

유방암에서 T1 이하 병변에 대한 감시림프절 생검은 임상적 적용이 가능한가?

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 일반외과, *진단병리과, †핵의학과

양정현 · 이상달 · 박해린 · 남석진
고영혜* · 이회정* · 김병태†

=Abstract=

Clinical Application of Sentinel Node Biopsy in T1 or Less Breast Cancers — Is it Effective or Feasible? —

Jung-Hyun Yang, M.D., Sang-Dal Lee, M.D., Hae-Lin Park, M.D., Seok-Jin Nam, M.D.
Young-Hye Ko, M.D.*, Howe-Jung Ree, M.D.* and Byung-Tae Kim, M.D.†

Departments of General Surgery, *Diagnostic Pathology and †Nuclear Medicine,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Sentinel node biopsy has emerged recently as an alternative to routine axillary node dissection in predicting axillary nodal metastasis, and various studies have shown its effectiveness in patients with breast cancer. However, there have been some controversies in clinical application because of its high false negative rate.

Methods: One hundred forty patients with breast cancer underwent operative management in consideration of the results of sentinel node biopsies at the department of surgery, Samsung Medical Center, between Sep. 1995 and Jul. 1998. Sixty-three patients with tumor sizes of T1 or less were retrospectively evaluated. Intraoperative lymphatic mappings using vital blue dye and using a combination of vital dye and a ^{99m}Tc-antimony sulphide colloid were performed for 53 patients and 10 patients, respectively.

Results: Patient's ages were in the third decade for 2 patients (3.2%), in the fourth decade for 18 (28.6%), in the fifth decade for 18 (28.6%), in the sixth decade for 13 (20.6%) and in the seventh decade for 12 (19.0%). An infiltrating ductal carcinoma was observed in 51 patients (81.0%), an intraductal carcinoma in 8 (12.6%), a medullary carcinoma in 2 (3.2%), an infiltrating lobular carcinoma in 1 (1.6%) and a mucinous carcinoma in 1 (1.6%). Sentinel node was detected in 42 of the 53 patients (79.2%) evaluated with vital blue dye only and in 10 of the 10 patients (100%) evaluated with a combination of vital dye and a ^{99m}Tc-antimony sulphide colloid. Among the group of T1 or less, the sensitivity rates of vital dye and the combination were 81.8% and 100% and their accuracies of them were 95.2% and 100%, respectively. The false negative rates for all cases were 12.2% and 8.3%, respectively, but they were decreased to 6.1% and even 0% for the group of T1 or less.

Conclusions: The detection rate and the accuracy of sentinel node biopsy were enhanced in patients with T1 or less breast cancer. If a combination of vital dye and a radioisotope is used, sentinel node biopsy may be applied clinically in limited patients such as those with T1 or less breast cancer.

Key Words: Sentinel node, Breast neoplasm, T1

서 론

감시림프절(sentinel node)이란 악성 종양으로부터의 림프액이 처음으로 배액되는 림프절¹⁾로 이 림프절에 우선적으로 암 전이가 이루어진다는 데 의의가 있다. 유방암 환자에서 액와림프절의 전이여부를 예측하기 위한 방법의 하나인 감시림프절 생검은 그동안의 많은 연구결과 그 정확도가 향상되었다.²⁻⁵⁾ 초기에는 생체염료만을 사용하던 것을 최근에는 동위원소를 사용하거나 또는 생체염료와 동위원소를 혼합 사용하여 감시림프절 생검의 정확도를 높이고 있으며⁴⁾ 동위원소의 입자 크기나 흡수율에 따른 다양한 종류의 연구가 진행되었다.⁶⁻⁸⁾ 그러나 임상적으로 적용하기에는 아직 높은 가음성률로 인하여 임상적 유용성에 대해서도 반대의 의견이 만만치 않다.⁹⁾

따라서 저자들은 유방암 환자에 대해 실시한 감시림프절 생검의 후향적 조사결과를 토대로 비교적 초기이며 액와림프절 전이율이 낮은 병변인 T1 (종양 크기 2 cm 이하인 경우) 이하 유방암에서 시행될 경우 정확도를 높이고 가음성률을 낮출 수 있는지 알아보기 위해 본 연구를 하였다.

대상 및 방법

1995년 9월부터 1998년 7월까지 만 3년간 삼성서울병원 일반외과에서 유방암으로 수술받은 환자 중 감시림프절 생검을 시행받은 140예 중에서 T1이하 병변(임상적으로 종괴의 크기가 2 cm 이하이거나 DCIS인 경우)에 해당되는 63예(45%)를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 이들 중 53예는 생체염료만을, 그리고 10예는 생체염료와 동위원소를 혼합 사용하였으며 사용한 생체염료는 isosulfan blue, 그리고 동위원소는 ^{99m}Tc-antimony sulphide colloid 였다. 시술 방법은 수술을 시작하기 2~4시간 전에 종양주위의 상, 하부 및 외측부의 피하조직에 각각 1 mCi/ml의 비 방사능을 가진 100~400 nm 크기의 Technitium-^{99m}-antimony sulphide colloid를 약 0.2 ml씩 주사한다. 방사성교질 주사 1시간 후에 흉부의 전면 영상을 얻어 감시 림프절 유무 및 위치를 확인하였다. 수술시 종물의 주변에 3~10 cc의 1% isosulfan blue dye (Lymphozurin)를 골고루 주입하고 잘 문질러 림

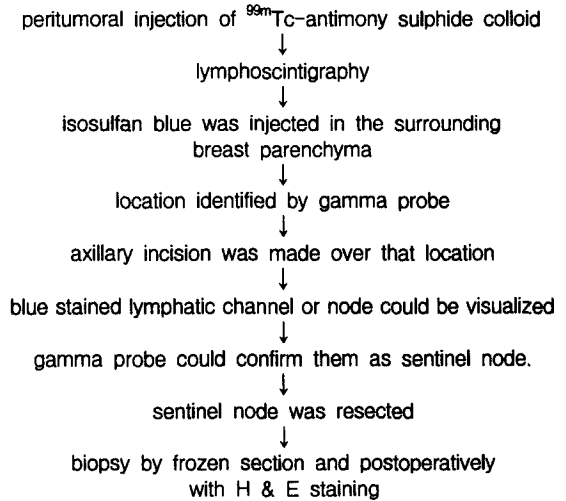


Fig. 1. Methods of sentinel node biopsy.

프관으로의 이동을 촉진시켰다. 액와부의 피부 절개 전에 감마선 검출기(Neoprobe 1500, Neoprobe Corp. Dublin, Ohio)를 이용하여 그 위치를 확인하여 최소한의 절개를 가했다. 액와부를 광청하여 염료에 의해 염색된 림프절이나 림프선의 경로를 추적하여 의심되는 림프절에 Neoprobe를 이용하여 동위원소의 활성도 증가를 확인함으로써 감시림프절을 찾아냈다. 이 림프절을 절제하여 다시 감마선 검출기로 활성도 증가를 확인하고 동결 조직 생검 및 영구 조직 생검을 통해 이 림프절의 악성 전이여부를 확인하였다. 나머지 액와림프절도 추가로 절제하여 영구 조직검사를 통해 악성 전이 여부를 확인하였다(Fig. 1). 한편 가음성으로 판명된 2예의 감시림프절에 대해서는 추가로 cytokeratin 염색을 통하여 미세 전이 여부를 재확인하였다.

결 과

환자의 연령별 분포는 20대 2예(3.2%), 30대 17예(27%), 40대 17예(27%), 50대 10예(15.9%), 60대 11예(17.5), 70대 2예(3.2%) 등으로 30, 40대가 많았다. 병리조직 소견상 침윤성 유관암이 48예(76.2%)로 가장 많고 그 밖에 관상피내암 8예(12.7%), 침윤성 소엽암 1예(1.6%), 수질암 2예(3.2%) 그리고 점액성 암 1예(1.6%) 등이 있었다(Table 1). 감시림프절 생검은 생체염료만을 사용한 53예 중 42예(79.2%)와 동위원소

와 혼합사용한 10예 모두(100%)에서 성공하였다. 생체염료만을 단독 사용하여 감시림프절을 찾아낸 42예 중 9예에서 전이가 있었으나 액와림프절 절제생검상 11예에서 전이가 확인되어 81.8%의 민감도와 95.2%의 정확도를 보였다. 동위원소와 생체염료를 혼합사용하여 감시림프절 절제를 시행한 10예에서는 5예에서 전이가 없었으며 이는 액와림프절 생검 결

과와 일치하여 100%의 민감도 및 100%의 정확도를 보였다. 한편 생체염료만 사용시 감시림프절 전이가 없는 것으로 확인된 33예 중 2예에서 액와부 림프절 전이가 있어 가음성률은 6.1%였으며 생체염료와 동위원소의 혼합사용 시 0%의 가음성률을 보였다 (Table 2). 이때 가음성을 보인 2예의 감시 림프절에 대해 추가로 cytokeratin을 이용한 면역조직화학염색을 시행하여 미세 전이 여부를 재확인하였으나 음성 반응으로 같은 결과를 보였다. 이번 연구 결과는 저자들이 이전에 모든 크기의 유방암환자에 대해 감시

Table 1. Clinical features of the patients

Parameters	Number (%)
Age, y	
20~29	2 (3.2%)
30~39	18 (28.6%)
40~49	18 (28.6%)
50~59	12 (19.0%)
60~69	12 (19.0%)
70~	1 (1.6%)
Histologic type	
Infiltrating ductal ca.	50 (79.4%)
Intraductal ca.	8 (12.6%)
Infiltrating lobular ca.	2 (3.2%)
Medullary ca.	2 (3.2%)
Mucinous ca.	1 (1.6%)
Total	63 (100%)

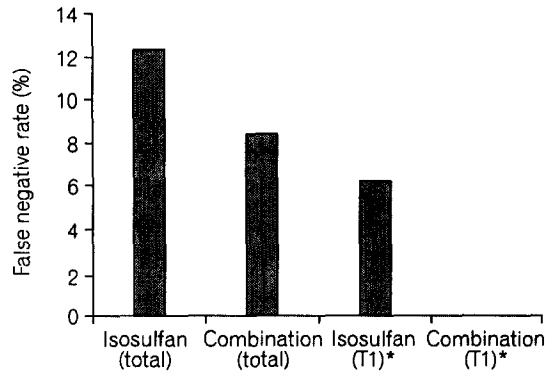


Fig. 2. Comparison of false negative rates. *T1: T1 or loss breast cancer.

Table 2. Results of sentinel node biopsy (T1 lesions)

	Isosulfan blue only	Isosulfan blue and ^{99m} Tc-ASC
Sentinel node biopsy	42/53 (79.2%)	10/10 (100%)
Sensitivity	9/11 (81.8%)	5/5 (100%)
Accuracy	40/42 (95.2%)	10/10 (100%)
False negative rate	2/33 (6.1%)	0/10 (0%)

Table 3. Results of sentinel node biopsy (Previous study, total)

	Isosulfan blue only	Isosulfan blue and ^{99m} Tc-ASC
Sentinel node detection	80/111 (72.1%)	22/25 (88%)
Sensitivity	39/44 (88.6%)	11/12 (91.9%)
Accuracy	75/80 (93.8%)	21/22 (95.5%)
False negative rate	5/41 (12.2%)	1/12 (8.30%)

림프절 생검을 시행하였을 때 가음성률이 각각 12.2% 및 8.3%이었던 것에 비해 현저히 저하된 결과이며(Table 3) 특히 생체염료와 동위원소를 병합 사용한 경우의 결과는 더욱 고무적이었다(Fig. 2).

고 찰

유방암에서 감시림프절 생검은 1994년 Giuliano 등에 의해 처음으로 시도되었다.²⁾ 이들은 생체염료인 Isosulfan blue dye를 종양 주위 유방조직에 주입하여 림프절을 따라 주행하며 착색되는 lymphatic mapping을 시도하여 65.5%에서 감시림프절을 찾아내었다.²⁾ 그러나 O'Hea등⁴⁾은 방사성 동위원소를 이용하여 88%에서 감시림프절을 찾을 수 있었다고 하였는데 이들은 더 나아가 생체염료와 방사성 동위원소를 혼합 사용함으로써 93%의 감시림프절 생검률을 보였다고 하였다. 이때 사용되는 방사성 동위원소의 종류는 다양하여 입자의 크기에 따라 림프선 주행속도와 림프절 흡수율도 각기 다르다. 수술 전 동위원소를 종양 주변에 주입하여 얻은 림프절 촬영술(lymphoscintigraphy)으로써 감시림프절의 유무 또는 위치를 미리 파악할 수 있고 수술 중 동위원소의 활성도를 찾아내는 데 사용되는 감마선 검출기(Neoprobe 1000, Neoprobe corp. Cublin, Ohio)는 그 테두리가 동위원소의 활성도를 차단할 수 있게 고안되어 주변의 활성도에 의해 방해받지 않는다.

감시림프절 생검에 대한 연구가 보편화되면서 이제는 임상적 적용을 위해 저마다 정확도를 높이려는 노력을 기울이고 있다. Miner등은 동위원소를 주입할 때 초음파를 이용하면 종양의 크기가 작거나 이미 이전에 시행한 생검의 범위에 상관없이 시술할 수 있다고 하였으며¹⁰⁾ Borgstein등은 130명의 T1~2, N0 병변 환자에서 감시림프절 생검을 시행하여 98%의 정확도 및 1.7%의 가음성률을 나타내었다고 하였다.¹¹⁾ 한편 De Cicco등¹²⁾은 동위원소의 입자 크기와 주입량이 문제가 된다고 하며 입자가 크고 주입량이 적을수록 정확도가 높아진다고 하였으나 저자들의 생각으로는 입자의 크기가 클 경우 감시림프절에 오래 머물 수 있어 감시림프절의 검출이 쉽다는 데는 동의하지만 이때 사용되는 radioisotope의 주입량은 오히려 많아야 충분한 압력을 가할 수 있어 감시림프절 검출이 용이할 것으로 사료된다.

감시림프절 생검의 임상적 적용시 가음성률이 문제가 되는데 이는 실제로 환자에게 적용할 때 전이가 있는 액와림프절을 절제하지 않고 남겨 놓을 가능성이 있어 심각하다. Veronesi등⁸⁾은 임상적으로 액와부 전이가 없는 163예를 대상으로 감시림프절 생검을 시행한 결과 4.7%의 가음성률을 보였다고 하였으며 국내에서는 111예에 대한 연구 결과 12.2%의 가음성률을 보고하고 있는데 이들의 경우는 대개 진행된 경우이거나 종양의 위치가 액와부에서 먼 곳에 위치한 경우였다.⁵⁾ 이에 착안하여 저자들은 비교적 초기에 해당하는 T1 이하 유방암에 대한 연구를 시작하였다. 즉, 비교적 작은 크기의 종양의 경우 초기인 경우가 대부분이어서 감시림프절의 검출률이나 정확도가 높을 것으로 예상되었다. 또한 방법에 있어서도 생체염료를 단독 사용한 경우보다 방사성 동위원소와 혼합 사용한 경우 더 좋은 결과를 나타낸 연구를 토대로 하였다. 저자들은 네 개의 군, 즉, 전체 유방암환자에서 생체염료만을 사용한 경우, 생체염료와 방사성 동위원소를 혼합 사용한 경우, T1 이하 유방암에서 생체염료만을 사용한 경우 그리고 T1 이하 유방암에서 생체염료와 방사성 동위원소를 혼합사용한 경우 각각에 대한 감시림프절 생검의 결과를 비교 분석하였다. 전체 유방암 환자의 군보다 T1 이하 유방암환자군에서 좋은 결과를 보였고, T1 이하 유방암 환자군에서는 생체염료와 방사성 동위원소를 혼합사용한 군에서 훨씬 좋은 성적을 보였으며 적은 환자군의 경우이지만 가음성률이 0%로 경이로운 결과였다. 이때 생체염료만을 사용하였을 때 T1 이하 군에서 관찰된 2예의 가음성 감시림프절은 cytokeratin 염색에 의해서도 같은 결과를 보였는데 Pendas등¹³⁾은 H&E 염색상 림프절 전이가 없는 감시림프절 385예에 대해 cytokeratin 염색을 시행한 결과 41예(10.6%)에서 미세 전이가 관찰되었다고 하였다.

이러한 결과를 토대로 감시림프절 생검을 액와림프절 전이율이 낮은 T1 이하 유방암 환자에 대해 시행한다면 임상적으로 적용하는데 무리가 없을 것으로 보여진다.

이미 악성 흑색종의 경우에는 감시림프절 생검이 임상적으로 적용이 되고 있는 실정에서 유방암 환자에게도 제한된 범위지만 이를 적용한다면 T1 이하의 초기 병변 환자들에게 액와부 광적술을 생략하여 이로 인한 합병증과 고통을 덜어줄 수 있으리라 기대된다.

결 론

저자들은 1995년 9월부터 1998년 7월까지 만 3년간 삼성서울병원 일반외과에서 유방암으로 수술받은 환자 중 감시림프절 생검을 시행한 140예 중에서 T1 이하 병변에 해당되는 63예(45%)를 대상으로 연구하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

T1 이하 유방암에 대한 감시림프절 생검시 생검률, 민감도, 정확도 및 가음성률 등 모두 향상된 소견을 보였으며 특히 T1 이하 병변에 대해 생체염료와 동위원소를 혼합하여 사용하였을 때는 가음성률이 0%로 놀라운 성적을 얻을 수 있었다. 따라서 기존에 수술이 가능하였던 전 환자를 대상으로 시행하였을 때보다 제한적으로 T1병변 이하에 대해 생체염료와 동위원소를 병합 사용할 경우에는 감시림프절 생검의 임상적 적용이 가능할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Cabanas R: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39: 456, 1977
- 2) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220: 391, 1994
- 3) 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* 2: 335, 1993
- 4) O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, Borgen PI, Cody HS 3rd: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 186: 423, 1998
- 5) 양정현, 이해경, 남석진: 유방암 환자 111예에서 액와림프절 전이상태 예측을 위한 감시림프절 생검법의 효용성. *대한암학회지* 30(5): 951, 1998
- 6) Hung JC, Wiseman GA, Wahner HW, Mullan BP, Taggart TR, Dunn WL: Filtered Technetium-99msulfur colloid evaluated for lymphoscintigraphy. *J Nucl Med* 36(10): 1895, 1995
- 7) Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Malouf D, Ramsey-Stewart G, Niesche FW: Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 36: 1775, 1995
- 8) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni V, Costa A de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349: 1864, 1997
- 9) Moore MP, Kinne DW: Is axillary lymph node dissection necessary in the routine management of breast cancer? *Yes. Import Adv Oncol* 245, 1996
- 10) Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN: Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg* 5(4): 315, 1998
- 11) Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 186(3): 275, 1998
- 12) De Cacco C, Cremonesi M, Luini A, Bartolomei M, Grana C, Prisco G, Galimberti V, Calza P, Viale G, Veronesi U, Paganelli G: Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel node axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 39(12): 2080, 1998
- 13) Pendas S, Dauway E, Cox CE, Giuliano R, Ku NN, Schreiber RH, Reintgen DS: Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients. *Am Surg* 65: 500-5; discussion 505, 1999