J Korean Surg Soc 2010;79:163-172
DOI: 10.4174/jkss.2010.79.3.163

□ 원 저 □

악성흑색종에서 감시림프절 생검술의 유용성 연구

성균관대학교 의과대학 외과학교실, [1]성형외과학교실

허성모 · 김성훈 · 이세경 · 김완욱 · 최재혁 · 김상민 · 임소영[1] · 변재경[1]
문구현[1] · 최준호 · 이정언 · 김지수 · 남석진 · 양정현 · 김정한

Clinical Usefulness of Sentinel Lymph Node Biopsy in the Surgical Treatment of Malignant Melanoma

Sung Mo Hur, M.D., **Sung Hoon Kim,** M.D., **Se Kyung Lee,** M.D., **Wan Wook Kim,** M.D., **Jae Hyuck Choi,** M.D., **Sangmin Kim,** Ph.D., **So Young Lim,** Ph.D.[1], **Jai Kyung Pyon,** Ph.D.[1], **Goo Hyun Mun,** M.D.[1], **Jun-Ho Choe,** M.D., **Jeong Eon Lee,** Ph.D., **Jee Soo Kim,** Ph.D., **Seok-Jin Nam,** Ph.D., **Jung-Hyun Yang,** Ph.D., **Jung-Han Kim,** Ph.D.

Departments of Surgery and [1]Plastic Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study was to evaluate the usefulness of sentinel lymph node (SLN) biopsy in the treatment of primary melanoma.

Methods: Fifty-one cases that were diagnosed as malignant melanoma of the skin without clinical evidence of regional lymph node metastasis and underwent SLN biopsy at Samsung Medical Center were analyzed retrospectively. A lymphoscintigraphy with peritumoral injection of radionuclide was performed preoperatively. SLNs were identified using a hand-held gamma probe and by methylene blue dye injection intraoperatively.

Results: Twenty patients (39%) had metastasis in the SLN and they underwent immediate complete radical dissection of the nodal basin. Among the 20 patients who had SLN metastasis, additional metastatic lymph nodes were detected in 5 patients after the complete lymph node dissection. When several clinico-pathologic parameters such as gender, age, primary tumor location, draining nodal basin, tumor depth and size of tumor were compared between SLN positive group and negative group, there was a significant difference in the mean thickness of melanoma between SLN (+) group (5±2.9 mm) and SLN (−) group (4.5±5.0 mm) ($P<0.05$). In the same way, as the thickness of melanoma increased, positive SLN were detected more frequently ($P<0.05$). Recurrences occurred in 18 patients (35.3%) during the follow-up period, but only one case in 31 patients with negative SLN recurred at the SLN basin without evidence of distant or loco-regional recurrence (false negative rate 4.8%). Lymphedema of extremity developed in 9 patients who underwent complete radical lymph node dissection and 2 patients who underwent only SLN biopsy had a very mild-form lymphedema.

Conclusion: SLN biopsy in the treatment of cutaneous melanoma is a safe, useful and feasible method to identify status of regional lymph node with low false negative rates and low complications. **(J Korean Surg Soc 2010;79:163-172)**

Key Words: Malignant melanoma, Sentinel lymph node, Lymphoscintigraphy, Gamma probe
중심 단어: 악성흑색종, 감시림프절, 림프신티그램, 감마탐색자

책임저자: 김정한, 서울시 강남구 일원동 50, ㉾ 135-710, 삼성서울병원 외과
Tel: 02-3410-3479, Fax: 02-3410-6982, E-mail: jinnee.kim@samsung.com
접수일 : 2010년 3월 18일, 게재승인일 : 2010년 5월 24일

서 론

악성흑색종은 미국에서 2008년에 전체 암환자 중 남녀에서 각각 5%, 4%를 차지하고 있으며, 2008년에 새로 발생한 환자수는 62,480명으로 빈도가 적지 않은 악성종양에 속하며 또 이에 대한 연구도 활발한 편이다.(*1*) 반면, 2000~2002년 국내 자료에 따르면 악성흑색종은 인구 10만 명당 남녀에서 각각 0.6명, 0.5명의 빈도로 발생하는 매우 드문 질환이다.(*2*) 악성흑색종에서 구역림프절의 상태는 병기를 결정하고 치료계획을 세우는데 있어서 중요한 역할을 할 뿐만 아니라 가장 중요한 예후 인자로 알려져 있다.(*3,4*) 악성흑색종 병변에 대한 수술을 시행할 경우 원발 부위의 절제 시 구역림프절 곽청술을 같이 시행하기도 하였으나 그에 따른 상처감염, 림프부종, 신경손상 등의 합병증이 발생할 가능성이 있으며, Sim 등(*5*)과 Coates 등(*6*)은 임상적으로 전이가 의심되지 않는 환자에서 시행한 예방적(prophylactic or elective) 림프절 절제술은 환자의 생존율에 영향을 끼치지 않는다는 결과를 발표하였다. 이에 근거하여, 정확한 병기 및 예후를 평가할 뿐만 아니라 기본으로 행해지는 림프절 절제술로 인한 합병증의 발생을 방지하기 위한 대안으로 감시림프절 생검술이 대두되었고, 1992년에 Morton 등(*7*)이 생체 염료를 이용하여 악성흑색종에서 감시림프절 생검술의 정확성과 유용성을 보고한 이후 여러 기술적인 발전이 이루어져 현재에는 방사성동위원소와 감마탐색자, 생체 염료를 같이 사용하여 감시림프절을 발견하는 단계에까지 이르렀다.(*8,9*) 가장 최근 판의 AJCC (American Joint Committee on Cancer) 병기 시스템에는 악성흑색종에서 감시림프절 생검을 권장하고 있으며 악성흑색종에서 표준적인 병기 설정 술기로 널리 이용되고 있다.(*10*)

국내에는 Lee 등(*11*)이 12예의 피부 악성종양에서 감시림프절을 이용한 치험예를 보고하였고, 그 외에 성형외과와 피부과 영역에서 악성흑색종에서의 감시림프절의 이용에 관한 보고들이 있지만 연구대상 환자수가 많지 않아 임상적 의의를 논하기에는 어려움이 있다.(*12-14*) 또한 외과 영역에서 악성흑색종의 발병률이 매우 낮아 이에 대한 수술적 치료 경험이 많지 않을 뿐만 아니라 감시림프절 생검술이 아직은 보편적으로 시행되지 않고 있으며 서혜부의 경우 림프절에 대한 곽청술이 적절히 시행되지 않는 것이 국내의 현실이다. 이에 저자들은 삼성서울병원 외과에서 시행된 악성흑색종의 감시림프절 생검술을 소개하고 수술 후의 결과를 평가하여 이의 임상적 유용성에 대해 알아보고자 하였다.

방 법

2002년 3월부터 2008년 12월까지 병리조직검사에서 악성흑색종을 진단 받고 삼성서울병원에서 병변 절제 및 감시림프절 생검술을 받은 51명의 환자들을 대상으로 후향적 조사를 하였다. 내원 당시 원발부위병변과 함께 구역림프절 전이 소견이 있어 감시림프절 생검 없이 바로 구역림프절 곽청술을 시행 받은 환자들은 이 연구에서 제외하였다. 대상환자는 모두 수술 전 조직검사에서 피부 병변의 악성흑색종으로 진단을 받았으며 구역림프절에 대한 초음파검사, 복부 또는 흉부 CT, 최근에 들어서는 양전자방출단층촬영술(PET) 등으로 구역림프절 또는 원격전이여부를 파악하였다(Fig. 1). 이들에 대한 감시림프절 생검의 적응증은 임상적으로 림프절 전이 및 다른 전이가 없으면서 병변이 피부 기저막 이상 침윤 되었거나 Breslow thickness 1 mm 이상 침윤한 경우로 하였으며, 외부에서 조직검사를 시행하였거나 또는 절제술을 받아 침윤 깊이를 알 수 없는 경우도 포함하였다. 림프신티그램(lymphoscintigram)은 검사 시기에 따라 사용한 방사선동위원소의 종류가 달랐는데, 2002년엔 ^{99m}Tc-Antimony sulfide colloid (Korea Atomic Energy Research Institute, Yuseong, Korea)를 사용하였고, 2002년 중

Fig. 1. F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography. It shows a malignant lesion on right finger tip (arrow).

반부터 2008년 중반까지는 ^{99m}Tc-Tin-colloid (Korea Atomic Energy Research Institute, Yuseong, Korea)를 사용하였으며, 2008년 중반 이후로는 ^{99m}Tc-Phytate (FUSIFILM RI Pharma Co., Ltd., Tokyo, Japan)를 사용하였다. 74 MBq (2 mCi) 방사선동위원소 0.44 ml를 종양주위(또는 생검 흉터 주위)로 12시, 3시, 6시, 9시 등 4곳에 피부 내 주사한 후에 환자는 앙와위 자세로 누운 다음 감마카메라(ECAM, Simens, Berlin and Munich, Germany)를 이용하여 영상을 얻었다. 30초 간격으로 128×128 매트릭스 크기의 60 프레임 동적 영상을 얻었고, 13 cm/분의 속도로 256×1,024 매트릭스 크기의 전신스캔영상을 얻었다(Fig. 2). 수술 중 감시림프절의 위치 파악을 위해 수술 전 약 5～10분에 메틸렌블루(Tera pharmaceuticals, Buenn Park, CA, USA) 염료를 종양주위에 주사하였다. 림프신티그램을 통해 감시림프절의 위치를 파악한 후 감마탐색자(NEO2000®, Neoprobe Co., Dublin, OH, USA or Gamma Finder®II, W.O.M. WORLD OF MEDICINE AG, Ludwigsstadt, Germany)를 이용하여 감시림프절이 위치한 곳의 피부에 표시를 한 후에 감시림프절 생검술을 시행하였다. 수술 중 생체염료에 착색되거나 감마탐색자에 검출된 것을 감시림프절로 간주하였고, 감시림프절 생검과정에서 주변의 림프절이 같이 포함되어 절제되었다(비감시림프절). 생검 후에 동결절편 병리검사를 시행하여 림프절 전이가 발견되면 악성흑색종 병변의 수술 시 구역림프절 곽청술을 시행하였고, 수술 중 동결절편 병리검사를 하지 않고 수술 후 시행한 영구 파라핀절편 병리검사에서 림프절에 전이 소견이 보인 경우에는 재수술을 통해 구역림프절 곽청술을 시행하였다. 수술 후 환자들은 첫 1년간은 3개월마다, 이후 6개월 간격으로 이학적 검사 및 원발 부위부터 구역림프절까지를 포함하는 초음파 검사를 시행하였고, 전신재발을 발견하기 위해서는 6개월 간격으로 흉부 촬영과 복부 CT 등을, 양전자방출단층촬영(PET)은 환자에 따라 간헐적으로 시행하였다. 5년이 경과하였을 경우에는 1년 간격으로 추적 검사를 진행하였다. 평균 추적관찰 기간은 33.8개월(2～90개월)이었다. 51예의 대상 환자들의 임상적 특성 및 감시림프절 생검의 결과를 조사하여 감시림프절 전이와의 연관성을 분석하였고, 감시림프절 생검 결과에 따른 수술 방법에 대해서도 조사하였다. 또한 수술 후 재발 양상을 파악하여 악성흑색종에 있어 감시림프절 생검의 유용성을 분석하였고 감시림프절 전이군과 비전이군 간의 무병생존율의 차이를 조사하였다. 통계 분석을 위해 원발 병변의 두께와 감시림프절 전이와의 관계는 Cochran-Armitage test 방법을 통하여 분석하였고, 감시림프절 전이군과 비전이군 간의 비교는 Mann Whitney 또는 Fisher's Exact test를 사용하였다. 무병생존율은 악성흑색종의 재발이 없는 상태로 정의하였고 이를 구하기 위해 Kaplan-Meier method를 적용하였으며, 감시림프절 전이가 있는 군(양성)과 없는 군(음성) 간의 무병생존율을 비교해 보기 위해서 Log rank test를 사용하였다. 통계소프트웨어로는 PASW Statistics 17.0를 이용하였고, $P<0.05$인 경우에 통계학적 의미를 부여하였다.

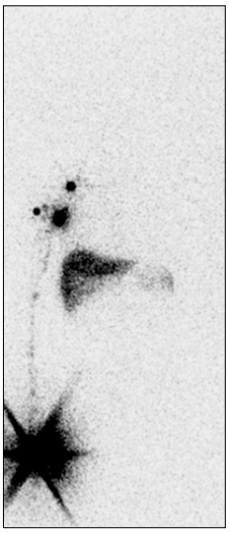

Fig. 2. Tc-99m labeled lymphoscintigraphy. Sentinel lymph node is identified as a hot uptake in right axillary area.

결 과

1) 임상적 특성

51예 환자의 평균 연령은 55.8세(35～87)이었고, 남자가 27예, 여자는 24예이었다. 종양의 원발 부위 위치는 하지가 31예(61%), 상지가 14예(27%), 체간이 5예(10%), 상지와 체간에 동시에 있는 경우가 1예(2%)였다. 악성흑색종 원발 병변에 대한 수술은 광범위 절제술이 41예(80%), 절단술 9예(18%), 광범위 절제술과 절단술을 같이 시행한 경우가 1예(2%)였다(Table 1).

2) 감시림프절 생검 결과

감시림프절 검출 방법으로는 생체염료와 방사선동위원소를 함께 이용한 경우가 26예(51%)로 가장 많았고, 방사성동위원소만 이용한 경우가 19예(37%), 생체염료만 이용한 경우는 6예(12%)였다. 방사성동위원소를 이용한 45예 중

Table 1. Clinicopathologic characteristics of the patients

Variable	No. of patients (%)
Age (yr)	55.8±10.6 (35～87)*
Sex	
Male	27 (53)
Female	24 (47)
Site of primary melanoma	
Lower extremities	31 (61)
Upper extremities	14 (27)
Trunk	5 (10)
Upper extremities & trunk	1 (2)
Regional basin site	
Inguinal	29 (57)
Axillar	18 (35)
Popliteal	2 (4)
Axillar+inguinal	1 (2)
Inguinal+popliteal	1 (2)
Detection method of SLN†	
Radioisotope+dye	26 (51)
Radioisotope only	19 (37)
Dye only	6 (12)
Operation for primary melanoma	
Wide excision	41 (80)
Amputation	9 (18)
Wide excision+amputation	1 (2)
Thickness of melanoma (mm)	
≤1	6 (12)
1.01～2	6 (12)
2.01～4	12 (23)
＞4	20 (39)
Unknown	7 (14)
SLN status	
Positive	20 (39)
Negative	31 (61)

*Mean±SD (range); †SLN = sentinel lymph node.

43예에서 림프신티그램에서 감시림프절이 발견되었고 2예에서는 발견되지 않았다. 그러나, 림프신티그램에서 감시림프절이 발견되지 않는 2예 중 1예는 수술 중 함께 사용한 생체염료로 감시림프절을 발견하였고 다른 1예에서는 수술 중 감마탐색자를 사용하여 감시림프절을 발견하였다. 감시림프절 유역(basin)은 서혜부 29예(57%), 액와부 18예(35%), 슬와부 2예(4%)였고, 병변이 상지와 체간에 동시에 있었던 1예(2%)에서는 감시림프절 유역이 액와부와 서혜부에 모두에 있었으며, 하지에 발생한 환자 중 1예(2%)에서는 동측의 서혜부와 슬와부 2곳에서 감시림프절이 발견되었다. 모든 환자에서 감시림프절을 발견할 수 있었으며(발견율 100%), 51예의 환자에서 감시림프절 생검 시 총 180개의 림프절을 절제하였다. 이 중 감시림프절은 150개로 1명의 환자에서 평균 3.5개(1～13)가 절제되었고, 비감시림프절은 0.6±1.0개(0～5)가 포함되어 절제되었다. 총 51예 중 20예(39%)에서 감시림프절 전이가 발견되었다. 이들 중 단일 감시림프절에 전이가 있는 경우는 12예(60%), 2개의 감시림프절에 전이가 있는 경우는 7예(35%)였고, 3개의 감시림프절에 전이가 있는 경우는 1예(5%)였다. 단일 감시림프절에서 전이 소견을 보였던 예들 중 1예에서는 같이 생검된 비감시림프절 1개에서도 전이가 동반되어 있었으나, 감시림프절유역에 대한 곽청술을 시행한 결과에서 추가로 발견된 전이 림프절은 없었다. 동결절편이나 영구조직검사에서 감시림프절 또는 비감시림프절에서 전이 소견을 보인 20예에서 구역림프절 곽청술을 시행하였고, 이 중 5예에서만 수술 후 시행한 병리조직검사에서 잔존 림프절의 전이 소견을 보였으나, 15예에서는 더 이상의 전이 림프절은 없었다. 감시림프절 전이 여부에 따라 감시림프절 양성인 군과 음성인 군으로 나누어 두 군간의 성별, 연령, 종양 발생 부위, 종양의 침윤 두께 및 크기, 감시림프절 유역, 감시림프절의 검색방법 등을 비교해 보았을 때, 종양의 침윤 두께에서 감시림프절 양성인 군이 5.5±2.9 mm, 음성인 군이 4.5±5.0 mm로 통계학적으로 유의한 차이(P＜0.05)를 보였고 다른 항목에선 통계적 유의성이 없었다(Table 2).

3) 원발 병변의 두께와 림프절 전이

병리조직검사 결과에서 병변의 평균 크기는 21.4±13.4 mm (5.0～80.0, 미상 10예), 평균 두께 4.9±4.3 mm (0.2～18.0, 미상 3예)였다. 병변의 두께를 알지 못했던 3예를 제외한 48예를 병변의 두께를 기준으로 감시림프절 상태를 분석해 보았을 때, 두께가 1 mm 이하였던 10예에서 감시림프절 전이의 예는 없었고, 두께가 4 mm를 초과하는 19예 중 11예(57.9%)에서 감시림프절 전이 소견이 보여 병변의 두께가 증가할수록 감시림프절 전이의 예가 증가하는 결과를 보였다(P＜0.05) (Table 3).

4) 재발 양상 및 예후

51예의 평균 경과 추적 기간은 33.8개월(2～90)이었고 경과 추적 기간 동안 18예(35.3%)에서 재발을 하였는데, 이들의 수술 후 재발까지의 걸린 평균 기간은 17.3개월(5～52)이었다. 이들의 재발 양상을 살펴보면 원격 재발 6예(33.3%), 감시림프절 생검술을 시행하지 않았던 다른 구역림프절에서 재발한 경우가 2예(11.1%), in-transit(피부 또는 피하 전이가 원발병소로부터 2 cm 이상 떨어져 발생하며 구역림프절

Table 2. Comparison of characteristics between SLN positive and SLN negative group

Variable	SLN* (n=51)		P-value
	Positive (n=20)	Negative (n=31)	
Age (mean±SD†) (yr)	57.3±10.0	54.7±11.0	NS‡
Sex			NS
Male	14 (70%)	13 (42%)	
Female	6 (30%)	18 (58%)	
Tumor location			NS
Upper extremities	6 (30%)	8 (26%)	
Lower extremities	11 (55%)	20 (65%)	
Trunk	3 (15%)	2 (6%)	
Upper extremities & trunk	0	1 (3%)	
Tumor thickness§ (mean±SD) (mm)	5.5±2.9	4.5±5.0	<0.05
Tumor size‖ (mean±SD) (mm)	22.9±17.4	20.4±10.0	NS
Regional basin site			NS
Axilla	7 (35%)	11 (36%)	
Inguinal	10 (50%)	19 (61%)	
Popliteal	2 (10%)	0	
Axilla+inguinal	0	1 (3%)	
Inguinal+popliteal	1 (5%)	0	
Detection method of SLN			NS
Radioisotope+dye	10 (50%)	16 (52%)	
Radioisotope only	8 (40%)	11 (36%)	
Dye only	2 (10%)	4 (13%)	
Mean number of sampled SLN	2.8±2.0	3.0±2.6	NS

*SLN = sentinel lymph node; †SD = standard deviation; ‡NS = not significant; §Exclude 3 unknown cases; ‖Exclude 10 unknown cases.

Table 3. Number of cases according to depth and metastatic sentinel lymph node

Depth (mm)	No. of cases	No. of metastatic cases (%)
≤1	10	0 (0)
1.01～2	6	2 (33.3)
2.01～4	13	6 (46.2)
>4	19	11 (57.9)
Total	48*	19

*Exclude 3 unknown cases.

Table 4. Recurrence by histologic status of sentinel lymph node

Site of recurrence	SLN* (+) (n=20)	SLN (−) (n=31)	Total (n=51)
Local	0	1	1
SLN basin	0	1	1
In transit	2	0	2
Regional LN†‡	1	1	2
Distant	4	2	6
Combined			
In transit+regional LN after CLN§ dissection	1	0	1
Local+SLN basin	0	1	1
Distant+SLN basin	0	2	2
Distant+regional LN after CLN dissection+regional LN‡	2	0	2
Total	10	8	18

*SLN = sentinel lymph node; †LN = lymph node; ‡Previous unmapped basin; §CLN = complete lymph node.

까지 이르지 않은 상태) 재발 2예(11.1%), 감시림프절 생검만 시행한 감시림프절 유역 재발 1예(5.6%), 국소 재발이 1예(5.6%), 그리고 두 군데 이상 재발이 동반된 경우는 6예(33.3%)였다. 이를 감시림프절 양성인 군과 음성인 군으로 나누어 보았을 때, 감시림프절 양성인 군의 경우 전체 20예 중에 10예(50.0%)에서 재발하였고, 감시림프절 음성인 군의 경우는 31예 중 8예(25.9)%에서만 재발하였다(Table 4). 재발이 있었던 18예 중에 림프절에서 재발이 있거나 동반된 경우가 9예였고, 이 중 감시 림프절 생검술만 시행한 후 감시림프절 유역에서 재발한 경우는 4예였다. 이 중 2예는 간, 폐전이 등의 원격전이와 동반되었고 1예에서는 국소전이가 같이 발견되었으며, 감시림프절 유역에서만 재발한 것

Table 5. Cases of recurrence on SLN* basin in SLN negative patient

Case	Sex/ age	Primary tumor	SLN basin	SLNB† method	Number of SLN	Depth (mm)	Recurrence site	Recurrence after op (month)
1	M/59	Lt‡ palm	Lt axilla	Isotope+dye	6	6	Lt axillary LN§, lung	38
2	F/56	Lt calf & sole	Lt inguinal	Isotope+dye	13	2.5	Lt inguinal LN, Lt calf	23
3	F/58	Back	Lt axilla	Isotope+dye	1	6	Lt axillary LN, lung, liver, spine	7
4	F/65	Rt‖ breast	Rt axilla	Isotope+dye	1	14	Rt axillary LN	6

*SLN = sentinel lymph node; †SLNB = sentinel lymph node biopsy; ‡Lt = left; §LN= lymph node; ‖Rt = right.

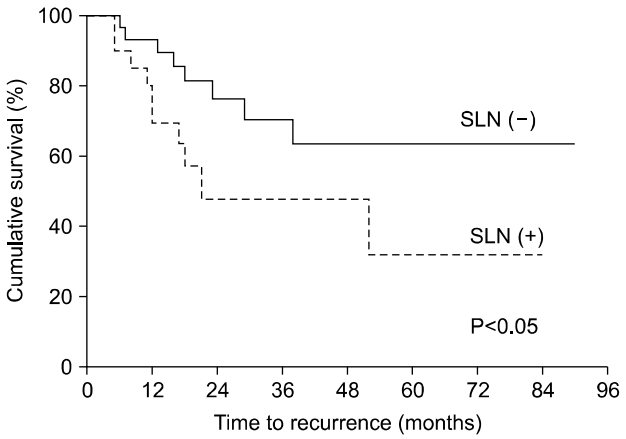

Fig. 3. Recurrence free survival between sentinel lymph node (SLN) positive group and SLN negative group.

은 단 1예(위음성율 4.8%)였다(Table 5).

추적관찰 기간 중 3예가 악성 흑색종이 원인으로 사망하였는데, 이 중 2예는 감시림프절 양성인 경우였고 다른 1예는 감시림프절 음성인 경우였다. 감시림프절 양성군과 음성군간의 무병생존율을 비교하였을 때 감시림프절 양성군의 5년 무병생존율은 31.8%, 감시림프절 음성군은 63.4%였다(Fig. 3). 두 군간의 무병 생존 곡선상에서는 감시림프절 음성인 군이 양성인 군에 비해 양호한 결과를 보였으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P<0.05$).

5) 합병증

입원 중 출혈, 감염 및 신경 손상 등의 감시림프절 생검술에 따른 합병증은 경미한 피부괴사를 제외하곤 없었다. 이들의 재원기간 분포는 3~56일이었으며 재원기간이 긴 경우는 대부분 피판술 또는 피부이식의 회복을 위한 기간이었다. 대부분 1~2주 동안 입원 치료를 받았지만, 대부분 악성흑색종 원발 부위의 수술에 따른 회복 기간이었으므로 감시림프절 생검술로 인한 재원기간을 분석해 볼 수 없었다. 수술 후 경과 관찰 기간 동안 51예의 환자 중 11예(21.6%)에서 림프부종이 발생하였다. 이 중 9예는 감시림프절 생검 당시 전이가 있어 구역림프절 절제술을 시행했던 예에서 발생한 경우였고, 감시림프절 생검만 시행했던 전체 31예 중에서는 오직 2예(6.5%)에서만 경미한 림프부종이 발생하였다.

고 찰

감시림프절 생검술은 현재 국내의 유방암 분야에서도 그 효용성이 인정되고 있으며 임상적으로 액와림프절에 전이가 없는 유방암에서 표준적인 술식으로 사용되고 있다. 악성흑색종에서 감시림프절 생검술의 장점으로는 림프절 전이가 없는 경우 불필요한 예방적 림프절 곽청술과 그로 인한 합병증 발생을 예방할 수 있고, 만약 림프절 전이가 있을 경우에는 조기에 치료적 림프절 절제술을 시행할 수 있으며, 정확한 병기 및 예후와 관련된 정보를 알 수 있을 뿐만 아니라, 수술 후 보조치료(adjuvant therapy)의 대상자를 선정하고 이와 관련된 임상 시험을 용이하게 하는 점들이 있다.(*15-17*) 림프절 곽청술로 인한 가장 흔한 합병증으로 림프부종이 발생할 수 있는데, 특히 하지 림프부종이 발생하는 경우 상지의 림프부종보다 일상생활에 있어 좀더 심각한 장애를 초래할 수 있으므로 이러한 합병증의 측면에서 볼 때 이 방법의 유용성이 더 강조될 수 있다.

감시림프절을 얼마나 잘 발견하는가에 대한 문제는 감시림프절 생검술에서 가장 중요한 요소이다. 본 연구에서 감시림프절의 발견율은 100%였으며 수술 전 임상적으로 림프절 전이가 없었던 환자들 중 39%에서 감시림프절 전이를 발견하였다. 여러 연구자에 의하면 악성흑색종에서 감시림프절의 발견율은 87~99%로 매우 높으며, 임상적으로 림프

절에 전이가 없는 환자에서 감시림프절 전이 빈도는 18～24%로 보고되고 있다.(*7,16,18,19*) 이전의 보고에 따르면 감시림프절 생검 방법에 따라 발견율의 차이를 보이기도 하였는데, Gershenwald 등(*9*)이 발표한 626명의 악성흑색종 환자를 대상으로 감시림프절 발견 방법에 대한 연구에 따르면, 생체염료만을 사용하였을 때의 발견율이 87%인데 반해 생체염료와 방사선동위원소를 같이 사용한 경우는 99%로 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였다. 또한, 임상적으로 림프절 전이가 없었던 악성흑색종 환자 726명을 대상으로 한 연구에서는, 생체염료만을 사용한 결과 감시림프절 위음성율이 12%였으나 생체염료와 방사선동위원소를 함께 사용 결과 2.6%였음을 보고하면서 생검술 방법에 따라 위음성율의 차이가 있음을 주장하기도 하였다.(*19*) 본 연구에서, 생체염료만 사용하였을 때 평균 2.1개의 감시림프절을 발견하였고, 방사성동위원소만 사용 시 2.4개, 생체염료와 방사성동위원소를 모두 사용하였을 때 3.5개로 통계학적인 차이를 보이지 않았으나 두 가지를 동시에 사용한 경우에서 절제된 림프절의 수가 많음을 알 수 있었다. 최근 들어 저자들의 감시림프절 생검 방법에 있어 방사성동위원소와 감마탐색자만의 사용이 늘고 있는데, 그 이유는 수술 부위에 생체염료의 착색으로 원발부위 피부종양절제에 이은 피판 수술 및 피부이식을 어렵게 하고 하지의 수술 시 생체염료의 서혜부 림프절까지의 도달거리가 일정하지 않는 점이 한 원인이 될 수 있겠다. 본 저자들의 연구 결과에서 보듯이 악성흑색종에서 감시림프절 생검은 이미 국내에서 보편화된 유방암에서의 생검과 마찬가지로 감시림프절 발견이 용이하고 촉진이나 초음파 등의 수술 전 검사에서 전이 소견이 없었던 환자에서 39%의 림프절 전이를 발견할 수 있을 만큼 유용한 수술 방법이라 할 수 있다. 또한 절제된 감시림프절에 전이 소견을 보였던 20예 환자 중 12예에서 감시림프절에만 전이가 있었던 사실을 미루어 볼 때 이의 유용성은 더 강조될 수 있다. 합병증의 측면에서 감시림프절 생검만을 시행하였던 환자 2예에서 경미한 림프부종이 발견되었는데 구역림프절 곽청술 후 발생했던 것과 비교해 보았을 때 매우 적었고(45% vs. 6.5%), 또한 감시림프절 전이가 없었던 환자 중 1예만이 감시림프절 유역에서 재발한 결과를 보여 감시림프절 생검술이 덜 침습적이고 환자의 림프절 전이 상태를 비교적 정확히 파악할 수 있으며 다른 추가적인 치료를 시행하는데 있어 필수적인 방법으로 생각된다.

본 연구에서 사용한 방사성동위원소는 검사 시기에 따라 종류가 달랐는데 ^{99m}Tc-Tin-colloid를 사용한 경우가 42예, ^{99m}Tc-Antimony sulfide colloid 1예, ^{99m}Tc-Phytate 3예로 대부분의 경우 Tin-colloid를 사용하여 각 동위원소에 따른 결과를 비교 분석할 수는 없었다. 하지만 한 연구 결과에 따르면 림프신티그램 검사 시에 이용하는 방사선동위원소의 종류에 따라 감시림프절 발견에 차이가 있음을 보고하고 있다. 유방암 환자를 대상으로 ^{99m}Tc-Tin-colloid와 ^{99m}Tc-Phytate를 비교한 연구 결과에서는, 림프신티그램 영상에서의 감시림프절 발견율은 각각 89.4%, 97.0%였으며, 수술 중 감마탐색자에서 발견율은 각각 87.1%, 100%로 ^{99m}Tc-Phytate가 더 우수하다는 결과를 보인 바 있다.(*20*)

악성흑색종 진단에서 전통적인 염색 방법 외에 S-100이나 HMB45 등을 이용한 면역조직화학염색법이 도입되어 임상에서 이용되고 있다. Vaggelli 등(*21*)과 Li 등(*22*)은 면역조직화학염색법을 이용하면 감시림프절의 전이 여부를 보다 정확히 알 수 있으며, 조직의 연속절편 및 H&E 염색과 더불어 면역조직화학염색법을 일상적으로 사용할 것을 권장하였다. 본 연구 중 1예의 환자에서 수술 중 시행한 동결절편 검사에서는 감시림프절이 음성 소견이었으나 연속절편 후 S-100 및 HMB45 면역조직염색에서 미세 전이를 발견하여 추가로 잔여림프절 곽청술을 시행하였는데, 추가로 전이된 림프절은 발견되지 않았다. 이와 같은 연속절편검사를 모든 환자에서 시행하지는 않았으나 위의 사례에서와 같이 이러한 방법은 미세전이(microscopic metastasis)까지도 발견할 수 있는 보다 정확한 방법이므로 가능하다면 모든 환자에게 적용할 수 있도록 노력해야 할 것이다.

악성흑색종에서 감시림프절 전이 가능성은 병변의 두께에 따라 높아지는 것으로 알려져 있다. 감시림프절 생검술을 받은 1,375명의 악성흑색종 환자를 대상으로 한 연구에서 두께가 1 mm 이하인 종양에서 4%, 1～2 mm인 종양 12%, 2～4 mm 종양의 28%, 4 mm를 초과하는 종양의 44%에서 감시림프절에 전이가 있는 것으로 보고 된 바 있다.(*10*) 1 mm 미만의 악성흑색종은 저위험군으로 분류되며, 임상적으로 림프절 전이 소견이 없으면서 악성흑색종의 병변 두께가 1 mm 이상인 경우를 감시림프절 생검술의 적응증으로 정하고 있다.(*23*) 본 연구에서도 두께에 따른 감시림프절의 전이 양상을 살펴본 결과 병변의 두께가 증가할수록 감시림프절 전이의 예가 증가하는 소견을 보였으며, 저위험군으로 분류된 두께 1 mm 이하의 병변은 감시림프절 전이 소견이 보이지 않았다. 비록 본 연구에서는 병변의 궤양과 감시림프절 전이 여부의 관계를 확인할 수는 없었으나, 악성흑색종 궤양의 존재도 감시림프절 전이 여부

와 관계가 있는 것으로 알려져 있으며 두께가 1 mm 이하인 저위험군이라도 궤양이 있는 병변(16%)은 없는 병변(3%)보다 감시림프절 전이의 가능성이 높은 것으로 보고되어 있다.(*10,24,25*) 이상의 결과들을 바탕으로, 임상적으로 구역 림프절 음성인 악성흑색종 환자에서 감시림프절 생검술을 계획한다면 병변의 두께 및 궤양의 존재 여부 등을 파악해서 결정해야 될 것으로 생각된다.

감시림프절 생검 당시 전이가 없었으나 감시림프절 유역에서 재발한 경우를 위음성 감시림프절생검으로 정의할 수 있다. Carlson 등(*26*)은 위음성이 생기는 가능성에 대해서, 림프 통로를 통한 전이 세포의 전파 속도가 느린 결과로 생검 당시에 림프절제구역에 전이 세포가 도달하지 못했거나, 종양 침착물이 추적자(tracer)의 이동을 막아서 발생했을 경우 또는 연속절편과 면역조직화학염색이 단지 감시림프절 조직의 적은 부분만으로 시행되므로 병리검사에서 발견하지 못했을 가능성 등을 언급했다. 또한, Yee 등(*27*)도 846명의 감시림프절 음성환자들을 대상으로 한 연구에서 2.6%의 감시림프절 위음성율을 보고하면서 이에 대한 가능성으로 감시림프절 생검 당시 잠재적으로 미세한 국소 병변이 남아 있었다거나 이동 중의 병변의 존재로 인해 감시림프절 유역에서 재발했을 것으로 생각하였다. 본 연구에서는 감시림프절에서 전이가 없어 림프절 절제술을 시행하지 않은 31예 중 감시림프절 유역에서 재발한 4예가 있었다(Table 5). 이들 재발 환자에서 감시림프절의 생검 방법은 다른 환자들에서와 마찬가지로 감마탐색자에서 또는 메틸렌블루 염료에 염색되는 림프절을 절제하는 방법을 이용하였고 수술 중 특이한 점은 없었다. 원격전이 또는 국소구역 재발 없이 감시림프절 유역에서만 재발한 것은 1예(case 4)로 본 연구에서 감시림프절 위음성율은 4.8%이었다. 다른 3예는 구역전이 또는 원격전이와 동반되어 발견되었다. 감시림프절 유역에서만 재발한 예(case 4)의 구체적인 소견을 살펴보면 원발 병변의 두께가 14 mm였고, 한 개의 감시림프절과 또 다른 한 개의 비감시림프절을 생검하여 전이가 없는 것으로 확인되었던 환자였다. 그러나 수술 후 6개월에 재발이 발견되었는데 감시림프절 생검과 재발 사이의 기간이 짧고 감시림프절 생검 당시 발견 했던 림프절의 개수가 적었으며 재발 당시 다른 전이의 동반이 없었던 것을 고려하였을 때, 감시림프절 생검 당시 기술적인 측면에서 림프절 전이를 발견하지 못했을 가능성이 있을 수 있다. 이와는 반대로 다른 3예는 재발이 발견되었을 당시 구역 전이 또는 원격전이와 동반되어 있었다. 특히 case 1, 2의 경우 각각 6, 13개의 감시림프절을 발견하였으나 모두 전이가 없었던 결과를 참고한다면 생검 당시 술기적인 측면이나 병리검사에서 실수가 있었을 가능성은 낮아 보이며, 아마도 앞서 언급했던 종양의 전이 특성에 기인했을 것으로 생각된다. 다만, case 3은 case 4와 유사하게 감시림프절 생검 당시 발견된 림프절 수가 적고 수술 후 재발의 기간이 7개월로 짧았으나 감시림프절 유역에서만 재발한 것이 아닌 간, 폐, 척추 등 다발성 원격 전이를 동반했던 예로 수술 당시 림프절 전이를 발견하지 못했을 가능성 보다는 원격 전이에 따른 결과라고 추측된다.

감시림프절 생검술에서 전이가 발견되어 구역 림프절 곽청술을 시행한 환자들의 생존율에 관한 연구에 의하면, 1,269명의 악성흑색종 환자를 대상으로 감시림프절 생검 및 구역림프절 곽청술을 시행한 군과 감시림프절 생검 없이 관찰한 군으로 나누어 비교했을 때 감시림프절 생검 및 구역림프절 곽청술을 시행 받은 군의 5년 생존율이 72.3±4.6%로 감시림프절 생검 없이 관찰한 군의 생존율인 52.4±5.9% 보다 통계학적으로 의미 있게 높은 결과를 발표하였다.(*28*) Yee 등(*27*)은 975명을 대상으로 한 연구에서 감시림프절 음성인 군과 양성인 군간의 5년 질병특이생존율을 각각 90%, 56%, 5년 무병생존율을 85.5%, 43.5%로 보고하였고 그 외 다른 연구에서도 감시림프절 양성인 군과 음성인 군간의 생존율의 차이를 보고하기도 하였다.(*26,29,30*) 본 연구에서도 5년 무병생존율을 감시림프절 양성인 군과 음성인 군을 비교해 보았을 때 각각 31.8%, 63.4%로 통계학적으로 의미가 있는 차이를 보였으며, 감시림프절 양성인 경우에 재발의 빈도가 높음을 알 수 있었다. 본 연구에서는 악성흑색종으로 사망한 경우가 3예 있었는데, 이 중 1예는 감시림프절 음성이었던 경우로 수술 7개월 후에 감시림프절 유역 및 원격전이가 동반되어 비록 감시림프절생검을 통해 림프절 전이가 없었던 경우라 할지라도 재발의 가능성이 있으므로 주의 깊은 경과 관찰이 필요함을 알 수 있었다.

결 론

감시림프절 생검술은 임상적으로 림프절 전이가 의심되지 않는 상태에서 39% 이상의 림프절 전이를 발견할 수 있고 감시림프절에서만 전이가 있는 경우가 많아 림프절 전이를 확인할 수 있는 유용한 방법이다. 또한 광범위 림프절 절제술로 생길 수 있는 합병증 및 이환율을 예방할 수 있으며 낮은 위음성율을 보이면서도 최소한의 침습으로 안전하

게 구역림프절 상태를 파악할 수 있으므로, 환자의 예후를 평가하고 보조적인 치료 방침을 결정하는데 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71-96.
2) Community of Population-based Regional Cancer Registries in Korea. An estimation of the national cancer incidence in Korea for 2000～2002 using the databases of 8 population-based regional cancer registries. J Prev Med Public Health 2008;41:380-6.
3) Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. J Clin Oncol 1999;17:976-83.
4) Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 2001;19:3622-34.
5) Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. Mayo Clin Proc 1986;61:697-705.
6) Coates AS, Ingvar CI, Petersen-Schaefer K, Shaw HM, Milton GW, O'Brien CJ, et al. Elective lymph node dissection in patients with primary melanoma of the trunk and limbs treated at the Sydney Melanoma unit from 1960 to 1991. J Am Coll Surg 1995;180:402-9.
7) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127:392-9.
8) Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. Surg Oncol 1993;2:303-8.
9) Gershenwald JE, Tseng CH, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Bouvet M, et al. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. Surgery 1998;124:203-10.
10) Rousseau DL Jr, Ross MI, Johnson MM, Prieto VG, Lee JE, Mansfield PF, et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. Ann Surg Oncol 2003;10:569-74.
11) Lee TH, Shim JS, Jeong JH. Lymphoscintigraphy for intraopertive sentinel node biopsy of skin and soft tissue malignancy. J Korean Soc Plast Reconstr Surg 2005;32:635-40.
12) Kim HS, Song SK, Sim SJ, Kang DY, Kim KH. Sentinel lymph node biopsy and staging of melanoma using lymphoscintigraphy and gamma-probe. Korean J Dermatol 2003;41:1575-82.
13) Oh DS, Roh RT, Yoo WM, Park C, Park BY. Management of malignant melanoma using sentinel lymph node biopsy: a case report. J Korean Soc Plast Reconstr Surg 2003;30:651-4.
14) Kim CW, Huh D, Lee CJ. Treatment of malignant melanoma using sentinel lymph node dissection. Korean J Dermatol 2003;41:58-64.
15) McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, Gershenwald JE, Edwards MJ, Sober A, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement. J Clin Oncol 2001;19:2851-5.
16) Doting MH, Hoekstra HJ, Plukker JT, Piers DA, Jager PL, Tiebosch AT, et al. Is sentinel node biopsy beneficial in melanoma patients? A report on 200 patients with cutaneous melanoma. Eur J Surg Oncol 2002;28:673-8.
17) Rutkowski P, Nowecki ZI, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. Lymph node status and survival in cutaneous malignant melanoma--sentinel lymph node biopsy impact. Eur J Surg Oncol 2003;29:611-8.
18) Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, O'Brien CJ, Quinn MJ, Paramaesvaran S, et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. Melanoma Res 1995;5:255-60.
19) Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes--one institution's experience. Melanoma Res 2003;13:35-43.
20) Seok JW, Kim IJ. Camparison of the efficiency for Tc-99m Tin-colloid and Tc-99m phytate in sentinel node detection in breast cancer patients. Nucl Med Mol Imaging 2008;42:451-5.
21) Vaggelli L, Castagnoli A, Borgognoni L, Urso C, Matteini M, Cesco P. Radioisotopic lymphatic mapping of the sentinel node in melanoma: importance of immunohistochemistry. Tumori 2000;86:346-8.
22) Li LX, Scolyer RA, Ka VS, McKinnon JG, Shaw HM, McCarthy SW, et al. Pathologic review of negative sentinel lymph nodes in melanoma patients with regional recurrence: a clinicopathologic study of 1152 patients undergoing sentinel lymph node biopsy. Am J Surg Pathol 2003;27:1197-202.
23) Houghton AN, Coit DG, Daud A, Dilawari RA, Dimaio D, Gollob JA, et al. Melanoma. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:666-84.
24) Cuéllar FA, Vilalta A, Rull R, Vidal-Sicart S, Palou J, Ventura PJ, et al. Small cell melanoma and ulceration as predictors of positive sentinel lymph node in malignant melanoma patients. Melanoma Res 2004;14:277-82.
25) Niakosari F, Kahn HJ, McCready D, Ghazarian D, Rotstein LE, Marks A, et al. Lymphatic invasion identified by mono-

clonal antibody D2-40, younger age, and ulceration: predictors of sentinel lymph node involvement in primary cutaneous melanoma. Arch Dermatol 2008;144:462-7.
26) Carlson GW, Page AJ, Cohen C, Parker D, Yaar R, Li A, et al. Regional recurrence after negative sentinel lymph node biopsy for melanoma. Ann Surg 2008;248:378-86.
27) Yee VS, Thompson JF, McKinnon JG, Scolyer RA, Li LX, McCarthy WH, et al. Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy. Ann Surg Oncol 2005;12:429-39.
28) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2006;355:1307-17.
29) Chao C, Wong SL, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Cerrito PB, et al. Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. Am J Surg 2002;184:520-4.
30) Koskivuo I, Talve L, Vihinen P, Mäki M, Vahlberg T, Suominen E. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: a case-control study. Ann Surg Oncol 2007;14:3566-74.