

## Sentinel Lymph Node in Gastric Cancer

서울대학교 의과대학 외과학교실 및 암연구소

양 한 광

### 감시림프절의 정의

감시림프절(sentinel node, SN)은 일차 종양으로부터 림프액이 처음으로 배액되어 암세포의 전이가 가장 먼저 이루어지는 림프절로 정의할 수 있으며, (1) 림프절의 전이 상태를 대표하는 림프절로 볼 수 있다. 즉, 감시림프절에 암세포의 전이가 없다면 다른 림프절에도 암세포가 전이되지 않았다는 것을 의미하는 것이다. 최근에는 감시림프절 생검의 위음성을 줄이기 위하여 감시림프절의 새로운 정의들이 도입되었다(Table 1).(2)

### 역사적 배경

1977년 Cabanas(3)는 음경암(penile cancer) 환자에서 국소적 절제만으로도 감시림프절을 절제할 수 있으며, 절제된 감시림프절에 암세포가 전이되었는지 여부에 따라 보다 광범위한 림프절 절제술을 시행할지의 여부를 결정할 수 있다고 주장하였는데 이것이 감시림프절의 임상적 적용의 최초의 시도였다. 이후 Morton 등(1)은 악성 흑색종 환자에서 임상 시험을 시행하여 1% 이하의 위음성을 보고하였다. 이후 감시림프절 생검을 이용하여 림프절 절제술의 범위를 결정하자는 시도가 유방암, 갑상선암, 대장암 등에서 다양하게 시도되었다. 1994년 Giuliano 등(4)은 174명의 유방암 환자에서 감시림프절 생검을 적용하여 65.5%의 발견율과 95.6%의 정확도를 보고하였으며, 1997년 Turner 등(5)은 유방암 환자에서 감시림프절의 H&E 염색법과 cytokeratin 면역조직화학염색법을 시행하여 전이암이 발견되지 않을 경우 비감시림프절에 전이가 있을 확률이 0.1% 미만이라고 하였다. 1997년 Lingam 등(6)은 612명의 악성 흑색종 환자를 대상으로 한 실험에서 감시림프절의 상태가 무병 및 질병특이생존율에 대한 중요한 예후 인자가 됨을 확인하였다. 1998년 Kelemen 등(7)은 17명의 갑상선 종괴 환자에서 감시림프절 생검을 시행하여 비교적 높은 70.6%의 발견율을 보고하

Table 1. Definitions of a sentinel node

A node on a direct drainage pathway from the primary tumor
The node closest to the primary lesion
The node with the highest count rate
The first node depicted on the lymphoscintigraphy images
A radioactive node
A node with a count rate that is a certain factor greater than the background or than that of other nodes
A blue node

Table 2. An overview of the sentinel node biopsy studies in gastric cancer

Author	Patient	Material	No. of SN	DR %	Accuracy %	Sensitivity %	Specificity %	PV %	NP %	FN %	Site
<b>Dye-guided method</b>											
Hiratsuka(14) (2001)	T1(44), T2 (30)	ICG (5 mL)	2.6	99	99 (72/73)	90 (9/10)	100 (63/63)	100 (9/9)	98.4 (63/64)	10	Ss
Ichikura(33) (2002)	62	ICG (4 mL) (8 mL)	4.5 8.6	100	96.8 (60/62)	86.7 (13/15)	100 (47/47)	100 (13/13)	95.9 (47/49)	13.3	Sm
Miwa (13) (2003)	T1(161), T2(35), T3(7)	PB (0.8mL)	2.5	96.2	98.0 (199/203)	88.6 (31/35)	100 (168/168)	100 (31/31)	97.7 (168/172)	11	Sm
Ryu(34) (2003)	T1(52), T2(19)	ISB (1 mL)	2.5	91.5	89.2 (58/65)	61.1 (11/18)	100 (47/47)	72.7	87.0 (47/54) 100 (11/11)	38.9	Ss
<b>Gamma probe-guided method</b>											
Kitagawa(16) (2002)	T1(127), T2(18)	<sup>99m</sup> Tc tin colloid (2 mL)	3.6	95.2	98.6 (136/138)	91.7 (22/24)	100 (114/114)	100 (22/22)	98.3 (114/116)	8.3	Sm
Kim (35) (2004)	T1(32), T2(11), T3(3)	<sup>99m</sup> Tc tin colloid (2 mL)	2	93.5	95.7 (44/46)	84.6 (11/13)	100 (30/30)	100 (11/11)	93.8 (30/32)	15.4	Sm
<b>Dual method</b>											
Aikou(20) (2001)	T1(18)	<sup>99m</sup> Tc sulfur colloid (2mL) + ISB	3	94	-	-	-	-	-	6	Sm
Hayashi(21) (2003)	T1-2(31)	<sup>99m</sup> Tc tin colloid (2mL) + PB (1mL)	5.2	100	100 (31/31)	100 (7/7)	100 (24/24)	100 (7/7)	100 (24/24)	0	Sm

DR: detection rate, FN: false-negative rate, ICG: indocyanine green, ISB: isosulfan blue, NP: negative predictive value, PB: patent blue, PV: positive predictive value, Sm: submucosa, Ss: subserosa

였다. 반면 1999년 Joosten 등(8)이 50명의 대장암 환자에서 감시림프절 생검을 시행한 결과에 의하면 35명에서 감시림프절을 발견할 수 있었고(발견율 70%), 20명에서 주위 림프절 전이가 있었으나 실제 감시림프절에 암세포가 전이된 경우는 8예에 불과하여(위음성을 60%) 대장암에서의 감시림프절 생검은 그다지 유용하지 않다고 주장하였다.

대장암에서와 마찬가지로 위암에서의 감시림프절 생검은 위 주위의 복잡한 림프절 구조와 빈번한 도약전이(skip metastasis) 등으로 인해 임상적 적용이 쉽지 않을 것으로 생각되어 왔다.(9) 하지만 2000년 이후 위암에서의 감시림프절 생검의 임상적 적용이 일본을 중심으로 조심스럽게 시도되었고 현재까지 위암에서의 감시림프절 생검의 가능성과 유용성의 보고가 많아지고 있다.

여러 종양에 대한 감시림프절 생검의 빠른 발전으로 International Sentinel Node Congress가 생겨나게 되었다. 2년 전인 2002년에 3번째 ISNC (“SN2002”)가 일본에서 열렸는데 여기에는 10개국에서 위장관종양관련 감시림프절 논문을 78개(식도암 14개, 위암 41개, 대장암 21개, 항문암 2개)를 발표하는 성과에 이르렀다.(10)

## Lymphatic mapping (LM)

### 1. Dye-guided method

1) **Dye의 종류**: 현재 감시림프절을 찾아내는 방법으로 isosulfan blue (Lymphazulin), Indocyanine green (ICG), methylene blue, patent blue dye 등과 같은 생체 염료를 이용하는 방법이 있다. 생체염료 중에 ICG는 종양 주위에 주입되면 곧 알부민과 결합하여 indigo carmine이나 Evans blue보다 더 특이적으로 림프관을 따라 운반되므로 ICG가 감시림프절의 확인에 좋다는 보고가 있다.(11) 최근에는 isosulfan blue가 드물게 부작용을 일으킬 수 있어 10% fluorescein을 시험적으로 대장암의 감시림프절 생검에 사용한 보고도 있다.(12)

2) **Dye의 주입방법(주입부위 및 주입 양)**: 생체 염료를 이용하는 방법에는 주입경로에 따라 점막하층에 주입하는 방법과 장막하층에 주입하는 방법으로 나눌 수 있다. 점막하층에 생체 염료를 주입하기 위해서는 수술 중에 위내시경을 시행하여 병변의 주위에 염료를 주입하거나 또는 위를 부분 절개하여 직접 병변의 주위에 주사하는 방법을 사용할 수가 있다. 먼저 위를 부분 절개하여 염료를 주사하는 방법은 병변의 위치에 따라 종양의 4 주위에서 골고루 정확히 점막하층에 주입하기가 실제로 어려울 수가 있고 또 위벽을 절개함으로써 그 부분의 림프액의 흐름이 차단되어 고유의 림프절 전이의 경로가 변화할 수 있다는 한계가 있다. 따라서 점막하층에 생체 염료를 주입하기 위해서는 내시경을 통하여 잘 주입할 수가 있겠고 Miwa 등(13)에 의하면 이러한 방법으로 96.2%의 발견율과 98.0%의 정확도를 얻었다고 보고하였다. 장막하층에 생체염료를 주입하는 방법은 수술 중에 쉽게 시행할 수 있다는 장점이 있으며 Hiratsuka 등(14)은 74명의 환자를 대상으로 ICG를 이용하여 감시림프절 생검을 하였을 때 99%의 발견율과 99%의 정확도를 가졌다고 보고하였다.

3) **Dye 주입으로부터 감시림프절의 확인까지의 시간**: Dye 주입으로부터 감시림프절의 확인까지의 시간은 대부분 5분 이내에 이루어지고 있다. Dye 법으로 감시림프절을 확인하는 경우 lymphatic channel이 조영되어 경로확인이 용이하지만 한편으로 림프절에 dye가 착색된 후 계속 남아있는 것이 아니라 흘러가 버리기 때문에 Dye 주입으로부터 감시림프절의 확인까지의 시간이 매우 중요하겠다. 악성흑색종에서는 이러한 문제점을 보완하기 위하여 carbon dye를 쓰기도 하는데 이 carbon dye는 감시림프절 내의 배액부위와 종양세포 존재부위에 오래 남아있어서 병리학적으로 감시림프절을 확인하기가 용이하다고 한다.(15)

## 2. Gamma probe-guided (Radioactive isotope-using) method

1) 동위원소 및 부착 colloid의 종류(colloid 크기, 양, 주입시간): 동위원소를 이용한 방법은 대부분 수술 전 내시경을 이용하여 점막하층에 주입하는 방식으로 시행되고 있는데 Kitagawa 등(16)은 145명의 환자들을 대상으로  $^{99m}\text{Tc}$ -tin colloid를 사용하여 95.2%의 발견율과 98.6%의 정확도를 보고하였다. 그러나 이와 같이 동위 원소를 사용하는 방법은 보고자 마다 사용하는 방사선 동위원소와 colloid의 종류와 양이 다르고 주입 후부터 수술 시간까지의 간격에 차이가 있어 현재까지 통일된 형식은 없다.

(2) 감마 probe를 이용한 감시림프절의 확인: 동위원소를 이용하여 감시림프절을 확인할 때는 동위원소 주입 부위로부터 일어나는 강한 배후방사능에 의해 생길 수 있는 간섭을 피하는 것이 중요한 문제이고 따라서 감시림프절을 확인하는데 있어 감마 탐색자의 조준(collimation)이 핵심이라고 되어있다.(17)

(3) 감마 probe를 이용한 감시림프절 생검에 영향을 주는 요인들: Colloid 입자의 종류, 크기, 안정성, 표면의 특성, 림프절의 크기, 림프흐름의 속도 등이 영향을 줄 수 있다.(18,19)

## 3. Combined method

일부 연구자들은 이 두 방법을 함께 사용하여 그 예민도를 높이려는 시도를 하고 있다(20,21). Kitagawa 등(22)은 방사성 동위원소를 이용한 방법으로는 넓은 범위를 포괄할 수 있어 예기치 못한 곳에 있는 감시림프절도 발견할 수 있고 생체염료를 이용한 방법은 림프관의 흐름을 실시간으로 관찰하는 데에 좋아서 이 두 가지 방법을 같이 이용하면 감시림프절의 발견율을 높일 수 있다고 하였다.

## 4. Others

이 밖에 적외선(infrared ray)법으로 감시림프절을 찾아내는 방법도 보고하고 있는데 이의 장점으로는 감시림프절의 발견이 명료하여 동정이 간편하고 복강경하에서 적합한 방법이라고 하며 하지만 심부에 있는 감시림프절의 관찰은 어렵다는 단점이 있다.(23)

## Sentinel lymphadenectomy (SL)

### 1. Sentinel node pinpoint sampling

### 2. Sentinel node basin dissection

Miwa 등(13)이 시행한 연구 방법처럼 감시림프절 단독 채취가 아니라 감시림프절 및 림프관을 포함한 lymphatic basin을 채취할 수가 있는데 이로써 감시림프절의 누락을 막을 수가 있을 것이고 추후 미세전이를 조사할 때에도 위음성율을 줄일 수 있다.

## 감시림프절의 판독

### 1. Conventional hematoxyline-eosin (H&E) stain

1~2 section하는 경우보다 serial section을 하는 경우 림프절전이의 발견율을 높일 수 있다.

### 2. Immunohistochemical stain

Cytokeratin을 이용한 면역조직화학염색을 시행하여 암세포의 미세전이 여부를 확인함으로써 감

시림프절 생검의 진단적 정확도를 더욱 높여려는 시도가 이루어지고 있다.(24) Cytokeratin은 정상 림프절에는 존재하지 않는 상피세포의 세포골격을 이루는 구성성분이기 때문에 이러한 cytokeratin을 인식할 수 있는 항체를 이용하여 면역조직화학염색을 하면 림프절에 있는 작은 암세포도 발견할 수 있게 된다.(25,26)

### 3. RT-PCR (or real-time RT-PCR or multimarker RT-PCR)

또한 검출된 감시림프절의 더욱 세밀하고 정확한 전이 여부 검출을 위하여 CEA, cytokeratin, CD44 아종과 같은 암 표지인자를 이용한 역전사-중합효소 연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction; RT-PCR)을 시행하기도 하는데 이러한 연구의 결과는 아직은 초기 단계로 더욱 많은 연구를 필요로 하는 부분이다.(24) 한편, Yamamoto 등(27)이 flow cytometry나 polymerase chain reaction과 같은 비형태학적인 방법보다 면역조직화학 염색과 같은 형태학적인 방법이 위양성율이 낮다고 보고하였고 따라서 Hermanek 등(28)은 미세전이를 볼 때는 면역조직화학 염색법의 결과를 기준으로 해야 한다고 하였다. 그러나 RT-PCR이 면역조직화학염색보다 더 예민하게 감시림프절의 전이 유무를 검출할 수 있는 방법이므로 많은 발전이 기대되고 있다. RT-PCR이 시간적인 문제로 수술 중 사용이 적합하지 않는 면을 고려하여 최근에는 intraoperative real-time RT-PCR이 개발되고 있으며 또한 비특이적인 오염의 가능성을 배제하기 위하여 다중 marker들을 사용한 분자학적 전이의 정량분석도 고려되고 있다.(29)

### 4. Imprint cytology

수술 중 동결절편 진단 시에 진단에 중요한 조직결손의 가능성이 있기 때문에 수술 중 imprint cytology의 이용을 제안하는 보고도 있지만 역시 예민도가 떨어진다.(30)

## 감시림프절 생검의 통계분석

### 1. 예민도(sensitivity)

‘감시림프절 전이 양성인 환자 수/림프절 전이 양성인 환자 수’로 정의된다. Regional SNs가 명백히 암세포가 없다고 나왔는데도 국소 또는 원격 재발암이 생기는 경우가 있다. 이에 대한 해답으로 SN를 채취하고 분석하는 기술에 대한 예민도의 결여라고 할 수 있겠다.(15)

### 2. 특이도(specificity)

‘감시림프절 전이 음성인 환자 수/ 림프절 전이 음성인 환자 수’

### 3. 양성예측도(positive predictive value)

‘림프절 전이 양성인 환자 수/ 감시림프절 전이 양성인 환자 수’

### 4. 음성예측도(negative predictive value)

‘림프절 전이 음성인 환자 수/ 감시림프절 전이 음성인 환자 수’

### 5. 정확도(accuracy)

‘감시림프절 생검이 참양성 및 참음성인 환자 수/ 감시림프절 동정 환자 수’

## 임상적 응용

### 1. Laparoscopic SN navigation surgery

Laparoscopic SN biopsy를 하고 SN에 전이가 없는 경우 laparoscopic local resection을 시행함.(31)

- (1) Intraoperative pathological evaluation of SN: 아직 전적으로 신뢰할 만한 수준이 안됨
- (2) Laparoscopic SN sampling: 기술과 실현 가능성에 대하여 아직 연구 중이며 위 소만에 위치한 SN의 sampling은 어렵다는 점이 있다.
- (3) Large-scale multicenter prospective validation study의 필요

### 2. Novel therapeutic approaches

SN의 micrometastasis를 제어하기 위하여 항암제를 특정입자에 부착시켜 SN로 가도록 주입한다든지, SN의 항암면역을 자극하는 immunological modification을 시킨다든지 하는 새로운 응용이 개발 될 수 있을 것이다.(32)

## References

1. Morton DL, Wen D, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
2. Nieweg OE, Estourgie SH. What is a sentinel node and what is a false-negative sentinel node? *Ann Surg Oncol* 2004;11:169S-73S.
3. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
4. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8.
5. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997;226:271-6.
6. Lingam MK, Mackie RM, McKay AJ. Intraoperative identification of sentinel lymph node in patients with malignant melanoma. *Br J Cancer* 1997;75:1505-8.
7. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998;133:288-92.
8. Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA, Pruszczynski M, Wobbes T, Ruers TJ. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:482-6.
9. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Fundamental and new information on lymph-node dissection. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:149-57.
10. Saha S, Dan AG, Bilchik AJ, Kitagawa Y, Schochet E, Choudhri S, Saha LT, Wiese D, Morton D, Kitajima M. Historical review of lymphatic mapping in gastrointestinal malignancies. *Ann Surg Oncol* 2004;11:245S-9S.
11. Takayama S, Furuhashi K, Ohura K, Onodera T, Akimoto T. Experimental studies on the usefulness of indocyanine green (ICG) as a lymphatic vital dye [Japanese]. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics* 1980;19: 603-14.
12. Dan A, Saha S, Wiese D, et al. Comparative analysis of Lymphazurin 1% vs. Fluorescein 10% in sentinel lymph node (SLN) mapping for colorectal (CR) tumors. *Proceedings of the 3rd International Sentinel Lymph Node Congress* 2002;5:167.
13. Miwa K, Kinami S, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Nonomura A. Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg* 2003;90:178-82.
14. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, Furukawa H, Motomura K, Ohigashi H, Kameyama M, Sasaki Y,

- Kabuto T, Ishiguro S, Imaoka S, Koyama H. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 2001;129:335-40.
15. Morton DL. Sentinel node mapping and an international sentinel node society: current issues and future directions. *Ann Surg Oncol* 2004;11:137S-43S.
  16. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y, Kitajima M. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* 2002;89:604-8.
  17. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Watanabe M, Ohgami M, Otani Y, Ozawa S, Hasegawa H, Furukawa T, Kumai K, Ikeda T, Nakahara T, Kubo A, Kitajima M. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am* 2000;80:1799-809.
  18. Jansen L. Sentinel Node Biopsy: Evolving from Melanoma to Breast Cancer. Thesis. Amsterdam: University of Amsterdam, 2000.
  19. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Muller SH, et al. Validation of gamma probe detection of the sentinel node in melanoma. *J Nucl Med* 1997;38:362-6.
  20. Aikou T, Higashi H, Natsugoe S, Hokita S, Baba M, Tako S. Can sentinel node navigation surgery reduce the extent of lymph node dissection in gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2001;8:90S-3S.
  21. Hayashi H, Ochiai T, Mori M, Karube T, Suzuki T, Gunji Y, Hori S, Akutsu N, Matsubara H, Shimada H. Sentinel lymph node mapping for gastric cancer using a dual procedure with dye- and gamma probe-guided techniques. *J Am Coll Surg* 2003;196:68-74.
  22. Kitagawa Y, Ohgami M, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Watanabe M, Otani Y, Ozawa S, Hasegawa H, Furukawa T, Matsuda J, Kumai K, Ikeda T, Kubo A, Kitajima M. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes in gastrointestinal cancer: a novel and minimally invasive approach. *Ann Surg Oncol* 2001;8:86S-89S.
  23. Nimura H, Narimiya N, Yanaga K. Detection of sentinel node by infrared ray for gastric cancer. The 76<sup>th</sup> Annual Meeting Japanese Gastric Cancer Association. 2004.
  24. Ajisaka H, Miwa K. Micrometastases in sentinel nodes of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2003;89:676-80.
  25. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31:11-24.
  26. Listrom MB, Dalton LW. Comparison of keratin monoclonal antibodies MAK-6, AE1:AE3, and CAM-5.2. *Am J Clin Pathol* 1987;88:297-301.
  27. Yamamoto N, Kato Y, Yanagisawa A, Ohta H, Takahashi T, Kitagawa T. Predictive value of genetic diagnosis for cancer micrometastasis. *Cancer* 1997;80:1393-98.
  28. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.
  29. Matsuda J, Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Dan K, Kubota T, Watanabe M, Ozawa S, Otani Y, Hasegawa H, Shimizu Y, Kumai K, Kubo A, Kitajima M. Significance of metastasis detected by molecular techniques in sentinel nodes of patients with gastrointestinal cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:250S-4S.
  30. Pawlik, Timothy M. MD. Ross, Merrick I. MD. Gershenwald, Jeffrey E. MD.[Educational Review] Lymphatic Mapping in the Molecular Era. *Ann Surg Oncol* 2004;11:362-374.
  31. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubo A, Kitajima M. Current status and future prospects of sentinel node navigational surgery for gastrointestinal cancers. *Ann Surg Oncol* 2004;11:242S-4S.
  32. Kitajima M, Kitagawa Y. Universal applications of sentinel node technology. *Ann Surg Oncol* 2004;11:144S-6S.
  33. Ichikura T, Morita D, Uchida T, Okura E, Majima T, Ogawa T, Mochizuki H. Sentinel node concept in gastric carcinoma. *World J Surg* 2002;26:318-22.
  34. Ryu KW, Lee JH, Kim HS, Kim YW, Choi IJ, Bae JM. Prediction of lymph nodes metastasis by sentinel node biopsy in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:895-9.
  35. Kim MC, Kim HH, Jung GJ, Lee JH, Choi SR, Kang DY, Roh MS, Jeong JS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy using 99mTc tin colloid in gastric cancer. *Ann Surg* 2004;239:383-387.