

유방암 157예에 대한 감시림프절 절제술의 경험

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹진단병리학교실, ²진단방사선과학교실

최진욱 · 이희대 · 박병우 · 정우희¹ · 오기근² · 유영훈²

Experiences with Sentinel Lymphadenectomy in 157 Cases of Breast Carcinoma

Jin Wook Choi, M.D., Hy-De Lee, M.D., Byeong Woo Park, M.D., Woo Hee Jung, M.D.¹, Ki Keun Oh, M.D.² and Yong Hoon Ryu, M.D.²

Departments of Surgery, ¹Pathology and ²Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The status of the axillary nodes in breast carcinoma patients is one of the most significant prognostic factors. Although many trials in order to gain information concerning axillary status, to date there is no satisfactory procedures other than axillary lymph node dissection (ALND) which has many complications. Recently sentinel lymphadenectomy has become accepted as an alternative to ALND.

Methods: Sentinel lymphadenectomy followed by ALND was performed in 157 patients with invasive breast carcinoma between Nov. 1998 and Dec. 2000. The period from Nov. 1998 to May. 1999, which included the first 54 patients was set as a learning period. 99m Tc antimony trisulfide colloid was used in the detection of the sentinel node, with a gamma camera preoperatively and then a gamma probe in the operating room. The dissected sentinel nodes were examined by both frozen section and serial section (SS) with immunohistochemical stains (IHC).

Results: The detection rate was 96.8%. The false negative rate was 22.6% for the frozen sections and 4.8% for the permanent sections. The detection rate and the false negative rate had improved after the learning period with statistic significance (P-value < 0.05). The false negative rate for tumors less than 2 cm was significantly lower than that for tumors greater than 2 cm (P-value=0.000).

Conclusion: Sentinel lymphadenectomy using 99m Tc anti-

mony trisulfide colloid showed high detection rate and low false negative rate. The learning period is thought to be necessary for its clinical application. In the future, sentinel lymphadenectomy may replace axillary lymph node dissection in certain subgroups of breast carcinoma patients. (Journal of Korean Breast Cancer Society 2002;5:38-45)

Key Words: Breast cancer, Sentinel lymph node, Radioisotope

중심 단어: 유방암, 감시림프절 절제술, 방사선동위원소

서론

유방암에 있어서 액와부 림프절은 수술적인 치료의 대상일 뿐만 아니라 예후와 보조항암요법 선택에 대한 정보 제공 인자로서도 매우 중요한 의미를 갖기 때문에 액와부 림프절의 전이상태를 정확히 파악하고자 하는 다양한 노력들이 시도되어왔다. 그러나 이학적 검사는 위음성률이 38%에 이르고 방사선학적 검사도 위음성률이 30%에 달하여 이런 비침습적인 방법으로 액와부 림프절의 상태를 파악하기에는 부족한 면이 있었다.(1,2) 수술적인 방법이기도 하나 비교적 덜 침습적인 저위액와부과척술이나 액와림프절 sampling도 위음성률이 15%와 40%에 이른다.(3)

현재까지 액와부에 대한 치료적인 목적으로서 그리고 액와부 전이상태를 정확히 알려주는 정보 제공자의 역할로서 가장 좋은 방법으로 인정받는 것은 액와과척술(axillary lymph node dissection)이다. 액와과척술의 위음성률은 거의 무시될 정도일 뿐만 아니라 국소 재발을 2% 미만으로 낮추어 준다.(4) 그러나 액와과척술을 시행 받은 환자들은 드물기는 하지만 심각한 액와 정맥, 액와 신경의 손상을 받을 수 있고 이외에도 수술 받은 측의 상완부종, 운동제한, 장액종 같은 합병증들로 고통을 받으며 이런 합병증들은 광범의 범위와 연관이 있다.

임상적으로 액와부 전이가 없는 환자들에게 액와과척술을 시행한 후 조직검사를 하였을 때 전이 양성으로 판명되는 경우는 약 1/3로 나머지 2/3는 전이가 없음에도 불구하고 액와과척술을 시행 받은 경우이다.(3,5) 최근에는 유방촬영

책임저자 : 이희대, 서울특별시 강남구 도곡동 146-92
☎ 135-270, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 외과교수실
Tel: 02-3497-3373, Fax: 02-3462-5994
E-mail: hlee@yumc.yonsei.ac.kr
접수일 : 2001년 10월 12일, 게재승인일 : 2002년 1월 18일

술에 의한 선별검사가 보편화되어 크기가 작은 유방암환자의 비율이 높아지고 있으며 결과적으로 액와부 음성인 환자의 비율이 증가하고 있다.(6) 또 액와부 림프절의 전이여부뿐 아니라 종양의 특성으로 술 후 보조항암요법이 시행되는 추세이며,(7) 더구나 액와부 광경이 생존율 연장에 실제로 효과가 있는지에 대해 의구심을 갖게 되면서(8) 일률적인 액와광경술의 시행에 대해 반론을 제기하는 의사들이 생겨나게 되었다.(6)

1993년에 Krag 등(9)이 유방암의 감시림프절에 대한 결과를 보고한 후 유방암의 감시림프절에 대한 많은 연구가 이루어지고 있으며 만족할 만한 결과를 보고하고 있다. 앞으로는 감시림프절 절제술이 액와부 전이상태에 대한 정보를 얻기 위한 중요한 술식이 될 것으로 예상되고 있으며 액와광경술의 여러 부작용들을 줄여줄 수 있는 대안으로서 관심을 모으고 있다.

저자들은 유방암 환자에게 동위원소를 주사한 후 임파선 조영술과 감마선 검출기를 사용하여 감시림프절을 확인하고 절제한 후 동시에 전체 액와부 림프절에 대한 광경술을 시행하였다. 절제된 감시림프절에 대해 동결절편검사와 H&E 염색에 의한 연속절편검사, 면역화학검사 등을 시행하여 그 결과를 액와광경술과 비교하였다.

방 법

1) 연구 대상

1998년 11월부터 2001년 5월까지 연세대학교 영동세브란스병원 외과에 침윤성 유방암으로 입원하여 수술을 받을 환자 중 비축지성 종양을 포함하여 종양의 크기가 5 cm 미만인 경우, 임상적으로 액와부 림프절 전이가 없는 환자를 일차 대상으로 삼았다. 이들 환자들 중 수술할 측의 액와부에 과거 수술을 받았던 적이 있는 경우와, 유도항암요법을 시행한 경우, 유방암 진단을 위해 종양 절제술을 이미 시행받은 경우, 그리고 여러 구역에 유방암이 미만성으로 퍼져 있는 경우는 연구대상에서 제외하여 157명을 연구대상으로 하였다. 특히 1998년 11월부터 1999년 5월까지를 숙련기간으로 정하여 이 기간 중에 경험한 54명의 환자들에 대한 결과와 그 후의 103명에 대한 결과를 비교하였다.

2) 방사성 동위원소를 이용한 림프절 조영술

(1) 방사성 동위원소화합물(Radiopharmaceutical): 통상적인 림프절 조영술에 사용되는 colloid를 포함한 동위원소화합물 중 본 연구에서는 Tc-99m antimony trisulfide colloid를 사용하였으며, antimony trisulfide colloid는 한국원자력연구소(Korean Atomic Energy Research Institute)에서 만든 제품을 사용하였다.

(2) 주사방법(Injection method): 0.8 mCi의 Tc-99m antimony trisulfide colloid를 3~4 ml의 생리 식염수로 희석하

여, 유방 종괴 주위 1 cm 이내의 유방실질 12시, 3시, 6시, 9시 네 방향에 각각 0.2 mCi씩 수술 2시간 전에 주사하였다.

(3) 림프절 조영술(Lymphoscintigraphy): Tc-99m antimony trisulfide colloid 주입 후 환자의 위치를 수술 상황과 같은 위치로 고정한 후 10분간 동적 영상(dynamic imaging)을 얻은 후, 30분, 60분, 90분, 120분 경과 시마다 정적인(static) 림프절 조영술을 시행하여 감시림프절의 존재를 확인하였다.

감시림프절의 위치가 확인되면 환자를 수술실로 옮겨 수술 시작 전에 감마선 검출기(Navigator Gamma Guidance system, USSC)를 이용하여 감시림프절의 정확한 위치를 확인하고 피부에 표시하여 림프절 조영술상의 위치와 비교하였다.

3) 수술방법

감시림프절 생검을 위한 피부 절개창을 내기 전에 원발 종양에 대한 수술 방법을 고려하여 최소한의 절개창이 되도록 고안하였다. 원발 종양의 수술을 위한 절개창 외에 감시림프절 생검을 위한 별도의 절개창이 필요하면 림프절 조영술과 감마선 검출기를 이용하여 발견한 감시림프절의 위치가 표시된 피부에 절개창을 만들고, 원발 종양의 수술을 위한 절개창으로 감시림프절의 생검이 가능한 경우에는 원발종양에 대한 피부 절개창을 통하여 생검을 실시하였다. 피부와 액와부의 피하지방을 절개한 후 소독된 장갑과 비닐로 싸여진 감마선 검출기의 probe를 이용하여 주위의 방사선량보다 높은 방사선량을 보이는 hot spot을 찾아 정확한 감시림프절의 위치를 확인하였다. Hot spot의 주위 조직을 조심스럽게 절개하여 림프절 구조를 확인하고 감시림프절을 절제하였다. 림프절이 완전히 박리되면 감마선 검출기의 probe에 올려놓고 증가된 방사선량을 확인하여 감시림프절임을 최종 증명하였다. 수술범위에 또 다른 hot spot이 있는지 감마선 검출기로 자세히 조사하여 만약 있으면 같은 방법으로 또 다른 감시림프절을 생검하였다. 다른 hot spot이 없으면 출혈 부위를 지혈하고 감시림프절은 동결절편 병리조직검사를 의뢰하였다. 절개창을 gauze나 pad로 잘 덮은 뒤 원발 종양에 대한 근치적 수술(변형근치유방절제술 혹은 유방보존술식)을 시행하였다. 감시림프절에 대한 동결절편 병리조직검사의 결과를 확인한 후 그 결과에 관계없이 액와부 림프절 절제술을 Level II까지 시행하였다.

4) 감시림프절 평가의 형태학적 방법

(1) 동결 절편 검사: 생검 즉시 감시림프절을 병리 검사실로 보내 오염되지 않은 얇은 면도칼로 3등분으로 균등하게 나누어, 한 조각은 영하 24°C에서 동결 절편을 시행하여 림프절의 암 전이 여부를 병리 의사가 광학 현미경으로 판독하였고, 나머지 두 조각과 동결 절편 후 남은 부분은 10% 포르말린에 고정하였다.

(2) 연속 절편을 통한 일반 조직학적 검사: 동결 절편을 시행하여 암 전이 유무를 검색한 후 암 전이가 없는 경우에는 10% 포르말린에 고정된 조직을 통상의 방법으로 탈수하여 파라핀 블록을 만들었다. 파라핀 블록을 200 μ m의 일정한 간격을 두고 2 μ m 두께로 2장을 연속으로 박절하여 총 6장의 연속 절편을 만들고 이 중 3장은 통상적인 Hematoxylin-eosin 염색을 시행하고 나머지 3장은 면역조직화학 염색을 시행하였다. Hematoxylin-eosin으로 염색된 3장의 심부 연속 절편을 광학 현미경을 이용하여 암 전이 여부를 판독하였다.

(3) 면역조직화학 염색을 통한 병리학적 검사: 2 μ m 두께로 3부위에서 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 microwave oven에서 10분간 가열하였다. TBS 완충액(pH 7.6)으로 10분간 세척한 후에 내인성 과산화효소를 억제하기 위해 3% 과산화수소수를 떨어뜨리고 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 떨어뜨리고 4°C에서 하룻밤 반응시켰다. 다음날 TBS로 10분간 세척한 후 LSAB kit (DAKO)를 이용하여 면역조직화학염색을 시행하였고 acetyl-ethyl carbamazolo로 발색시킨 후 Mayer's hematoxylin으로 대조 염색하여 광학 현미경으로 암 전이 유무를 검색하였다.

(4) 액와 림프절 검사: 절제된 액와 림프절을 위치에 따라 level I, level II로 표시하고 잘 박리한 후 림프절의 크기가 1 cm 이하인 경우는 절반으로 자르고 1 cm 이상일 경우는 여러 단면으로 잘라 두께가 0.5 cm를 넘지 않도록 하였다. 절단된 림프절 조직을 cassette에 넣고 10% formalin에 고정한 후 2 μ m 두께로 박절하고 통상의 방법으로 Hematoxylin-eosin 염색을 시행하여 액와 림프절의 전이 유무를 판독하였다.

5) 결과분석

전 기간을 숙련기와 숙련기후 기간으로 구분하여 위와 같은 방법으로 실험을 진행하고 동위원소 99mTc-antimony trisulfide colloid를 이용한 감시림프절의 발견율과 위음성률을 각각의 기간에 대하여 조사하여 비교하였다. 또 T1병기(종양크기 \leq 2 cm)와 T2병기(2 cm < 종양크기 \leq 5 cm)에 대한 감시림프절의 위음성률을 비교하여 분석하였으며, 원발 종양의 크기에 따른 감시림프절만 양성인 경우를 조사하였다. 통계처리는 개인용 컴퓨터의 SPSS ver 10.0을 이용하였다.

결 과

1998년 11월부터 2001년 12월까지 모두 157명의 환자를

대상으로 감시림프절 절제술과 액와곽청술을 함께 시행하였다. 이 기간 중 1998년 11월부터 1999년 5월까지의 숙련기로 정하였으며 54명의 환자가 이에 해당되었고 1999년 6월부터 2001년 5월까지의 숙련기 후 기간에는 103명의 환자가 해당되었다.

전 기간의 환자의 평균연령은 47.1세로 30세부터 77세까지의 연령분포를 보였다(Table 1).

전 기간에 대한 원발종양의 평균크기는 2.5 cm (0.2~5.0 cm)이었고 숙련기 동안 2.5 cm, 숙련기 후 기간에 2.6 cm로 통계적 차이는 없었다(Table 1).

157명의 환자 중 151명이 침윤성 유방암이었으며 6명이 미세침윤성 관상피내암 환자였다(Table 1).

숙련기 동안 일인당 광청된 림프절의 평균 개수는 15.4개, 숙련기 후 기간에는 13.3개로 두 기간에 대해 절제된 림프절 개수는 통계적 차이가 없었다. 절제된 감시림프절의 평균 개수는 1.7개였으며 숙련기와 숙련기 후 기간에 절제된 감시림프절의 개수도 통계적 차이가 없었다(Table 2).

전 기간에 걸쳐 감시림프절을 발견하지 못한 경우는 5례로 이 중 3예가 숙련기에 나머지 2예가 숙련기 후 기간에

Table 1. General characteristics of patients

Characteristics	Whole period	Learning period	After learning period	p-value
Number of patients	157	54	103	
Mean age	47.1 (30~77)	46.7 (30~77)	47.2 (31~67)	0.558
Mean tumor size (cm)	2.5 (0.2~5.0)	2.5 (0.6~5.0)	2.6 (0.2~5.0)	0.465
Pathology				
Invasive	151			
DCIS with MI	6			
Operation				
MRM	114			
BCT	43			
No. of dissected axillary nodes	14.4	15.4	13.3	>.005
No. of dissected entientl nodes	1.7	1.6	1.7	>.005
Location of sentinel nodes				
Axilla	152			
IM	2			
Axilla+IM	2			
Unknown	1			

DCIS = ductal carcinoma in situ with microinvasion; MRM = modified radical mastectomy; BCT breast conserving therapy; IM = internal mammary.

Table 2. Results of sentinel lymphadenectomy in learning period and after learning period

	Whole period	Learning period	After learning period	p-value
Detection rate (%)	96.8 (152/157)	94.4 (51/54)	98.1 (101/103)	0.044
False negative rate in frozen (%)	22.6 (19/84)	33.3 (8/24)	18.3 (11/60)	0.003
False negative rate in permanent (%)	4.8 (4/84)	16.7 (4/24)	0.0 (0/60)	0.000

Table 3. False negative rate according to tumor size

	T1	T2	p-value
False negative in frozen (%)	11.1* (3/27)	23.1 (12/52)	0.000
False negative in permanent (%)	0.0 (0/27)	7.7 (4/52)	0.000

*all of the three patients showed micrometastasis only in sentinel node.

발생하여 발견실패율은 전 기간에 3.2% (5/157)였고 숙련기에 대하여 5.6% (3/54), 숙련기 후 기간에 대하여는 1.9% (2/103)였다(P-value=0.044)(Table 2).

감시림프절 절제에 성공한 152명의 환자 중 비액외부에서 감시림프절이 발견된 환자는 3명으로 1명(0.7%)은 감시림프절이 내유림프절에 존재하였고 2명(1.3%)은 감시림프절이 액외부 림프절과 내유림프절에서 동시에 발견되었으며 나머지 149명의 환자(98.0%)는 감시림프절이 액외부에만 존재하였다(Table 1). 3예 모두 림프절 조영술에서 내유림프절로의 방사선 동위원소 침착을 발견할 수 있었으며 조직학적 검사결과 전이 음성이었다.

동결절편 검사에 대한 위음성률은 22.6%로 숙련기(33.3%)에 비하여 숙련기 후 기간(18.3%)에 의미 있게 감소하였다(P-value=0.003)(Table 2). 감시림프절을 연속절편하여 H&E 염색과 면역조직화학염색을 시행한 영구조직검사에 대한 위음성률은 4.8%로 동결절편 검사의 결과와 마찬가지로 숙련기(16.7%)에 비하여 숙련기 후 기간(0.0%)에 의미 있게 감소하였다(P-value=0.000)(Table 2).

원발 종양의 크기가 2 cm 이하인 T1병기에 대한 위음성률은 동결절편 검사에서 11.1%, 영구조직검사에서 0.0%로, 각각 23.1%, 7.7%를 보인 T2병기의 위음성률과 통계학적인 차이를 보였다(P-value=0.000)(Table 3). T1병기에서 동결절편 검사 위음성으로 나온 환자는 3명으로 이들 모두 영구조

Table 4. Sentinel node only positive rate according to tumor size

	T1 (n=49)	T2 (n=103)	p-value
% of ALN positive pt.	49.0 (24/49)	54.4 (56/103)	>0.05
% of SLN only positive pt.	75.0 (18/24)	57.1 (32/56)	0.013
% of micrometastasis pt.	12.5 (3*/24)	10.7 (6*/56)	>0.05

ALN = axillary lymph node; SLN = sentinel lymph node. *9 patients with micrometastasis in SLN showed SLN only positive.

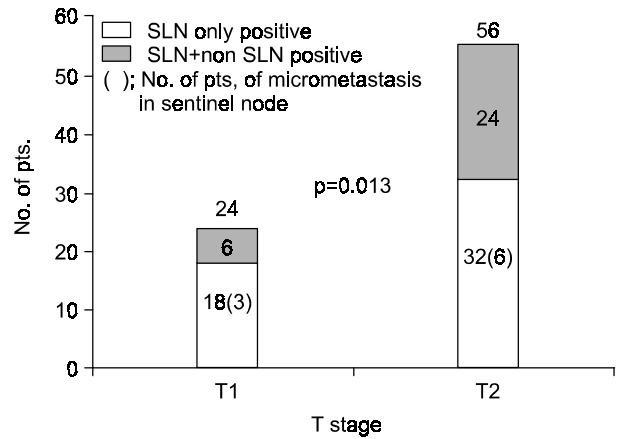


Fig. 1. Sentinel node only positive rate according node.

직검사에 미세전이만 있는 것으로 판명되었다.

비감시림프절은 음성이면서 감시림프절만 양성인 환자는 50명으로 림프절 양성인 전체 환자의 62.5% (50/80)를 차지하였다. T1 병기인 경우 림프절 전이 양성인 24명의 환자 중 18명(75.0%)이 감시림프절만 양성이었으며 T2 병기에서는 림프절 전이 양성인 56명의 환자 중 32명이 감시림프절만 양성이었다(P-value=0.003)(Table 4).

감시림프절에서 미세전이가 발견된 경우는 9명으로 모두 연속절편하여 검사한 영구조직검사에서 발견되었다. T1 환자의 경우 12.5% (3/24)에서 미세전이가 있었으며, T2 환자의 경우에는 10.7% (6/56)에서 미세전이가 발견되어 원발 종양의 크기에 따른 미세전이의 차이는 없었으나(P-value >0.05), 감시림프절에 미세전이만 존재하는 경우 비감시림프절에는 전이가 없어 9명 환자 모두 감시림프절만 전이 양성이었다(Fig. 1).

고 찰

감시림프절은 원발 종양으로부터 배출되는 임파액을 처음으로 받는 림프절을 지칭한다.

혹색종에서 감시림프절의 개념이 처음 도입된 후, 유방암에 대해서는 1990년대 초반부터 생체염료나 방사선 동위원소를 이용하여 감시림프절에 대한 연구가 진행되었다. Giuliano 등(10)은 isosulfan vital blue dye를 이용해 94%의 발견율과 100%의 정확도를 보고하였고 Krag 등(11)은 radio-colloid를 이용해 91%의 발견율과 97%의 정확도를 보고하였다. Brian 등(12)은 생체염료와 동위원소를 함께 사용하여 93%의 발견율과 94~95%의 정확도를 보고하였다.

높은 발견율과 정확도, 낮은 위음성률 등은 림프절 전이 상태 판정을 위한 감시림프절의 임상적 응용 가능성을 보여준다. Turner 등(13)은 감시림프절이 비감시림프절에 대한 대표성을 가질 수 있는가에 대해 다른 관점에서의 연구 결과를 발표하였다. 감시림프절이 음성으로 판명된 환자들의 비감시림프절 1087개를 연속절편하여 면역화학검사 염색으로 조사한 결과 1개의 비감시림프절에서만 전이를 발견할 수 있었다.

본 연구에서 감시림프절을 찾기 위하여 사용한 시료는 Tc-99m antimony trisulfide colloid이다. 사용된 동위원소 화합물의 평균 입자의 크기는 3~30 nm로서 대개 주사 후 3시간에 주사량의 45%가 림프절에 섭취되며 Tc-99m sulfur colloid에 비하여 입자의 크기가 작으므로 감시림프절로의 통과시간이 비교적 빠른 것으로 알려져 있다.

방사선 동위원소를 사용하는 경우, 장점 중의 하나는 비액와부 감시림프절을 발견하기 쉽다는 것이다. 비액와부로의 림프절 전이가 드물지는 않다. Krag 등(11)은 11%에서 비액와부의 감시림프절을 발견하였고 림프절 전이가 있었던 환자들 중 3%는 액와부 외의 전이였다. 수술 전 gamma camera를 이용하여 촬영하게 되는 임파선 조영술은 넓은 시야를 제공함으로써 비액와부 감시림프절을 쉽고 빨리 확인할 수 있게 해주고 수술실에서도 주의 깊은 관찰을 통해 감마선 검출기로 같은 효과를 얻을 수 있다. 본 연구에서 수술 전 임파선 조영술을 통하여 비액와부 감시림프절이 내유림프절에서 발견된 경우는 4예가 있었으며 2예는 내유림프절에서만, 다른 2예는 내유림프절과 액와림프절에서 동시에 감시림프절이 발견되었다. 이 중 3예에서는 수술실에서 감마선 검출기를 통하여 정확한 위치를 확인 후 감시림프절을 절제할 수 있었고 감시림프절이 내유림프절에만 있었던 1예는 절제에 실패하였다. 4예에 대한 원발종양의 위치는 상내부와 상외부에 각각 2예씩 존재하였으며 절제가 가능하였던 3예 모두에서 전이는 발견되지 않았다. 감시림프절 절제술에서 비액와부 감시림프절을 어떻게 대처해야 하는지에 대한 결론은 아직 없으며 앞으로 연구가 계속되

어려야 할 것이다.

또 다른 장점으로 여겨지는 것은 기술 습득이 생체염료를 이용하는 경우에 비해 용이하다는 점이다. 30~50에 정도의 임상 경험을 필요로 하는 생체염료 방법에 비해 방사선 동위원소를 이용하면 특별한 기술이나 경험 없이 감시림프절 절제술의 임상적 응용이 가능하다는 의견도 있다.(14) 그러나 감시림프절을 찾아내고 절제하여 분석하는 과정은 외과의사뿐만 아니라 핵의학과, 진단병리학과와의 공동보조로 이루어지기 때문에 일정 수준이상의 경험은 필요하리라 생각된다.

어떤 종류의 시약을 사용하던지 감시림프절 절제술을 실제적으로 환자에 적용하기 위해서는 숙련기가 필요하다. 여러 연구(15,16)에서 감시림프절을 발견하지 못한 대부분의 경우가 시행 초기에 발생하였으며 환자 경험이 증가하면서 발견율이 향상되고 있음을 보고하고 있다. 위음성률 역시 환자 경험이 축적될수록 낮아진다.(11,17) 감시림프절 절제술과 액와관청술을 함께 시행하는 숙련기를 통하여 임상 경험을 축적하고 감시림프절의 발견실패율과 위음성률을 낮추며 이런 결과들이 안정적으로 유지되고 있는지를 확인할 수 있다. 본 연구에서도 숙련기간에 습득한 54예의 경험이 숙련기 후 기간의 높은 정확도와 낮은 위음성률을 달성하기 위한 최소한의 임상경험이 되었다고 생각한다.

시료를 주사하는 위치와 깊이에 대한 통일된 방법은 없다. Borgstein 등(18)은 종양주위 주사법과 종양상부 피부하 주사법을 비교하여 두 방법이 동일한 임파 배액체계를 보였다고 보고하였으며 Klimberg 등(19)은 종양주위 주사법과 유훈하 주사법이 동일한 감시림프절로의 배액을 보였다고 보고하였다. 어떤 방법이 가장 정확하게 원발 종양의 임파 배액 체계를 보여줄 수 있는지에 대한 연구가 진행 중이다.

수술실에서 감시림프절의 전이 여부를 판정하기 위한 방법으로 가장 보편적이고 실용적인 것이 동결절편 조직검사이다. Milan group은 첫 연구 결과보고에서 동결절편 조직검사의 위음성률을 36%로 보고하였으나,(20) 감시림프절 검사방법을 세밀하게 개선함으로써 위음성률을 5.5%로 낮추었다.(14) 본 연구팀은 연구 초기(21)의 감시림프절의 한 단면에서만 동결절편검사를 하던 방법을 개선하여 2000년 3월부터는 감시림프절의 세 단면에서 동결절편검사를 하여 숙련기에 33.3%이었던 위음성률을 18.6%로 낮추어 정확도를 향상시켰다. 동결절편검사 외에 수술실에서 신속하면서도 정확한 감시림프절 전이 판정을 내리려는 연구방법들로서 imprinting cytology가 정확하다는 연구 결과도(22) 보고되었고 면역화학검사의 결과를 동결절편 조직검사처럼 빠른 시간 내에 얻을 수 있도록 하여 수술실에서 이용하려는 노력도 있다.(23) 비용 및 시간적 측면에서 가장 실용적이면서도 가장 정확한 방법을 찾아내는 것이 앞으로 해결해야 할 과제 중의 하나라고 생각한다.

감시림프절의 정확도는 의사의 숙련도와 시행 방법의

기술적인 측면 외에도 환자의 조건에 의해서 영향을 받는다. 종양으로부터 림프절로의 자연적인 임파 배액 체계를 변형시킬 수 있는 상태는 감시림프절의 정확도를 떨어뜨린다. 종양의 크기를 비롯하여 종양의 다발성, 액와부에 수술을 받았던 과거력, 술 전에 시행한 조직검사의 방법, 술 전 항암요법시행 여부 외에도 다른 여러 요인들이 이에 해당되며 이런 조건들이 실제로 감시림프절의 정확도에 영향을 미치는지에 대한 연구가 진행되고 있어 이들 연구 결과에 따라 감시림프절의 임상적 응용 범위가 결정될 것으로 생각된다.

작은 크기의 원발 종양에 대한 감시림프절의 정확도는 여러 연구에서 보고되었다. Veronesi 등(20)은 위음성인 예가 모두 원발 종양이 1.5 cm 이상의 크기에서 생겼음을 발견하였고 이러한 현상의 원인으로 큰 종양이 임파 배액 경로의 변화를 초래하였거나 또는 단순히 크기가 큰 종양이 높은 액와부 전이율을 보이므로 이로 인해 상대적으로 높은 위음성률이 발생하였을 것이라고 추측하였다. 종양의 크기가 감시림프절의 정확도에 어느 정도 영향을 미치는지에 대한 연구가 이루어지고 있다. 혹자는 종양의 크기가 크면 위음성률이 증가한다고 주장하고 있으나 혹자는 종양의 크기는 정확도에 영향을 미치지 않으며 4 cm 이상의 종양에서도 감시림프절이 림을 만한 지표가 된다고 주장한다.(24) 본 연구에서 T1 병기의 경우 영구조직검사와 동결절편검사 모두에서 T2 병기의 위음성률과 통계적으로 유의한 차이를 보여 T1 병기에서 높은 정확성을 보였다. 특히 영구조직 검사에서 T1 병기의 위음성률은 0.0%이었고, 동결절편검사에서는 전 기간 11.1%의 위음성률을 보였으나 숙련기의 첫 54예에 대해서는 민감도가 100%를 보였(21) 감시림프절 절제술만으로 수술을 마칠 수 있는 환자군에 대한 실마리를 제공하였으며, 숙련기 후 기간에 발생한 3예의 위음성인 경우도 모두 미세전이만을 보여 액와곽청절제술을 생략할 수 있는 가능성을 보여주었다. 국내에서도 양 등(25)이 T1 병변에서 이런 가능성을 시사한 적이 있다. 원발 종양의 크기는 감시림프절 절제술의 임상적 응용을 위한 중요한 인자 중의 하나로 추정된다.

감시림프절 절제술은 액와곽청술로 인한 합병증을 줄인다는 장점 외에도 병기 설정이 정확해진다는 장점이 있다. 10개 이상의 림프절이 광청되는 액와곽청술에 비해 감시림프절 절제술은 1~2개만의 림프절이 절제되므로 연속절편과 면역조직화학염색을 통해 더욱 세밀한 조직학적 검사를 할 수 있다. 연속절편하여 H&E 염색과 면역조직화학염색을 시행하면 연속절편 간격에 따라 차이가 있기는 하지만 전이 발견율이 증가하고 절편의 간격을 좁게 할수록 미세전이를 발견할 가능성도 높아진다.(26) 미세전이에 대한 치료 방법이나 예후인자로서의 역할에 대해서는 아직 확립된 것이 없다. 1982년 Wilkinson 등(27)은 잠재 전이에 의한 생존율의 감소를 증명하는 데 실패했지만 그 후에 발표된 연

구들은 최소한 어떤 아군에서는 생존율의 감소를 보고하고 있다.(28,29) Chu 등(30)은 비감시림프절로의 전이에 영향을 미치는 요인으로 원발 종양의 크기와 감시림프절 전이의 크기를 주장하였고 감시림프절로의 전이가 2 mm 이하인 미세전이인 경우 비감시림프절로의 전이는 없었다고 보고하였다.

감시림프절은 양성이면서 비액와부 림프절이 음성인 경우도 감시림프절 절제술의 임상적 응용 범위를 넓혀줄 수 있다. 여러 연구에서 감시림프절만 전이 양성인 경우는 33~67%까지 보고되고 있으며,(10,20) Chu 등(30)의 연구에 의하면 감시림프절이 미세전이를 보인 경우 원발 종양의 크기와는 무관하게 비감시림프절로의 전이율이 6%에 불과하였으나 T1 병소라도 감시림프절이 거대전이일 때는 47.5%에서 비감시림프절 전이가 있었다고 하였다. 비감시림프절이 음성이면서 감시림프절만 양성인 수 있는 환자군을 설정하는 것도 앞으로 풀어야 할 과제 중의 하나이다. 본 연구에서 감시림프절만 전이 양성인 경우가 62.5%이었으며 T1인 경우가 75.0%로서 T2의 경우보다 통계적으로 의미있는 차이를 보였으며, 특히 감시림프절로의 미세전이가 있는 경우에는 T병기에 상관없이 감시림프절만 양성인 결과를 보여 앞으로 이에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

감시림프절의 발견율과 위음성률을 연구하는 궁극적인 목표는 감시림프절 분석을 위한 가장 정확한 방법을 찾아내고 감시림프절 절제술을 사용할 수 있는 환자군을 설정하여 액와부 수술의 범위를 줄이는 데에 있다. 이미 감시림프절 절제술은 임상적으로 응용이 되고 있기는 하나 아직은 적용대상이 국한되어 있는 상황이며 이러한 제한을 극복하고 적용 대상을 정확히 설정하는 노력이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 외과에서는 1998년 11월부터 2001년 5월까지 99m Tc antimony trisulfide colloid를 이용하여 침윤성 유방암 또는 미세침윤성 관상피내암 환자 157명을 대상으로 한 감시림프절 절제술을 시행하였으며, 1998년 11월부터 2000년 5월까지 54명의 환자에 대하여 숙련기로 설정하였다. 전 기간에 걸친 감시림프절 발견율은 96.8%, 동결절편 검사에서의 위음성률은 22.6%, 영구조직 검사에서의 위음성률은 4.8%이었다. 또한 이들 결과는 숙련기에 비해 숙련기 후 기간에서 발견율은 94.4%에서 98.1%로, 동결절편검사에서의 위음성률은 32.0%에서 18.6%로, 영구조직검사의 위음성률은 16.0%에서 0.0%로 각각 통계적으로 의미있게 향상되어 숙련기의 필요성을 보여주고 있다. 원발 종양의 크기가 2 cm 이하인 T1 병기의 경우 위음성률은 동결절편 검사에서 11.1%, 영구조직 검사에서 0.0%로 T2 병기의 결과와 의미있는 차이를 보였으며 T1 병

기에서 발생한 동결절편 위음성의 환자는 모두 미세전이만을 갖고있었다. 감시림프절은 림프절의 전이 상태를 정확히 대표할 수 있으며 특히 원발 종양의 크기가 작은 경우 더욱 정확하여 T1 병변에 대해서는 액와확충술을 생략할 수 있는 근거가 될 수 있다. 따라서 감시림프절 절제술은 향후 유방암 술기의 중요한 부분으로 자리잡을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) De Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:240-4.
- 2) Ball AB, Waters R, Fish S, Thomas JM. Radical axillary dissection in the staging and treatment of breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1992;74:126-9.
- 3) 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 histological nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:765-72.
- 4) Recht A, Pierce SM, Abner A, Vicini F, Osteen RT, Love SM, et al. Regional node failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9:988-96.
- 5) Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stillwell RG, Machet D, Henderson MA, Rennie GC, et al. Detection and significance of occult metastases in node-negative breast cancer. *Br J Surg* 1993;80:459-63.
- 6) 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.
- 7) Early breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339:71-85.
- 8) Haigh PI, Giuliano AE. Role of sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Med* 2000;32:51-6.
- 9) 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;2:335-40.
- 10) Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-50.
- 11) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer-a multicenter validation study. *N Eng J Med* 1998;339:941-6.
- 12) 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.
- 13) Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997;226:271-8.
- 14) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection breast cancer: results in a large series. *J Nat Cancer Inst* 1999;91:368-73.
- 15) Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993;2:137.
- 16) Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Krag DN. Gamma probe guided sentinel node biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1997;41:251-61.
- 17) 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;126:714-22.
- 18) Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymphnode in breast cancer. *Lancet* 1997;349:1668-9.
- 19) Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999;229:860-5.
- 20) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada 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.
- 21) Lee HD, Kim DY, Choi JW, Park BW, Jung WH, Kim HJ, et al. Sentinel lymph node biopsy using radioactive material in breast cancer patients. *J Korean Surg Soc* 2001;60:243-50.
- 22) Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg VS. Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:689-94.
- 23) 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.
- 24) Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE. Method of biopsy and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* (in press).
- 25) Yang JH, Lee SD, Nam SJ, Kim BT, Park HL, Ko YH, et al. Clinical application of sentinel node biopsy in T1 or breast cancers - Is it effective or feasible? - *J Korean Surg Soc* 2000;58:29-33.
- 26) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;220:394-401.
- 27) Wilkinson EJ, Hause LL, Hoffman RG, Kuzma JF, Rothwell DJ, Donegan WL, et al. Occult axillary lymph node metastases

- in invasive breast carcinoma: characteristics of the primary tumor and significance of the metastases. *Pathol Annu* 1982; 17:67-91.
- 28) De Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M. Prognostic significance of breast cancer axillary node micrometastases assessed by two special techniques: re-evaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 1992;66:523-7.
- 29) McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennett IC, Wright RG. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer* 1996;73:88-95.
- 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.
-