

# 유방암에서 전초림프절 영상

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 핵의학과

김 병 태

## Sentinel Lymph Node Imaging in Breast Cancer

Byung-Tae Kim, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

### Abstract

Currently, dissection of the axillary or regional lymph nodes is considered the standard staging procedure in breast cancer. However, accumulating evidence is becoming available that the sentinel node concept may provide the same or even better staging information. In the case of melanoma, it is proven that the histological characteristics of the sentinel node reflect the histological characteristics of the distal part of the lymphatic basin. Morbidity can be reduced significantly by the use of sentinel node dissection as several authors have reported successful introduction of this technique into clinical practice. But in breast cancer patients, there are significant differences in practice relating to the technology, such as radiopharmaceuticals, injection sites, volume of injectate, combination with vital blue dye, preoperative lymphoscintigraphy, etc. Valuable reports on these topics appeared in recent journals. This review is a summary of those reports for nuclear physicians interested in sentinel node detection by lymphoscintigraphy in breast cancer patients. (Korean J Nucl Med 1999;33:243-6)

**Key Words:** Sentinel lymph node, Breast cancer, Lymphoscintigraphy

### 서 론

유방암 환자에서 액와림프절 전이 여부는 예후를 결정하는 가장 중요한 인자이며, 병기 결정에도 중요하다. 액와림프절 전이가 의심될 때에는 레벨 I, II, III의 림프절절개술을 시행하여 전이 여부를 확

인하여야 한다.<sup>1)</sup> 또 전이가 있을 경우 액와림프절을 모두 제거하면 환자의 생존율이 증가한다.<sup>2)</sup> 그러나 약 100년 전부터 시행되어온 이 액와림프절절개술은 약 60%의 환자에서 림프절 전이가 발견되지 않으며,<sup>3)</sup> 약 39%의 환자에서 림프부종이나 혈청종 (seroma) 등의 합병증이 생긴다. 따라서 이런 불필요한 합병증을 없애는 방법이 필요하며 액와림프절절개술 대신에 액와부에 방사선 조사를 하는 방법도 시도하였으나 그 효과가 확실하지 않다.<sup>1)</sup> 1976년 Ramon Cabanas가 음경의 림프배액에서 특이한 림프센타가 있는 것을 발견하여 “전초림프절(sentinel lymph node)”이라 하였으며 우선 전초림프절에 전이가 있는 경우에만 선택적으로 국소림프절절제술

Received May 25, 1999; revision accepted June 20, 1999  
Corresponding Author: Byung-Tae Kim, M.D., Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-710, Korea  
Tel: 82-2-3410-2650, Fax: 82-2-3410-2639  
E-mail: btkim@smc.samsung.co.kr

을 하여야 한다고 주장하였다.<sup>4)</sup> 1992년 Morton 등은 흑색종 환자에서 청색 색소를 주입하고 수술하여 종양으로부터 림프절로 배액되는 것을 확인하고 전초림프절 생검을 하여 전이 여부를 확인하여 전이가 있을 경우에만 림프절절개술을 시행하여 전초림프절의 전이 여부가 림프절 전이를 정확하게 반영한다는 결과를 얻었다.<sup>5)</sup> 그러나 이 청색 색소는 림프관에서의 수술이 매우 빨라서 수술시에 전초림프절에 남아있지 않을 수 있고, 복잡한 조직들 사이에서 육안으로 전초림프절을 찾기가 어려운 단점이 있다. Halsted가 제안하였던, 림프절은 종양세포의 전파를 막는 역할을 하며 악성 종양의 림프계를 통한 확산은 일정한 순서를 통해서 이루어지고 림프절은 종양세포의 원격전이의 원인이 된다는 가설<sup>6)</sup>이 옳다는 것을 Kapteijn 등이 증명한 바 있다.<sup>7)</sup> 지금까지 방사성의약품을 이용한 많은 연구가 있었으나 아직도 유방암 환자에서 수술 전에 전초림프절 신티그라피를 시행하여야 하는지, 어떤 방사성의약품을 사용하는 것이 가장 좋은지, 주사를 어느 부위에 하여야 하는지, 주입하는 방사성의약품의 양은 얼마가 좋은지, 색소를 병용할 것인지 등이 정해지지 않은 실정이다.

### 전초림프절

종양으로부터 처음으로 배액되는 림프절로서 림포신티그라피상 종양 주위에 처음 나타나며 종양으로부터 림프관이 관찰될 수 있다.

### 방사성의약품

전초림프절 신티그라피 및 방사면역유도수술(radioimmunoguided surgery)에 적당한 방사성의약품은 전초림프절로 신속하게 수송된 다음 오랫동안 저류되고, 입자가 크기가 비교적 균일하며, <sup>99m</sup>Tc으로 표지할 수 있고, 화학적으로 안정한 물질로서 오래 보관이 가능하며 혈중에서 그 크기가 변화하지 않아야 한다.<sup>9)</sup> 이러한 조건을 만족시키기 위해서는 방사성의약품 입자의 크기 및 안정성이 매우 중요하다. 입자의 크기가 500 nm 이상일 경우에는 간질로 주

입된 방사성의약품이 림프계로 이송되지 않고 주입된 장소에 머무르게 되고, 크기가 5 nm 이하일 경우에는 림프계보다 모세혈관을 통하여 흡수되므로 전초림프절에 집적되지 않는다. 따라서 전초림프절 신티그라피에 이상적인 입자 크기는 10~200 nm 이다. 지금까지 사용되었던 방사성의약품은 <sup>99m</sup>Tc-dextran, <sup>99m</sup>Tc-hydroxy ethyl starch, <sup>99m</sup>Tc-human serum albumin, <sup>99m</sup>Tc-sulfur colloid (unfiltered or filtered), <sup>99m</sup>Tc-nanocolloidal albumin, <sup>99m</sup>Tc-antimony trisulfide colloid, <sup>99m</sup>Tc-rhenium colloid, <sup>99m</sup>Tc-microcolloidal albumin, <sup>99m</sup>Tc-stannous phytate, <sup>99m</sup>Tc-stannous fluoride, <sup>198</sup>Au-colloid 등이 있다. 입자의 크기는 전자현미경, 광자관계분광경검사, 초원심분리 등으로 측정하는데, 이 중 적당한 크기를 가진 방사성의약품은 <sup>99m</sup>Tc-sulfur colloid, <sup>99m</sup>Tc-nanocolloidal albumin, <sup>99m</sup>Tc-antimony trisulfide colloid, <sup>198</sup>Au-colloid이다. 그러나 <sup>198</sup>Au-colloid는 반감기가 2.8일, 감마에너지가 412 keV로서 영상을 얻는데 적합하지 않고 베타선을 방출하기 때문에 지금은 사용하지 않는다. 현재 유럽과 미국에서 공인된 것은 <sup>99m</sup>Tc-sulfur colloid 뿐이고 유럽에서는 <sup>99m</sup>Tc-nanocolloidal albumin도 상품화되어 있다.

#### 1. <sup>99m</sup>Tc-sulfur colloid

입자 크기는 100~1000 nm이며 제조과정에서 가열시간을 짧게 하고 <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate를 사용하면 30 nm까지 크기를 줄일 수 있다. 제조 후 0.1~0.2 μm 크기의 필터를 통과시켜 작은 크기의 입자만 얻어 사용한다. 유방암에서 주사 후 3시간에 주사량의 0.25%가 전초림프절에 섭취된다.

#### 2. <sup>99m</sup>Tc-nanocolloidal albumin

입자 크기는 95% 이상이 80 nm 이하이며 1%만이 100 nm 이상이다. 피하로 주사하면 주사량의 30~40%가 림프계를 통하여 흡수되며 일부는 혈관으로 흡수되어 간, 비장, 골수 등의 세망내피계에 축적되고 극히 일부가 신장을 통하여 배설된다.

#### 3. <sup>99m</sup>Tc-antimony trisulfide colloid

입자 크기는 3~30 nm이며 미국에서 연구용으로

사용되었으나 현재는 연구용으로도 거의 사용하지 않고 있으며 식약청의 승인을 얻지 못하였다. 유럽에서도 허가를 받지 못했고 호주를 비롯한 일부 국가에서만 사용되고 있다. 우리나라에서는 원자력연구소에서 제조하여 공급하고 있으며 삼성서울병원에서 전자현미경을 이용하여 그 입자 크기를 측정할 결과 40~80 nm 였다. Uren 등은 34명의 유방암 환자에서 종양주위 네 곳에  $^{99m}\text{Tc}$ -antimony trisulfide colloid 2.5~7 MBq을 주사하고 주사 직후와 2.5시간 후에 전초립프절 신티그라피를 시행하여 31명의 환자에서 성공적으로 전초립프절을 찾았다고 보고한 바 있다.<sup>8)</sup>

### 주사 부위 및 주사량

유방암에서 전초립프절을 찾기 위한 주사 부위는 피하(subdermal), 종양 내(intratumoral), 종양 주위(peritumoral)의 세 가지가 있다. 종양 내 압력이 높기 때문에 종양 내 주사를 하면 반드시 주위로 새어나오게 되어 종양 주위 주사법과 다를 것이 없다. 또한 이 방법은 주사바늘이 지나간 자리에 전이될 가능성을 배제할 수 없기 때문에 권장하지 않는다. 피하는 림프관이 풍부한 곳으로서 주사량을 소량 투여하여도 되나 유방실질은 림프관이 적기 때문에 보다 많은 주사량이 필요하다. 그러나 위에 언급한 Uren 등은 주사량이 0.05~0.1 ml로서 매우 적었음에도 불구하고 좋은 결과를 얻었다. 현재 진행되고 있는 다기관공동 연구에서는 37 MBq의  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid 4 ml을 종양주위에 나누어 주사하여 155명의 환자 중 2명에서 전초립프절을 국소화하지 못하였으나 8 ml을 사용한 20명 환자에서는 100% 국소화에 성공하였다고 한다. 이론적으로 피하에 주사할 경우 종양으로부터 배액되는 림프관이 아닌 다른 림프관이 보일 수 있어 많은 수의 연구가 종양 주위에 주사하는 방법을 택하였다. 유방암 환자에서 가장 적당한 주사량과 주사 부위를 결정하기 위해서는 잘 고안된 연구가 필요하다.

### 수술 전 림포신티그라피

수술 전에 림포신티그라피를 시행하기 위해서는 환자가 수술장으로 가기 전에 핵의학과에 들러야 하는 번거로움이 있고, 영상이 없어도 수술 중에 감마프로브를 이용하여 쉽게 전초립프절을 찾을 수 있다는 주장도 있으나, 림포신티그라피를 시행하여 전초립프절 바로 위의 피부에 표지를 하면 외과의는 아주 손쉽게 전초립프절을 찾을 수 있고 피부절개 크기도 작아진다. 또한 Uren 등의 연구에서와 같이 전초립프절이 유방의 중앙선을 경계로 하여 반대편에 있는 경우가 32%나 되므로(입자가 큰 방사성의약품을 사용한 연구에서는 5% 이내) 수술 전 림포신티그라피는 반드시 시행하는 것이 옳다고 생각한다.  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid,  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocolloidal albumin과 같이 비교적 입자의 크기가 큰 방사성의약품을 사용할 경우 림프관으로의 이송이 느리므로 수술 전날 또는 한 밤중에 주사해야 하는 불편이 따른다. 삼성서울병원에서는 빠른 시간 내에 영상을 얻기 위하여 입자 크기가 작은  $^{99m}\text{Tc}$ -antimony trisulfide colloid를 사용하였는데 일부 환자에서는 방사성의약품이 전혀 림프관으로 이송되지 않아 유방을 마사지한 경우도 있다. 성적은 총 19명의 환자 중 전초립프절에서 악성 세포가 발견되지 않은 9명 중 액와림프절 전이가 있었던 환자는 1명이었으며 전초립프절에서 악성 세포가 발견된 10명 중 4명에서 액와림프절 전이가 있었다.

### 청색 색소 병용

Cox 등은 466명의 유방암 환자에서 청색 색소와 여과한  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid를 병용하여 전초립프절의 40.2%가 방사능 섭취가 있었으나 청색 색소에는 염색되지 않았고 32.2%는 염색은 되었으나 방사능 섭취는 없었다고 하였다.<sup>10)</sup> 따라서 색소를 병용하지 않을 경우 상당수의 전초립프절을 놓칠 수 있다. 또 색소를 병용하면 전초립프절과 림프관을 같이 볼 수 있어 종양으로부터 오는 전초립프절인지 아닌지 감별할 때 도움이 된다. 즉, 림포신티그라피에서 여러

개의 림프절이 보일 때 유용하며, 이러한 소견은 입자 크기가 작은 방사성의약품을 사용하였을 때 자주 나타난다.

### 결 론

이상에서 살펴본 바와 같이 전초림프절 평가는 상당수의 유방암 환자에서 불필요한 액와림프절절개술을 피할 수 있을 것으로 기대되는 유용한 방법이며 유방암 외에도 악성 흑색종, 음경암, 외음부암, 대장암 등에서도 유용하게 이용될 것이다. 그러나 아직도 표준 방법이 무엇인지 결정되지 않았다. 즉, 방사성의약품, 주사 부위, 방사선량, 주사량, 마사지 여부, 색소 병용여부, 림포신티그라피 시행여부 등이 결정되지 않았다. 지금까지 살펴본 바에 의하면 방사성의약품은  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocolloid, 주사 부위는 종양주위 네 곳, 방사선량은  $\sim 37\text{ MBq}$ , 주사량은 한 곳에  $\sim 1\text{ ml}$ 씩, 주사 후 30분 영상에서 림프절 방사능이 관찰되지 않으면 마사지를 하고, 색소는 가능한 병용하며 특히 숙달될 때까지의 학습기간 동안에는 병용하는 것이 바람직할 것이다. 림포신티그라피는 반드시 시행하여야 할 것이며, 이 때 가능하면  $^{57}\text{Co}$  flood source를 사용하여 투과영상을 동시에 얻으면 정확한 위치파악에 도움이 된다. 우리나라에서는  $^{99m}\text{Tc}$ -antimony trisulfide colloid를 생산하고 있으므로 이 방사성의약품을 사용하는 것도 무난할 것으로 생각하며, 특히 청색 색소와 병용할 경우 전초림프절을 찾아내는데 무리가 없을 것으로 생각한다. 가장 적합한 방법을 찾기 위해서는 한 환자에서 여러 방법으로 검사하여야 하나 현실적으로 거의 불가능하므로 앞으로 많은 병원에서 다양한 방법을 적용하는 연구가 필요하다.

### 참 고 문 헌

- 1) Van der Wall E. The sentinel node in breast cancer: implications for adjuvant treatment? *Eur J Nucl Med* 1999;(suppl 26):s17-s19.
- 2) Morrow M. Role of axillary dissection in breast cancer management. *Ann Surg Oncol* 1996;3:233-4.
- 3) Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Clemente C, Galluzzo D, delle Donne V, et al. Prognosis of breast cancer with axillary node metastases after surgical treatment only. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:795-9.
- 4) Cabanas RM. An approach to the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
- 5) 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.
- 6) Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1894-1895;4:297-323.
- 7) Kapteijn BA, Nieweg OE, Petersen JL, Rutgers EJ, Hart AA, van Dongen JA, et al. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:427-30.
- 8) Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Malouf D, Ramsey-Stewart G, Niesche FW, et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 1995;36:1775-80.
- 9) Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection-an overview. *Eur J Nucl Med* 1999;(suppl 26): s36-s42.
- 10) 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.