고 감시림프절 절제술만을 시행하는 수술 방법이 시도되고 있다. 그러나 감시림프절만을 절제하는 술식이 보편적인 인정을 받기 위해서는 장기간의 추적 관찰이 필요하며, 현재 세계적으로 연구가 진행 중이다. 본 저자는 감시림프절 절제술만을 시행한 본원의 경험을 바탕으로, 국내 최초로 그 임상 결과를 보고하고자 한다.

## 방 법

### 1) 연구 대상

1999년 6월부터 2002년 12월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 외과에 유방암으로 입원한 환자를 대상으로 하였다. 미세침윤을 갖고 있는 관상피내암(ductal carcinoma in situ with microinvasion)의 경우에는 종양의 크기에 제한을 두지 않았으나, 침윤성 유방암(invasive carcinoma)의 경우에는 종양의 크기를 2 cm 이하로 제한하였으며, 임상적으로 액와부 림프절 전이가 없는 환자를 선택하였다. 그러나 이들 환자 중 환측 액와부에 수술을 받은 과거력이 있는 환자, 유도화학요법(neoadjuvant chemotherapy)을 시행 받은 환자, 유방암 진단을 위해 광범위한 종괴절제생검술(wide excisional biopsy)을 시행 받은 환자, 그리고 다발성 유방암(multifocal breast cancer) 환자는 대상에서 제외시켰으며 결과적으로 총 85명의 환자가 본 연구에 참여하게 되었다.

### 2) 방사성 동위원소를 이용한 림프절조영술(lymphoscintigraphy)

감시림프절을 확인하기 위하여 0.8 mCi의 Tc-99m antimony trisulfide colloid를 1 ml의 생리 식염수로 희석하여 환측 유방의 유륜 주위 상외부에 주사하였다(periareolar, intradermal injection). Tc-99m antimony trisulfide colloid 주입 후 감마카메라를 이용하여 일정 시간 간격으로 전후방(anteroposterior view), 측방(lateral view) 림프절조영술을 시행하면서 감시림프절의 존재를 확인하였다.

### 3) 수술 방법

수술 시작 직전에 감마선 검출기(Navigator Gamma Guidance system, USSC)를 이용하여 감시 림프절의 정확한 위치를 확인하고 피부에 표시하여 림프절조영술상의 위치와 비교하였다. 표시된 피부 위에 감시림프절 절제를 위

한 최소한의 절개창을 만들고 액와부의 피하지방을 절제한 후 소독된 장갑과 비닐로 싸여진 감마선 검출기의 탐식자(probe)를 이용하여 주위의 방사선량보다 높은 방사선량을 보이는 열소(hot spot)를 찾아 감시림프절을 탐색하였다. 열소 주위 조직을 조심스럽게 박리하여 림프절 구조를 확인하고 감시림프절을 절제하였으며 절제된 림프절에 대하여 감마선 검출기의 탐식자로 방사선량의 증가를 재차 확인하고 감시림프절임을 최종 증명하였다. 수술범위 내에 또 다른 열소가 있는지 감마선 검출기로 자세히 조사하고 만약 있으면 같은 방법으로 추가적인 감시림프절 절제를 실시하였다. 다른 열소가 없으면 출혈부위를 지혈하고 감시림프절은 동결조직검사를 의뢰하였다. 절개창을 거즈나 패드로 잘 덮은 뒤 원발종양에 대한 근치적 수술(변형 근치 유방절제술 혹은 유방보존술)을 시행하였다. 감시림프절에 대한 동결조직검사의 결과가 전이 암세포 음성으로 판정되면 고식적인 액와광창술을 시행하지 않고 수술을 종료하였다.

### 4) 감시림프절의 전이 판정

(1) 동결조직검사: 생검 즉시 감시림프절을 병리 검사실로 보내 오염되지 않은 얇은 면도칼로 3등분하였다. 각각의 조각에 대하여 영하 24°C에서 동결 절편하고 Hematoxylin-Eosin (H&E) 염색을 시행하여 림프절의 전이 암세포 존재 여부를 병리 의사가 광학 현미경으로 판정하였다(Fig. 1). 동결 절편 후 남은 부분은 10% 포르말린에 고정하였다.

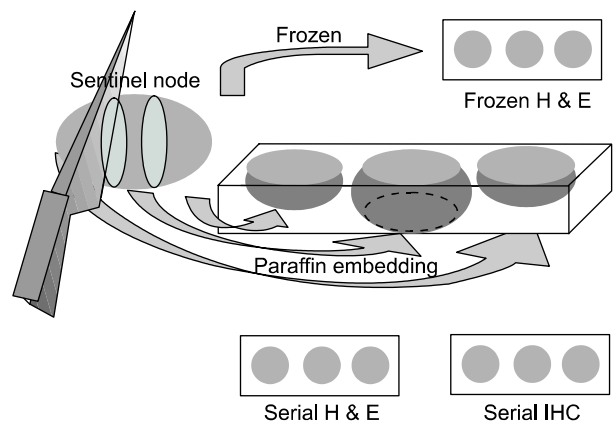


Fig. 1. Pathologic evaluation of sentinel lymph node. Sentinel node was divided into 3 fragments equally. Frozen sections from each fragment were examined during operation by Hematoxylin-Eosin (H&E) stain. For permanent pathology, each fragment was serially cut with 200µm interval for 2 sections. One of them (totally 3 sections from each fragment) was examined by H&E stain and the rest by immunohistochemistry.

Table 1. General characteristics of patients

Characteristics	No. of patients	%
Mean age (range)	49 (30~80)	
Menopausal status		
Premenopausal	48	56.5
Postmenopausal	37	43.5
Clinical tumor status		
Palpable	59	69.4
Nonpalpable	26	30.6
Location of primary tumor		
Upper outer	40	47.1
Upper inner	11	12.9
Lower outer	8	9.4
Lower inner	1	1.2
Subareolar	25	29.4
Breast operation		
Partial mastectomy	57	67.1
Total mastectomy	28	32.9

(2) 연속 절편을 통한 H&E 염색 영구조직검사: 동결조직검사에서 전이 음성으로 판정된 감시림프절의 세 조각은 10% 포르말린으로 고정되어 각각에 대하여 파라핀 블록이 만들어졌다. 각 파라핀 블록의 림프절 조직에 대하여 200 $\mu$ m의 간격으로 2 $\mu$ m 두께로 2장을 연속으로 박절하여 1개의 감시림프절당 모두 6장의 연속 절편을 만들고 각각의 블록에서 1장씩 총 3장은 통상적인 H&E 염색을 시행하고 나머지 3장은 면역조직화학 염색을 시행하였다 (Fig. 1).

(3) 연속 절편을 통한 면역조직화학 염색 영구조직검사: 2 $\mu$ m 두께로 세 부위에서 심부 연속 절편한 조직을 coated slide에 도말하였고, 탈파라핀 과정 및 알코올 함유과정을 거쳐 수세한 다음 0.01 M sodium citrate 완충액(pH 6.0)에 담근 후 극초단파에서 10분간 가열하였다. Tris-Buffered Saline (TBS) 완충액(pH 7.6)으로 10분간 세척한 후에 내인성 과산화효소를 억제하기 위해 3% 과산화수소수를 떨구고 30분간 반응시킨 다음, TBS 완충액(pH 7.6)으로 10분간 세척하였다. 비특이적 면역염색을 차단하기 위해 정상 혈청에 30분간 반응시킨 다음 차단용액을 제거하였고 일차항체인 monoclonal anti-human cytokeratin (clone MNF116, DAKO)을 떨구고 4°C 냉장에서 하룻밤 반응시켰다. 다음 날 TBS로 10분간 세척한 후 Labeled-Strptavidin-Biotin method (LSAB) kit (DAKO, Glostrup, Denmark)를 이용하여 면역조직화학 염색을 시행하였고 acetyl-ethyl carbamazol로 발색시킨 후 Mayer's hematoxylin으로 대조 염색하여 광학현미경으로 암전이 유무를 검색하였다.

Table 2. Classification of patient by tumor size

Tumor size (cm)	No. of patient	%
T1a (<0.5)	9*	10.6
T1b (0.5~1.0)	16	18.8
T1c (1.0~2.0)	60	70.6

\*DCIS with microinvasion: 7.

### 5) 수술 후 보조요법

환자의 나이와 원발종양의 조직학적 특성을 고려하여 저위험군에 속한 환자를 제외한 나머지 환자에 대하여는 보조화학요법을 시행하였으며, 에스트로겐 수용체가 양성인 경우 호르몬요법을 병행하였다. 유방보존술을 시행 받은 환자들은 잔존 유방에 하루 180~200 cGy씩 5~5.5주간 방사선 치료를 받았다. 그러나 이들 환자의 액와부는 조사부위에 포함시키지 않았다.

## 결 과

대상 환자 85명의 평균 나이는 49.0세(30~80세)였고 폐경 전 여성이 48명(56.5%), 폐경 후 여성이 37명(43.5%)이었다. 축지되는 종괴를 주소로 내원한 환자가 59명으로 69.4%를 차지하였고, 병소는 47.1% (40/85)에서 유방 상외부에 위치하였다. 원발병소에 대한 유방의 근치적 수술로서 57명(67.1%)이 유방보존술을 시행 받았다(Table 1).

미세침윤을 동반한 관상피내암을 가진 환자는 7명으로 T1a로 분류하였으며, 이를 제외한 침윤성 유방암 환자는 78명으로 원발 종양의 평균 크기는 1.4 cm (0.3~2.0 cm)이었다. T병기상 1a군 9명, 1b군 16명, 1c군 60명의 분포를 보였고(Table 2), 조직학적 분류로는 침윤성 관암중(infiltrating ductal carcinoma)이 84.7% (72/85)로 가장 많았다. 에스트로겐 수용체 양성인 환자는 61명으로 76.3%를 차지하였다. 혈관 침윤을 보인 환자는 없었으나 림프관 침윤을 보인 환자가 2명 있었고, 골수조직검사(미세침윤을 동반한 관상피내암을 가진 환자들 중에서 동결조직 검사상 관상피내암으로 진단된 3명을 제외한 82명)에서 암세포가 발견된 경우는 없었다(Table 3).

절제된 감시림프절의 총 개수는 137개로 일인당 평균 1.6개(1~4개)가 절제되었는데 이 중 136개는 액와부에 위치하고 있었으며 1개의 감시림프절이 내유림프절 군에서 발견되었다. 내유림프절에서 감시림프절이 발견된 환자는 유방의 상외부에 1.2 cm 크기의 침윤성 관암종을 갖고 있었고, 1개의 내유감시림프절 외에 2개의 액와 감시림프절을 갖고 있었으나, 3개의 감시림프절 모두 절제되어 전이 음성으로 판정되었다.

Table 3. General characteristics of primary tumor

Characteristics	No.	%
Histology		
Invasive	78	91.8
Ductal	65	76.5
Lobular	2	2.4
Others	11	2.9
DCIS with microinvasion	7	8.2
Histologic grade*		
I	20	33.3
II	31	51.7
III	9	15.0
Unknown	25	
Nuclear grade <sup>†</sup>		
I	9	13.0
II	34	49.3
III	26	37.7
Unknown	16	
Estrogen receptor status		
Positive	61	76.3
Negative	19	23.7
Unknown	5	
Progesterone receptor status		
Positive	59	73.8
Negative	21	26.2
Unknown	5	
Extensive intraductal component		
Positive	24	34.8
Negative	45	65.2
Unknown	16	
Vascular invasion		
Positive	0	0.0
Negative	84	100
Unknown	1	
Lymphatic invasion		
Positive	2	2.4
Negative	82	97.6
Unknown	1	
Her2/neu status		
Positive	51	64.6
Negative	28	35.4
Unknown	6	

\*Modified Bloom and Richardson histologic grading system;

<sup>†</sup> Black's nuclear grading system.

동결조직검사에서 전이 음성으로 판정 받았으나, 연속 절편을 이용한 영구조직검사에서 감시림프절이 전이 양성으로 전환된 경우가 11명 환자의 11개 감시림프절에서 있었다(Table 4). 이들에 대한 감시림프절 전이 양상을 살

Table 4. Characteristics of patients whose sentinel lymph node(s) were converted from tumor-negative in frozen pathology into tumor-positive in permanent pathology

Case	Age	Menstrual status	Pathology*	Tumor size (cm)	Size of <sup>†</sup> metastasis	Identified by	ER	PR	EIC	HG <sup>‡</sup>	NG <sup>§</sup>	VI <sup>  </sup>	LI <sup>¶</sup>	Her2/neu	Comments
1	58	Post	IDC	1.8	Micro	IHC	+	-	-	2	2	-	+	+	
2	36	Pre	IDC	0.7	Micro	IHC	-	-	+	2	3	-	-	+	
3	61	Post	IDC	2.0	Macro	H&E	+	+	-	2	2	-	+	+	2.5 mm in size
4	39	Pre	ILC	1.9	Micro	IHC	+	+	?	?	?	-	-	-	
5	51	Post	DCISMI	2.5	Micro	IHC	+	+	+	?	3	-	-	+	
6	50	Pre	IDC	2.0	Micro	IHC	+	-	-	1	1	-	-	-	
7	44	Pre	DCISMI	4.0	Isolated	IHC	-	-	+	2	2	-	-	+	One single cell
8	30	Pre	IDC	1.3	Micro	IHC	+	+	+	1	2	-	-	-	
9	48	Pre	IDC	1.2	Micro	IHC	+	+	-	3	3	-	-	+	
10	49	Pre	IDC	1.5	Micro	IHC	+	+	-	2	2	-	-	+	
11	46	Pre	IDC	0.7	Micro	IHC	+	+	?	?	?	-	-	+	

\*pathology of primary tumor. IDC = Infiltrating Ductal Carcinoma; DCISMI = Ductal Carcinoma In Situ with MicroInvasion; <sup>†</sup> size of metastatic cell cluster. Micro = larger than 0.2 mm and not larger than 2 mm; Macro = larger than 2 mm; <sup>‡</sup> modified Bloom and Richardson histologic grading system; <sup>§</sup> Black's nuclear grading system; <sup>||</sup> vascular invasion; <sup>¶</sup> lymphatic invasion.

Table 5. Clinical benefits of sentinel lymphadenectomy

	Mean (n=85)
Axillary operation time	14 mins
Postoperative complications	0%
Arm-edema	0%
Arm-limitation of motion	0%
Arm-paresthesia	0%

펴보면, 10개의 감시림프절은 면역조직화학 염색에서만 발견되었으며, 그중 9개는 0.2 mm 이상, 2 mm 이하의 미세전이(micrometastasis)를 갖고 있었으며, 1개는 하나의 암세포만을 갖고 있었다. 다른 나머지 1개의 감시림프절에서는 2.5 mm 크기의 전이 암세포군이 H&E 염색으로 발견되었다. 이들 11명과 나머지 환자들과의 통계학적인 분석은 환자 수가 적어 어려웠으나, 원발종양의 크기에 따른 양성 전환의 경우를 살펴보았을 때, T1a군에서 2명, T1b군에서 2명, T1c군에서 7명이 영구 조직검사에서 양성으로 전환되었고 특히 원발 종양의 크기가 2.0 cm이었던 환자에서 2 mm 이상의 거대전이(macrometastasis)가 영구 조직검사에서 발견된 점으로 보아 원발 종양의 크기와 양성 전환 가능성의 상관관계를 짐작할 수 있게 하였다. 반면, 이들 11예의 원발종양의 특성은 다른 대상 환자들의 종양 특성과 차이가 없어 보였으나 T1c 경우 양성 전환이 많이 발생하는 경향이 보였고, 또 림프관 침윤이 있었던 2명의 환자는 모두 감시림프절에 전이가 있었다(Table 4).

감시림프절 절제술을 시행하는 데 소요된 시간은 평균 14분이었고, 수술 후에 발생한 합병증이나 후유증은 없었으며, 환자가 느끼는 불편감도 없었다(Table 5).

평균 23.1개월(2~44개월)간의 추적 관찰 중, 국소 재발의 경우는 없었으나 1명의 환자가 수술 후 17개월 만에 간전이로 인한 간기능 저하로 사망하였는데, 진단 당시 53세로 폐경 후 상태였으며, 1.6 cm의 침윤성 유방암이 유방 상외부에 위치하고 있었다. 감시림프절에서는 전이 암세포가 발견되지 않았고 유방보존술을 시행 받았다. 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체 모두 양성이었고 광범위한 관내암(extensive intraductal component) 소견과 c-erbB2가 양성이었으며, modified Bloom and Richardson histologic grade III였고, 혈관림프관의 침윤(lymphovascular invasion)은 없었다. 환자는 보조화학요법과 호르몬요법을 받았으며 방사선 치료도 받았다. 그러나 이 환자의 경우에도 국소 재발의 증거는 관찰되지 않았다.

## 고 찰

유방암에 있어서 액와부 림프절은 매우 중요한 의미를

갖는다. 림프절의 전이 상태는 유방암의 예후, 병기, 생존율 그리고 보조항암요법 선택 등에 관한 정보를 제공하며, 림프절 광청술은 국소재발을 감소시킨다.

전통적으로 시행되어 온 액와광청술은 위음성률이 드물고 1~2%만의 국소재발률을 보이면서 표준술식으로 인정 받아왔다.(2,3) 그러나 액와광청술은 적지 않은 경우에서 합병증과 후유증을 동반하기도 하며,(10) 특히, 환측 상완 림프부종의 발병률과 심각도는 림프절의 광청 범위와 상관이 있다. 임상적으로 액와 림프절이 전이 음성으로 판단된 환자 중 30% 정도만이 병리적 전이 양성으로 확인된다.(11) 따라서 나머지 70%의 환자는 치료적인 효과와는 무관하게 단순히 전이 음성임을 확인 받기 위하여, 액와광청술로 인한 부작용을 감수하면서, 수술을 받는 결과가 된다.

더욱이 현대에는 진단기기의 발달과 건강에 대한 관심의 증가로 점차 원발 종양의 크기가 작은 유방암의 비율이 증가하고 있으며,(12) 이러한 변화는 액와 림프절 전이 음성인 환자의 비율 역시 증가하고 있음을 말해 준다. 조기 유방암의 증가 추세는 국내의 경우도 마찬가지로 1998년에 발표된 한국유방암학회 자료에 의하면 유방암 병기 1의 비율이 1996년 19.6%에서 1998년 24.9%로 증가하였다. 이러한 시대적 배경은 유방암 림프절의 역할을 indicator, but not governors of survival로서 이해하려는 개념의 변화와 맞물려,(4) 과연 여러 합병증들을 감수하면서 일률적으로 액와광청술을 시행하여야 하는가에 대한 의문을 갖게 하였다.(12-14)

감시림프절 절제술의 기본 개념은 감시림프절이 음성인 경우 비감시림프절도 음성이라는 것이다. 이미 발표된 여러 연구 결과들은 82~98%의 감시림프절 발견율과 95~100%의 비감시림프절에 대한 정확도를 보고한다.(7-9) Turner 등(15)은 감시림프절이 음성인 환자들의 비감시림프절을 연속절편과 면역조직화학 염색을 이용하여 전이 여부를 확인한 연구에서 1,087개의 슬라이드 중 단 1개의 슬라이드에서만 전이 암세포를 발견할 수 있었다고 보고하였다.

만족스러운 감시림프절의 발견율과 위음성률을 얻기 위해서는 몇 가지 요인이 고려되어야 한다. 사용 염료의 종류, 염료의 주사 시기와 위치, 염료가 도달한 림프절의 발견 방법 등과 같은 기술적인 요인과 자연적인 림프액의 흐름을 변형시켜 감시림프절의 정확도를 떨어뜨릴 수 있는 여러 조건 등이 이에 해당한다. Guenther(16)는 다발성 유방암 환자, 액와부 림프절이 축소되는 환자, 진단을 위하여 종괴절제생검술을 받은 환자, 유도화학요법을 시행 받은 환자, 5 cm 이상의 종괴를 갖고 있는 환자, 유방의 부종이 심하거나 혈종이 심한 환자는 감시림프절의 정확도를 떨어뜨린다고 하였고, 또 원발 종양이 유방의 외측에 위치하고 있는 경우가 내측에 위치한 경우보다 감시림

프절의 발견율이 높다고 보고하였으며, Cox 등(17)은 수술 전 진단방법이나 원발 종양의 위치는 감시림프절 결과에 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. 또한 발견되는 감시림프절의 위치(흉골주위 림프절 및 내유림프절)가 방사성 동위원소의 주입 위치, 방법에 따라 차이가 있는 것으로 보고되고 있으며 본 연구에서는 절제된 감시림프절의 전체 137개 중에서 1개의 내유 림프절이 발견되었는데, 이는 피내(intradermal)주사를 시행하였던 Roumen 등(18)과 Leong 등(19)의 연구결과와도 같은 것이었다. 그리고 이외에도 발견율과 정확도에 영향을 미칠 수 있는 여러 요인들에 대한 연구 결과가 발표되고 있으나, 어느 한 가지 요인이 감시림프절의 결과를 결정하는 것은 아닌 것으로 생각된다. 따라서 감시림프절 절제술과 고식적인 액와확청술을 동시에 시행하고 결과를 비교하는 숙련기를 통하여 결과의 향상을 확인하고 만족스러운 결과가 계속 유지되는지를 확인하는 과정이 중요하다.(20,21)

본 연구에서는 절제된 감시림프절을 수술 중에 H&E 염색 동결조직검사를 이용하여 전이 여부를 판정하고 음성으로 보고된 경우에는 고식적인 액와확청술을 생략하였으며, 영구조직검사에서 양성으로 판정이 전환된 환자에 대해서도 추가적인 액와부 수술을 시행하지 않았다. 영구조직검사에서 전이 양성으로 전환되는 원인으로는 동결조직검사에서 많은 수의 절편을 검사하기 힘들고 H&E 염색하에서는 매우 적은 수의 암세포는 식별하기 어렵다는 것 등으로 생각할 수 있다. 실제로, 저자들의 경우 감시림프절 절제술을 시행한 초기에는 동결조직검사 시에 감시림프절의 한 단면만을 검사하였으나, 정확도를 향상시키기 위하여 감시림프절을 세 조각으로 등분하고 각 조각마다 전이 암세포를 검사하였으며 그 결과 위음성률이 18.3%로 낮아졌다.(7) 또한 Table 4에서 보듯이 영구조직검사에서 양성으로 전환된 11예 중 1예의 거대전이를 제외한 12예의 미세전이는 모두 면역조직화학검사에서 발견되었다. 저자들의 경우처럼 유방 종괴의 특징이 감시림프절 전이 여부를 결정하는 것은 아니나 종양이 큰 경우(T1c) 혹은 림프관 침윤이 있었던 경우는 많은 전이 가능성을 시사할 것으로 보인다. 수술 중에 전이세포를 정확하게 발견하기 위한 시도가 있기는 하지만 이들은 오랜 시간과 많은 인력을 필요로 한다는 단점을 가진다.(17,22) 이와 같이 현미경하에서 발견되는 감시림프절 암세포에 대한 그 의의와 치료법은 과거의 개념과는 사뭇 다르며 이에 관한 많은 논쟁들이 있다.

최근 미세전이의 의의에 대한 많은 관심이 모아지고 있으며 임상적 의미에 대한 활발한 연구가 이루어지는 추세이다.(23,24) 1~2개만이 절제되는 감시림프절 절제술의 출현은 림프절 전이에 대한 정밀한 검사를 가능하게 하였고 따라서 더욱 정확한 병기 설정이 가능하게 되었으며 미세전이의 발견이 용이하게 되었다. 이러한 결과는 유방

암에서의 미세전이 역할에 대한 재조명의 필요성을 느끼게 하였다. 림프절로 전이된 미세한 암 세포의 운명은 종양세포의 특성과 환자의 방어인자 간의 역학관계에 의하여 결정되나, 그 결과를 예측할 수 있게 하는 결정적인 단서는 아직 발견되지 않았다.

액와확청술의 임상적 의의에 대해 유일하게 전향적으로 임의화하여 연구한 National Surgical Adjuvant Bowel Project (NSABP) B-O4는 액와확청술을 시행 받지 않은 환자군에서 광청술을 시행 받은 환자군에 비하여 국소 재발률은 높았으나 생존율은 두 군 간에 차이가 없음을 보여주었다.(25) 또 다른 흥미로운 결과는 액와확청술을 시행하지 않은 군에서 실제적으로는 전이가 있을 것으로 예상되는 40%의 환자 중 17.8%만이 재발하였다는 사실이다. 이는 림프절에 전이된 암세포가 모두 재발을 일으키지는 않는다는 것을 보여준다. NSABP B-O4의 문제점으로 액와확청술을 시행하지 않은 환자 군으로 분류된 환자 중 약 35%는 부분적인 액와부 수술을 받았다는 점이 지적되며, 예상보다 적은 17.8%의 재발률은 이런 관점에서 해석되기도 한다. 그러나 한편으로는, 일반적으로 절제되는 감시림프절의 개수는 1~2개 정도이며, NSABP B-O4에서 행하여진 부분적인 액와부 수술로 절제된 림프절 중에는 감시림프절의 역할을 하는 림프절이 포함되어 있을 수도 있을 것이며 이런 효과 역시 낮은 재발률을 보인 또 다른 원인으로 생각될 수 있다. 액와확청술은 국소재발을 감소시킨다. 그러나 액와확청술이 생존율을 향상시키는지, 혹은 국소재발이 생존율을 낮추는지에 대한 인정할 만한 결과는 없다. 액와림프절 양성인 환자들에게 광청술을 시행한 후 국소 재발을 억제하기 위해 액와부에 방사선 치료를 첨가한 경우, 미미하지만 의의 있는 생존율의 향상이 보고되기도 하였다.(26,27) 그러나 액와확청술 단독으로 생존율에 영향을 미친다는 임의화된 연구는 아직 없다. Orr(28)는 중재분석을 통하여 림프절이 음성인 경우 광청술로 5.4%의 생존율 향상을 보고하였다. 그러나 Orr의 분석은 보조화학요법이 일반화된 현대에는 의미가 없어 보인다. 저자들의 경우 감시림프절 전이가 영구 조직검사에서 확인된 경우도 이에 대해 추가 수술이나 방사선 치료를 하지 않았으며, 단지 그 효과에 대하여는 논쟁적이나 보조항암화학요법(adriamycin+cytosan 4회, taxol 4회)을 시행하였는데 추적기간 동안 재발 환자는 없었다.

향후 전향적으로 고려되어야 할 것은, 본 연구의 경우와 같이 감시림프절 음성인 경우 고식적인 액와확청술을 생략할 수 있다는 것뿐만 아니라 감시림프절이 양성이라도 비감시림프절이 전이 음성인 경우가 많으므로 액와확청술을 생략할 수 있다는 것이며, 최근 들어 이러한 조건에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.(29) Chu 등(30)은 감시림프절에서 전이가 발견되더라도, 원발종양의 크기가 작을수록, 그리고 감시림프절에 전이된 암 세포 군

의 크기가 작을수록 비감시림프절은 음성일 확률이 높다고 보고하였다.

현재 National Surgical Adjuvant Bowel Project (NSABP)와 American College of Surgeons Oncology Group (ACSOG)에서 액와림프절 광청술을 생략하고 감시림프절 절제술만을 시행하는 술식에 대한 임의화된 전향적 연구를 세계적으로 실시하고 있으며, 이러한 연구들과 본 연구의 장기적인 추적 관찰 결과는 감시림프절 절제술의 이론적 타당성을 증명할 수 있을 것으로 생각한다. 유방암의 액와부에 대한 술기로 감시림프절 절제술이 고식적인 액와림프절 광청술을 대체하는 시대가 머지않은 장래에 도래할 것으로 예상하며, 국내 최초로 감시림프절 절제만으로 수술을 끝내는 전향적 연구 결과를 보고하고자 한다.

## 결 론

본 연구는 1999년 6월부터 2002년 12월까지, 수술 중에 시행한 동결조직검사에서 감시림프절이 음성으로 판정 받은 유방암 환자에 대하여 고식적인 액와광청술을 생략하고 감시림프절 절제술만을 시행한 임상 관찰 결과이다. 임상적으로 환측 액와 림프절이 축지되지 않으면서 미세 침윤성 관상피내암 혹은 원발 종양의 크기가 2 cm 이하인 침윤성 암으로 진단 받은 유방암 환자 중에서 환측 액와부에 수술을 받은 과거력이 있거나, 진단을 위하여 광범위한 종괴절제생검술을 시행 받았거나, 유도항암요법을 시행 받았거나, 다발성 유방암을 가진 환자를 제외한, 총 85명의 환자를 대상으로 하였다. 감시림프절은  $^{99m}\text{Tc}$  antimony trisulfide colloid를 사용하여 감마카메라와 감마검출기 탐식자로 탐색하였다. 전이 판정은 수술 중 동결조직검사와, H&E 염색, 면역조직화학 염색을 이용한 수술 후 연속절편 영구조직검사를 바탕으로 하였다. 감시림프절 절제술을 시행하는 데 소요된 시간은 평균 14분이었으며, 수술로 인한 합병증은 없었다. 동결조직검사에서 음성 판정을 받았으나 영구조직검사에서 전이 양성으로 전환된 경우가 11예에서 있었으며 이 중 10예는 면역조직화학 검사에서 발견된 미세전이였고, 나머지 1예는 2.5 mm 크기의 거대전이를 가진 경우였다. 85명 환자에 대한 평균 23.1개월(2~44개월)간의 추적관찰 기간 중, 환자의 수술 후유증이나 액와부 국소 재발이 발생한 경우는 없었다. 1명의 환자가 간 전이로 인하여 수술 후 17개월 만에 사망하였으나 역시 국소 재발은 없었다. 본 연구진은 향후 조기 유방암 환자들에게 고식적인 액와광청술을 생략하고 감시림프절 절제술만을 시행하는 시대가 올 것으로 예상하며, National Surgical Adjuvant Bowel Project (NSABP)와 American College of Surgeons Oncology Group (ACSOG)와 더불어 국내 최초로 단기 추적한 임상결과를 보고하는 바이다. 그러나 장기 추적에 따른 결과에 대하여는 후속으

로 발표하고자 한다.

## REFERENCES

- 1) Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
- 2) NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991;265:391-5.
- 3) Moore MP, Kinne DW. Axillary lymphadenectomy: a diagnostic and therapeutic procedure. *J Surg Oncol* 1997;66:2-6.
- 4) Cady B. Lymph node metastases. Indicators, but not governors of survival. *Arch Surg* 1984;119:1067-72.
- 5) 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* 1993;2:335-9; discussion 40.
- 6) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8;discussion 8-401.
- 7) Choi JW, Jung WH, Park BW, Lee HD, Oh KK, Ryu YH. Experiences with sentinel lymphadenectomy in 157 cases of breast carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2002;62:119-26.
- 8) Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-22.
- 9) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
- 10) Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992;66:136-8.
- 11) Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M. 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* 1981;152:765-72.
- 12) Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996;131:301-8.
- 13) Silverstein MJ, Giersen ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 1994;73:664-7.
- 14) Haffty BG, McKhann C, Beinfeld M, Fischer D, Fischer JJ. Breast conservation therapy without axillary dissection. A rational treatment strategy in selected patients. *Arch Surg* 1993;128:1315-9;discussion 9.
- 15) Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histo-

- pathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997;226:271-6;discussion 6-8.
- 16) Guenther JM. Axillary dissection after unsuccessful sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am Surg* 1999;65:991-4.
- 17) Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-51;discussion 51-3.
- 18) Roumen RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM. Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:495-502.
- 19) Leong SP, Morita ET, Treseler PA, Wong JH. Multidisciplinary approach to selective sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Breast Cancer* 2000;7:105-13.
- 20) Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;126:714-20;discussion 20-2.
- 21) Cox CE, Bass SS, Boulware D, Ku NK, Berman C, Reintgen DS. Implementation of new surgical technology: outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6:553-61.
- 22) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368-73.
- 23) Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer* 1997;80:1188-97.
- 24) Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-36.
- 25) Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674-81.
- 26) Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC, Fourquet A, Gautier C, et al. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. The Breast Carcinoma Collaborative Group of the Institut Curie. *Lancet* 1992;339:1245-8.
- 27) Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.
- 28) Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:109-16.
- 29) Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:248-54.
- 30) Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229:536-41.