

ORIGINAL ARTICLE

유방암 수술에서 내시경을 이용한 감시림프절
생검: 방사성동위원소 및 생체염료 동시
이용방법의 유용성과 정확성

우희두 · 한선욱 · 손두민 · 김성용 · 임철완 · 이민혁

순천향대학교 의과대학 외과학교실

Endoscopic Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Surgery: Feasibility and Accuracy of the Combined Radioisotope and Blue Dye

Hee Doo Woo, Sun Wook Han, Doo Min Son, Sung Yong Kim, Chul Wan Lim, Min Hyuk Lee

Department of Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Since its introduction in the mid-1990s, sentinel lymph node biopsy has been rapidly and widely adopted for the axillary staging of clinically node-negative breast cancer patients. However, there is some controversy in the clinical application because of its various identification rates and its false negative rates. The objective of this study was to assess the usefulness of endoscopic sentinel lymph node biopsy (ESNB) and to compare the value of two methods for identification of ESNB using blue dye only or a combination of blue dye and radioisotope. **Methods:** This study was carried out in 137 breast cancer patients (bilateral breast cancer, 3 cases) who underwent ESNB, at the Department of Surgery in Soonchunhyang University from May of 2007 to August of 2008. The technique involved the injection of 5 mL of 0.5% indigocarmine or Tc-99m tin colloid into subareolar plexus. The Visiport docked with a telescope was inserted through a low transverse axillary incision (1.0 cm in size) lateral to the pectoralis major. During the dissection, we identified sentinel nodes by following blue-stained lymphatic

duct directly into blue-stained lymph nodes. We compared the value of two methods for identification of ESNB using blue dye only or a combination of blue dye and radioactive tracer. **Results:** The mean number of sentinel nodes was 1.27 (range, 1-4). The identification rate and false negative rate of the sentinel node were 94.3% (132/140) and 6.9% (3/43), respectively. We compared ESNB with using blue dye only (n=77) vs. a combination of blue dye and radioactive tracer (n=63). Sentinel lymph node identification rate were 90.9% (70/77) vs. 98.4% (62/63) ($p=0.043$). **Conclusion:** The endoscopic technique of sentinel node biopsy can keep better operative visual fields and is less invasive. The combination of blue dye and radioactive tracer was superior to blue dye only for identification rates.

Key Words: Biological dye, Radioisotopes, Sentinel lymph node, Surgical endoscopy biopsy

중심단어: 생체염료, 방사성동위원소, 감시림프절 생검, 외과내시경

서론

책임저자: 이민혁

140-743 서울시 용산구 한남동 657, 순천향대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-709-9499, Fax: 02-795-1682

E-mail: mhlee@hosp.sch.ac.kr

접수일: 2009년 3월 13일 게재승인일: 2009년 10월 21일

본 논문은 2008년 대한외과학회 추계학술대회에서 구연되었음.

유방암 환자에서 액와부림프절 전이 여부는 예후를 결정하는 중요한 인자로, 정확한 병기 및 적절한 치료 방침을 정하는데 있어 필수적이다. 그러나 근래에 이르러 유방 검진이 널리 보급됨에 따라 액와부림프절 전이가 없는 조기 유방암이 증가하여 우리나라에서

도 전체 환자의 2/3에 이르고 있으며, (1) 이러한 액와림프절 음성인 환자군에 있어서 고식적인 액와부림프절 광청술은 치료적인 의미가 적을 뿐만 아니라, 수술 후 림프부종, 감각이상, 견관절 운동 제한 등의 합병증을 증가시킬 우려가 있다. 이에 1993년 Krag 등(2)에 의하여 감시림프절 생검술의 적용이 처음으로 시도된 이후, 감시 림프절 생검술은 조기 유방암 환자에서 과도한 액와림프절 광청술을 피하면서 액와 림프절 상태를 정확하게 평가할 수 있는 방법으로서 액와림프절 절제술을 대신하는 표준 술식으로 자리 잡아가고 있다.

이러한 감시 림프절을 찾기 위한 방법으로는 생체염료(blue dye)와 방사선 동위원소(radioisotope)가 주로 이용되고 있다. Krag 등(2)은 감시 림프절 생검술에 방사선 동위원소를 이용하여 81.8%의 발견율을 보고하였으며, 1994년 Giuliano 등(3)은 처음으로 blue dye를 이용하여 93%의 감시 림프절 발견율을 보고하였다. 그러나, 이후 여러 문헌 보고들에 따르면 감시 림프절의 발견율은 41-100%로 생검 시 사용하는 주입 물질, 주사 위치, 숙련도 등에 따라 다양한 차이를 보인다. (4)

또한, 최근에는 외과적 영역에 있어서 내시경, 복강경을 이용한 수술이 보편화되면서 유방암 수술에 있어서도 점차 그 시도가 확대되어 가고 있다. 유방 수술에 있어서 내시경을 이용한 수술은 1992년 Kompatscher(5)에 의해 유방 성형술에서 처음으로 시도되었으나, 최근에는 유방암 수술 및 액와림프절 절제술에도 적용되면서 미용적으로 우수한 결과들이 보고되고 있다. (6)

이에 저자들은 감시림프절 생검술에 내시경을 이용하여 그 유용성과 정확성을 알아보고자 하였으며, 또한 생체염료와 방사성 동위원소를 동시에 사용한 방법과 생체염료만을 사용한 방법 간의 감시림프절의 발견율과 위음성률의 차이를 알아보고자 하였다.

방 법

연구 대상

2007년 5월부터 2008년 8월까지 순천향의대 외과학교실에서 유방암 진단하에 임상적 병기 0-II기로 수술 중 감시림프절 생검을 시행한 137명(양측성 유방암 3예)의 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다. 감시 림프절을 확인을 위하여 총 140예 중 63예에서는 방사선 동위원소와 생체염료를 동시에 사용하였고, 77예에서는 생체염료만을 사용하였다.

방법

방사선 동위원소와 생체염료를 동시에 사용한 환자에서는 우선 수술 전날 99mTc-tin colloid 500 μ Ci 0.4 cc를 미리 유륜 밑에 주사하였다. 수술 방법은 먼저 환자의 병변 쪽 팔을 90° 외전 시킨 자세에서 모든 대상 환자에 대하여 0.5% Indigocarmine 5 cc를 유륜하 주사하고 약 3-5분간 마사지하였다. 액와부에 약 1 cm의 피부절개를 가하고 Visiport (5-11 mm; Auto Suture, Norwalk, USA)와 Telescope (10 mm, 0°)를 삽입하여 내시경 모니터 하에 염색된 림프관을 찾고, 이를 추적하여 염색되거나, 감마선 강도가 높은(주위 조직에 비해 10배 이상의 방사선량을 보이는 경우) 감시림프절을 확인하였다. 이후 Visiport 삽입경로를 따라 견인기(vein retractor)를 거치하고 고식적인 방법으로 감시 림프절을 적출하였다(Figures 1, 2). 감시 림프절 적출 후에는 동결절편 검사를 실시하여 검사상 림프절 전이 양성인 경우는 고식적인 액와부림프절 광청술(level I, II)을 시행하였고, 림프절 전이 음성인 경우는 1-2 cm의 추가 절개를 가하고 구획절제술(backup dissection)을 추가로 시행하였다.

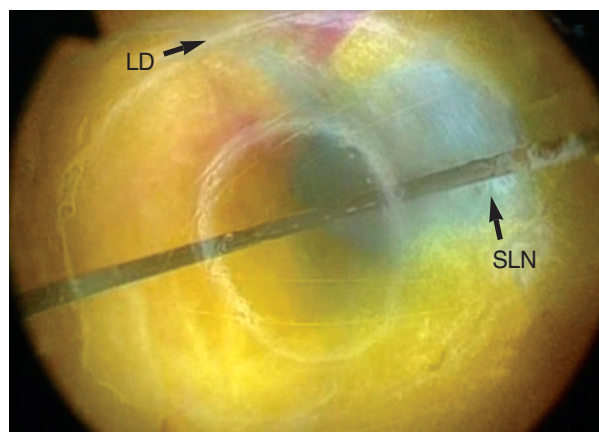


Figure 1. Endoscopic view of sentinel lymph node and draining lymph duct through Visiport. The arrow points to a dye-stained sentinel lymph node (SLN) and draining lymph duct (LD).

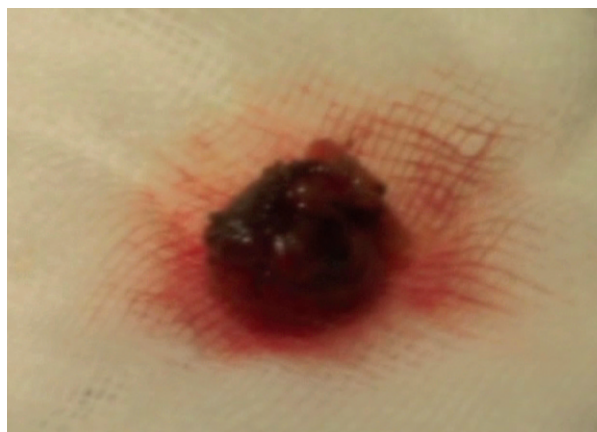


Figure 2. Stained lymph node during sentinel lymph node biopsy.

통계 분석

통계학적 분석은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하여 chi-square test와 *t*-test를 통해 양 군 간의 차이를 비교하였다. *p*-value 0.05 이하를 유의수준으로 판정하였다.

결 과

환자의 임상적, 병리학적 특성

전체 대상환자의 평균 나이는 50.4세(23-87)였고, 감시림프절 생검술을 시행한 총 140예를 조직학적으로 분류하면 관상피내암이 23예(16.4%), 침윤성 유방암이 117예(83.6%)였다. 침윤성 유방암의 경우, 종양의 크기에 따라 T1 77예(55.0%), T2 37예(26.4%), T3 3예(2.2%)였으며, 림프절 전이 여부에 따라 N0 97예(69.3%), N1 34예(24.3%), N2 5예(3.6%), N3 4예(2.8%)였다. 수술 방법으로는 단순유방전절제술 5예(3.6%), 변형근치유방절제술 41예(29.3%), 피부보존유방절제술 31예(22.1%), 유방보존술 63예(45.0%)를 시행하였다. 대상환자의 폐경 유무는 폐경 전 환자가 79예(56.4%), 폐경 후 환자가 61예(43.6%)였으며, 호르몬수용체 양성인 환자는 100예(71.4%)였다(Table 1).

Table 1. Clinicopathologic characteristics of patients (137 patients, 140 cases)

Characteristics	Number of patients (%)
Median age, yr (range)	50.4 (23-87)
Menopausal status	
Premenopausal	79 (56.4)
Postmenopausal	61 (43.6)
T stage	
Tis	23 (16.4)
T1	77 (55.0)
T2	37 (26.4)
T3	3 (2.2)
Nodal stage	
N0	97 (69.3)
N1	34 (24.3)
N2	5 (3.6)
N3	4 (2.8)
ER(+) or PR(+)	100 (71.4)
Type of operation	
Simple mastectomy	5 (3.6)
Modified radical mastectomy	41 (29.3)
Skin sparing mastectomy	31 (22.1)
Breast conserving surgery	63 (45.0)

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

내시경을 이용한 감시림프절 생검의 정확도 및 위음성률

평균 감시림프절 수는 1.27개(범위, 1-4개)였으며, 전체 환자의 감시림프절 발견율은 140예 중 132예로 94.3%였으며, 위음성률은 43예 중 3예로 6.9%였다(Table 2).

방사선 동위원소와 생체염료의 동시 사용 군과 생체염료

단독 사용 군의 비교

전체 대상환자 중 방사성 동위원소와 생체염료의 동시 사용군은 63예(45%)였고 생체염료 단독 사용군은 77예(54%)였다. 두 군 간의 환자의 평균 나이, 유방암 병기 및 호르몬 수용체 양성 유무에 있어서는 서로 유의한 차이가 없었으나, 폐경 유무에 있어서는 두 군 간에 약간의 차이를 보였다(*p*=0.041). 두 군의 감시 림프절 발견율은 각각 98.4% (62/63)와 90.9% (70/77)로 방사선 동위원소와 생체염료를 동시에 사용한 군에서 의미 있게 높은 결과

Table 2. Results of sentinel lymph node biopsy with permanent section

SLN	Axillary lymph node status		
	Positive	Negative	Total
Positive	40	0	40
Negative	3	89	92
Total	43	89	132

SLN=sentinel lymph node.

Identification rate=132/140 (94.3%); False negative rate=3/43 (6.9%).

Table 3. Comparison of combine method with dye alone

	Radioisotope+dye (n=63)	Dye (n=77)	<i>p</i> -value
Mean age (yr)	47.8	52.5	0.19
Primary tumor size			0.09
Tis	13	10	
T1, ≤2 cm	35	42	
T2, 2-5 cm	15	22	
T3, >5 cm	0	3	
Nodal status			0.08
N0, 0	49	48	
N1, ≤3	11	23	
N2, 4-9	2	3	
N3, >10	1	3	
Menopausal status			0.04
Premenopausal	42	37	
Postmenopausal	21	40	
Positive ER or PR status	41	59	0.13
Mean No. of SLN	1.17	1.06	0.51
IR of SLN	62/63 (98.4%)	70/77 (90.9%)	0.04

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; SLN=sentinel lymph node; IR=identification rate.

를 보였다($p=0.043$) (Table 3).

고 찰

유방암에서 액와림프절의 전이 유무를 확인하기 위한 방법으로 감시림프절 생검술은 낮은 이환율과 높은 정확도로 액와림프절 광청술을 점차 대체하고 있다.(7,8) 그러나 연구마다 그 발견율과 위음성률의 보고에 있어서 차이를 보인다. Kim 등(4)은 이전의 감시림프절 생검에 대한 69개 연구들(대상 환자 8,059명)을 메타 분석(meta-analysis)하였다. 평균 감시림프절 발견율은 96%였으며, 연구에 따라 41-100%까지 다양한 결과를 보였는데 연구의 절반 이상에서 발견율이 90% 이하로 나타났다. 또한 위음성률에 있어서도 평균 위음성률 7.3% (범위, 0-29%)를 나타냈는데, 7개의 연구에서는 위음성률 0%를 보인 반면, 26개의 연구에서는 위음성률 10% 이상의 결과를 보였다. 본 연구에서는 전체 140예를 대상으로 감시 림프절 발견율 94.3% (132/140), 위음성률 6.9% (3/43)로 위 메타분석의 평균보다 비교적 높은 발견율과 낮은 위음성률을 나타냈다.

McMasters 등(9)은 다기관 연구를 통해 방사선 동위원소나 생체 염료 중 한 가지를 사용한 경우와 두 가지를 병용한 경우를 비교하였다. 한 가지 방법만 사용한 경우 감시 림프절 발견율이 86%, 평균 감시 림프절 수가 1.5개, 위음성률이 11.8%인 반면, 두 가지 방법을 병용한 경우 감시 림프절 발견율이 90%, 평균 감시 림프절 개수가 2.1개, 위음성률 5.8%로 평균 감시 림프절 개수와 위음성률에서 병용한 경우가 의미 있게 좋은 결과를 보였다. 본 연구에서도 방사선 동위원소와 생체염료를 동시에 사용한 군과 생체염료만을 단독으로 사용한 군의 감시 림프절 발견율을 비교하였는데 각각 98.4%와 90.9%로 방사선 동위원소와 생체염료를 동시에 사용한 군에서 높은 발견율을 보였다($p=0.043$). 이는 방사선 동위원소를 같이 사용할 경우 피부절개 위치를 좀 더 정확하게 계획할 수 있는 장점이 있기 때문인 것으로 생각된다. 따라서, 감시 림프절 생검을 처음 시작하는 사람에게는 두 제제를 병용하는 것이 더 쉽고, 또한 숙련기(learning period)를 단축시킬 수 있을 것으로 생각된다.

유방암에 있어 내시경을 이용한 수술은 1995년 Friedlander 등(10)에 의해 처음으로 도입되어 동물 실험을 통해 그 유용성을 보고하였고, 이후 1997년 Yamagata와 Iwai (11)가 내시경을 이용한 유방 부분 절제술을 보고함으로써 비로소 임상에 적용되게 되었다. 적용 초기 단계에서는 부분절제술이 주로 시행되었으며 수술 시간을 단축하기 위하여 피부절개를 초기에 액와부에 가했던 것이 점차 유륜 주위로 옮겨가는 경향을 띠게 되었다. 더불어 경험 이 쌓이게 되면서 2000년도 이후에는 유방 전 절제술과 광배근

(latissimus dorsi muscle)을 이용한 유방 재건술에도 내시경을 이용한 수술을 적용하여 고식적인 수술과 비교하여 비 침습적이며 미용 효과 및 삶의 질에서 향상된 결과를 보고하였다.(12-15)

유방암 수술에 있어 내시경을 이용한 수술의 또 다른 적용 분야는 액와림프절 광청술에 대한 것이다. 내시경을 이용한 액와림프절 광청술은 유방실질에 대한 수술보다 그 술기 면에서 어려운데 그 이유는 조작 공간(working space)을 만들기 어렵기 때문이다. 이를 해결하기 위하여 처음 고안된 것이 Suzanne 등(16)이 1993년 처음 보고한 지방흡입술을 이용하는 것이었다. 이후 1996년 Salvat 등(17)은 고식적인 수술법과 지방흡입술을 통한 내시경을 이용한 액와림프절 광청술을 무작위 연구(randomized study)하여 비교하였다. 그 결과 평균 수술 시간이 내시경을 이용한 방법에서 높게 나타났으나(60.9분/33.3분), 재원 기간, 수술 후 합병증, 획득한 림프절 개수에서는 두 군 간에 차이가 없음을 보여주었다. 그러나, 지방흡입술은 림프절을 깨뜨릴 수 있고, 암 파종(tumor spread)의 문제를 야기할 수 있는 단점이 있어 Kamprath 등(18)은 이전의 지방흡입술을 대신하여 비절개박리(blunt dissection)을 통해 내시경을 이용한 액와림프절 광청술을 시행하고 이를 보고하였다. 이를 통해 이전의 술기보다 더 우수한 미용적 효과 및 감각신경 이상의 감소를 보고하였다. 그러나, 또 한편으로는 이러한 내시경을 이용하는 방법이 고식적인 술식에 비해 감각이나 통증 면에서는 우수하지만 수술 후 림프 누출이나 장액종 발생에 있어서는 차이가 없다는 보고들이 대두되면서 아직 논쟁의 여지가 남아있다.(19)

내시경을 이용한 감시 림프절 생검술에 대한 연구들을 살펴보면, 1999년 Tsangaris 등(20)이 처음으로 보고하였는데, isosulfan blue를 주입한 후, 액와부에 약 1 cm 크기의 피부 절개를 가 하고 풍선확장기(balloon distention device)를 이용하여 공간을 형성한 후 CO₂ 가스를 사용하여 내시경을 이용한 감시림프절 생검술을 시행하여 23명의 환자를 대상으로 84%의 감시 림프절 발견율을 보고하였다. 그 후 Kühn 등(21)은 35명의 환자를 대상으로 내시경을 이용한 감시림프절 생검술을 시행하였는데 감시림프절 확인을 위하여 생체염료를 사용하였고, 지방흡입술을 이용하여 액와부 지방을 제거한 후 내시경을 삽입하여 감시림프절을 발견하는 방법을 이용하여 83.3%의 감시 림프절 발견율을 보고하였다. 국내에서는 2004년 Lee 등(22)이 위의 경우와 다른 방법인 Visiport를 이용한 감시림프절 생검술을 시행하여 보고하였는데, 30명의 환자를 대상으로 감시림프절 발견율 93.3%, 위음성률 0%의 좋은 결과를 보였다. 그러나 이상의 연구들은 대상수가 약 20-35명으로 적은 단점이 있다. 본 연구에서는 140예의 상대적으로 많은 환자를 대상으로 연구하였으며, 기존의 고식적 감시림프절 절제술 및 내시경을 이용한 감시림프절과 비교하여 비교적 우수한 결과를 보였다. 본 연구에서는 감시림프절 생검술에 있어서 내

시경을 사용하는 방법은 작은 피부절개를 가함에도 내시경을 이용하여 확대된 시야에서 술기를 진행함으로써 염색된 림프절 및 림프관의 구별이 쉬우며, Visiport의 칼날의 방향을 조정함으로써 혈관을 피할 수 있어 출혈을 예방하면서 깨끗한 시야에서 술기를 진행할 수 있는 장점이 있다고 생각된다. 단, 내시경을 이용한 방법은 수술 시야가 좁아 평균 감시 림프절 획득 수가 고식적인 방법보다는 적기 때문에 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

결 론

내시경을 이용한 감시림프절 생검술은 작은 절개창을 통해 확대된 내시경 시야 안에서 쉽게 감시림프절을 찾을 수 있는 술기로, 발견율(94.3%) 및 위음성률(6.9%)에 있어서도 고식적인 감시림프절 생검술과 비교하여 차이가 없었다. 또한 발견율을 높이기 위해서는 방사성 동위원소와 생체염료를 동시에 사용하는 것(98.4%)이 생체염료를 단독으로 사용하는 것(90.9%)보다 더 도움이 될 것으로 생각된다.

참고문헌

1. The Korean Breast Cancer Society. Nationwide Korean breast cancer data of 2004 using breast cancer registration program. *J Breast Cancer* 2006;9:151-61.
2. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-9.
3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8.
4. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106:4-16.
5. Kompatscher P. Endoscopic capsulotomy of capsular contracture after breast augmentation: a very challenging therapeutic approach. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:1125-6.
6. Tamaki Y, Tsukamoto F, Miyoshi Y, Tanji Y, Taguchi T, Noguchi S. Overview: video-assisted breast surgery. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 (Suppl 1):187s-91s.
7. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observation study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;188:2553-9.
8. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
9. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000;18:2560-6.
10. Friedlander LD, Sundin J, Bakshandeh N. Endoscopic mastectomy and breast reconstruction: endoscopic breast surgery. *Aesthetic Plast Surg* 1995;19:27-9.
11. Yamagata M, Iwai S. Endoscopic treatment for breast cancer. *J Jpn Soc Endosc Surg* 1997;2:272-7.
12. Tamaki Y, Sakita I, Miyoshi Y, Sekimoto M, Takiguchi S, Monden M, et al. Transareolar endoscopy-assisted partial mastectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001;11:356-62.
13. Hinton CP, Doyle PJ, Blamey RW, Davies CJ, Holliday HW, Elston CW. Subcutaneous mastectomy for primary operable breast cancer. *Br J Surg* 1984;71:469-72.
14. Palmer BV, Mannur KR, Ross WB. Subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction as treatment for early breast cancer. *Br J Surg* 1992;79:1309-11.
15. Sawai K, Nakajima H, Mizuta N, Sakaguchi K, Hachimine T. Minimally invasive surgery for breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001;28:1063-70.
16. Suzanne FY, Finkeltin FA, BoumazEAU JA, Lemery DJ, Emering CM. A new, non traumatic technique about axillary lymphadenectomy using fat and lymph nodes suction aspiration. A study of thirty cases. *Breast Cancer Res Treat* 1993;27:188.
17. Salvat J, Knopf JF, Ayoubi JM, Slamani L, Vincent-Genod A, Guilbert M, et al. Endoscopic exploration and lymph node sampling of the axilla. Preliminary findings of a randomized pilot study comparing clinical and anatomic-pathologic results of endoscopic axillary lymph node sampling with traditional surgical treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;70:165-73.
18. Kamprath S, Bechler J, Kühne-Heid R, Krause N, Schneider A. Endoscopic axillary lymphadenectomy without prior liposuction. Development of a technique and initial experience. *Surg Endosc* 1999; 13:1226-9.
19. Kuehn T, Santjohanser C, Grab D, Klaus W, Koretz K, Kreienberg R. Endoscopic axillary surgery in breast cancer. *Br J Surg* 2001;88: 698-703.

20. Tsangaris TN, Trad K, Brody FJ, Jacobs LK, Tsangaris NT, Sackier JM. Endoscopic axillary exploration and sentinel lymphadenectomy. *Surg Endosc* 1999;13:43-7.
21. Kühn T, Santjohanser C, Koretz K, Böhm W, Kreienberg R. Axilloscopy and endoscopic sentinel node detection in breast cancer patients. *Surg Endosc* 2000;14:573-7.
22. Lee EK, Park YL, Pae WK. Endoscopic sentinel node biopsy. *J Korean Breast Cancer Soc* 2003;6:174-9.