

위암 수술 중 림프절 전이의 확인을 위해 시행한 수술 중 Imprint Cytology의 결과

경상대학교 의과대학 외과학교실

이영준 · 이성현 · 박순태 · 최상경 · 홍순찬 · 정은정 · 주영태 · 정치영 · 하우송

목적: 위암 수술 시 주변 림프절 전이 여부의 파악을 수술 중에 하는 것은 특히 제한적인 수술을 시행하는 경우 도움이 된다. 현재 사용 가능한 방법은 동결절편법, imprint cytology, 그리고 기타 분자학적인 방법들이 있으며 최근의 대부분의 연구들에서는 동결절편법을 이용하여 그 결과를 보고하고 있다. 본 연구에서는 저자들은 imprint cytology 방법이 위암 수술 중 림프절 전이 여부를 판단하는 데 있어서 가지는 정확도와 실행 가능성에 대해 알아보았다.

대상 및 방법: 2001년 4월부터 2003년 3월까지 260명의 연속된 위암 환자를 대상으로 imprint cytology를 시행하였다. 경험이 풍부한 세포 병리학자의 슬라이드 재검토가 있는 후 그 민감도, 특이도, 정확도 등을 구하였다.

결과: 수술 중 시행하는 imprint cytology에 소요되는 시간은 평균 8분이었으며, 민감도, 특이도, 그리고 정확도는 각각 52.2%, 88.8%, 73.8%였다.

결론: 만약 민감도와 특이도가 어느 정도 만족스러운 수준으로 향상된다면 imprint cytology는 수술 중 림프절 전이 여부를 파악하는 데 있어서 유용한 방법이 될 수 있다.

중심 단어: 위암, 세포진단, 수술 중, 전초림프절생검, 림프 전이

서 론

종양외과학에 있어서 수술의 범위를 결정하고 각각의 환자의 예후를 예상하며, 적절한 수술 후 보조요법을 선택하는 데 있어서 외과적 절제 표본의 병리학적 병기 결정이 필수적이다. 위암의 치료에서 한국과 일본 등에서의 전통적인 수술적 치료는 충분한 안전 변연을 포함한 위절제와 대부분 D2 이상의 림프절 절제를 포함한다.(1) 다시 말하여, 림프절 전이 여부의 정확한 분석은 수술 후에 포르말린에 고정된 절제 표본의 병리적 검사에 의해 이루어지므로 외과의는 림프절 전이 여부에 대한 정확한 정보 없이 림프절

절제술을 시행해왔다.

대부분 흑색종과 유방암에서의 전초림프절 개념의 발달에 힘입어 지난 수세기 동안 수술 중에 림프절 전이 여부를 알 수 있도록 하는 여러 가지 검사방법들이 개발되었다. 이런 방법들에는 동결절편 검사, imprint cytology, 급속 면역염색법, 그리고 그 이외의 분자학적인 방법들이 있으며 이러한 방법들을 통해서 비로소 외과의들은 적절한 재수술의 확률 범위하에서 불필요한 림프절 절제를 최소화할 수 있게 되었다.

위암 환자들 중 조기위암의 빈도가 갈수록 높아지면서 위암수술 시 림프절 절제의 범위 및 심지어 위절제 자체의 범위를 줄이려는 시도들이 많아지고 있으며 이런 시도들은 대부분 복잡경적인 접근을 통해서 이루어지고 있다. 과거의 많은 연구들에서 위암 환자의 림프절 전이를 예측하는 여러 가지 위험인자들은 주장하였으나 아직도 이런 위험인자들을 통해 림프절 전이 여부를 수술 전에 완전히 예측하기는 불가능하다. 즉 위암 환자에서 림프절 전이에 대한 정확한 정보를 가지지 못한 상태에서 제한적인 수술을 시행하는 것은, 조기 위암에서는 그 위험이 극히 낮기는 하나, 항상 잔여 림프절에 전이되어 있을 위험을 가진다. 수술 후 병리학적 검사상 제한적 수술로는 부족하다고 판단되는 경우 잔여 림프절의 절제를 위해 재수술을 시행하는 것은 추가적인 합병증을 유발할 수 있으므로, 최근 수술 중 림프절 전이 여부를 판단할 수 있는 방법들에 대한 관심이 높아지고 있다. 따라서 저자들은 본 연구에서 위암 수술에 있어서 수술 중 림프절 전이 여부를 파악하는 데 있어서 imprint cytology가 가지는 정확도와 유용성을 알아보았다.

방 법

2001년 4월부터 2003년 3월까지 본원에서 수술을 시행 받은 298명의 위암 환자를 대상으로 imprint cytology를 이용하여 림프절 전이 여부를 확인하였다. T4 병변을 가진 환자들과 육안적으로 림프절이 커져 있는 환자들은 연구에서 제외하였으며, 조기위암으로 진단된 환자 중 복잡경적 수술을 선택한 환자들도 제외하였다. 이런 기준을 통해 총 260명의 환자들이 연구에 포함되었으며 모든 환자들에서

책임저자 : 하우송, 경남 진주시 칠암동 90번지
경상대학교 의과대학 외과학교실, 660-702
Tel: 055-750-8096, Fax: 055-750-8732
E-mail: moonhgsurgi@hanmail.net
접수일 : 2005년 8월 17일, 게재승인일 : 2005년 8월 25일

사전동의를 구하였다.

수술 당일 개복을 시행한 후 위의 병변의 위치를 확인한 다음 병변 주위로 4 cc의 indocyanine green 시약을 장막 하 주사하였으며 5분이 경과한 후 시약과 동일한 푸른색으로 염색되는 위주변 림프절을 전초림프절로 간주하였다. 전초 림프절은 절제된 후 즉시 장축을 따라 반으로 갈라졌으며 각각의 면은 슬라이드 글라스에 부드럽게 눌러서 imprint를 시행하였다. Imprint된 슬라이드는 95% 에탄올에 고정한 후 hematoxylin & eosin으로 염색하였으며 나머지 림프절 조직은 포름알데하이드에 고정해 영구염색을 위해 보존되었다. Imprinting과 염색하는 과정은 수술실에서 외과에 의해 시행되었으며 그 결과는 각각의 수술 기록지와 database에 기록되었다. 이후 슬라이드는 숙련된 세포병리학자에 의해 재검토되었으며 모든 환자들에 있어서 imprint cytology 결과에 무관하게 D2 절제 이상의 표준 림프절 절제술을 시행하였다.

결 과

연구가 시행된 전체 환자 수는 260명이었다. 환자 중 남성의 비율이 1.8 : 1로 여성보다 높았으며 환자들의 평균 연령은 53.7세였다. 대상 환자들을 다시 T 병기에 따라 분류했을 때, 81명(31.3%)의 환자들에 pT1에 속했으며, 117명(45%)의 환자들에 pT2, 62명(pT3)의 환자들에 pT3에 속했다. 수술 중 imprint cytology를 시행하는 데 걸린 시간은 약 8분 가량 소요되었으며 평균수술시간은 152분이었다.

확인된 전초림프절, 즉 시약 주사 후 염색되는 림프절의 개수는 평균 2개였으며 전혀 착색이 되지 않은 환자부터 총 6개의 전초림프절이 확인된 환자까지 그 개수가 다양하였다. 전반적인 전초림프절 검출률(overall sentinel node detection rate)은 66.9%였으며 즉, 260명의 환자 중 174명에서만 착색되는 림프절이 확인되는 결과를 얻었다. 전초림프절 검출률은 pT1군에서 79% (81명 중 61명)였으며, pT2군과 pT3군에서 각각 68.3% (117명 중 80명), 48.3% (62명 중 30명)였다. 총 348개의 림프절이 imprint cytology에 사용되었으며 그 결과는 Table 1에 정리하였다. 본 연구에서의

Table 1. Results of imprint cytology

Permanent H&E staining	Imprint cytology	
	Positive	Negative
Positive	76	69
Negative	22	181

Sensitivity of imprint cytology = 52.2%; specificity of imprint cytology = 88.8%; positive predictive value = 77.6%; negative predictive value = 70.6%; accuracy = 73.8%.

imprint cytology의 민감도는 52.2%였으며 특이도는 88.8%였다. 양성예측치(positive predictive value)와 음성예측치(negative predictive value)는 각각 77.6%와 70.6%였다. 전반적인 정확도(overall accuracy)는 73.8%였다.

고 찰

한국, 일본 등 많은 나라에서 많은 환자들이 위암의 초기에 진단이 되고 있으며 많은 병원에서 대개 복강경을 이용한 제한적인 수술방법(limited surgery)을 조기위암의 치료의 수술 방법으로 채택하고 있다. 위암 수술에 있어서 현재 가장 많이 사용되는 대표적인 제한적인 술식은 복강경적 부분적 위 절제술(Laparoscopic partial gastrectomy)과 D1+ α 림프적 절제술을 동반한 원위부 위 절제술(Laparoscopic distal gastrectomy with D1+ α lymphadenectomy)이다. 이 모든 방법들은 전통적으로 시행되던 표준적 D2 림프절 절제술보다 많은 림프조직을 몸 속에 두게 되므로 항상 림프절 전이의 불충분한 절제라는 위험을 지니고 있다. 불필요한 림프절 절제를 최소화하기 위해서는, 집도의가 암세포의 전이가 되어 있을 가능성이 가장 높은 림프절, 즉 전초림프절의 상태를 전이 여부를 정확히 알 수 있어야 하고 이 정보를 바탕으로 수술 중 림프절 절제 범위를 판단해야만 한다. 과거 많은 연구들이 조기 위암에서 림프절 전이의 가능성을 예측할 수 있는 여러 가지 위험인자에 대해서 보고하였으며 종양의 크기, 침윤도, 분화 등이 그 대표적인 예이나 이런 임상적인 정보로는 수술 전 림프절 전이 여부를 완전히 판단하기 힘들다.(2,3) 따라서 수술 중 림프절 전이 여부를 정확하게 판단하는 것인 조기 위암에서 제한적 수술을 시행하는 데 있어서 매우 중요하다고 할 수 있겠다. 수술 중 림프절 상태를 판단하는 방법으로는 동결절편법이 가장 많이 사용되는 방법이지만 imprint cytology는 동결절편법에 비해 여러 가지 장점을 가진다.(4-6) 이러한 장점과 단점들은 Table 2에 기술하였다. 본 연구에서 imprint cytology를 시행하는 데 소요된 시간은 약 8분 정도였으며, 이는 동결절편법의 15~20분이라는 소요시간과 비교할 때 매우 짧은 시간이다. 현재 수술 중 진단에 사용되는 방법들에는 이런 동결절편법이나 imprint cytology와 더불어 급속 면역염색법(rapid immunohistochemical stain)과 분자학적 방법, 또는 flow cytometry와 같은 비형태적인 방법들도 있다.(7) 이상적인 방법은 정확하고 시행하기 쉬어야 하고 최소한의 시간과 장비, 인력을 소요하는 방법일 것이나 현재까지 어느 한 방법도 이 모든 조건을 충족하지는 못하고 있다.

위에서 언급된 수술 중 진단의 방법들은 위암 수술에서 수술의 범위를 확대하는 데도 도움이 될 수 있으나 현재로서는 위암의 제한적 수술에 관한 적용이 주된 관심이다. 위암 수술에서 이러한 수술 중 진단을 위한 방법들이 임상에서 실제로 적용되기 위해서는 위암에서의 절제 범위의 제한

Table 2. Comparison of imprint cytology and frozen section method

	Imprint cytology	Frozen section
Advantages	Easy preparation of tissues Less time requirement Minimal loss of tissue No frozen artifact Serial multisection is easy	Fewer indeterminate results Widely used in clinical practice
Disadvantages	Need of experienced cytopathologist May yields indeterminate results	More time and equipment Tissue loss and frozen artifact Difficult to perform serial section

및 그 핵심 기법인 전초림프절 생검에 관한 공감대가 이루어져야 하나 이를 위해서는 많은 장애요소들이 해결되어야만 한다. 우선, 현재까지 위암 수술의 영역에서는 전초림프절의 정의 자체에 대한 전반적인 동의가 부족한 것이 현실이다. 흑색종이나 유방암에서 림프액의 움직임이 일정하여 전초림프절의 위치가 어느 정도 예측 가능한 것에 비해 위는 타 기관에 비해서 매우 풍부한 림프조직을 가지므로 실제 전초림프절이 여러 군데의 예상하기 힘든 위치에서 발견된다.(8) 또한 skip metastasis가 3~10% 정도 보고된다. 또한 림프절 전이가 하나의 림프절에 그치는 경우라도 그 위치가 N1 군에 국한되지 않는 경우도 많이 보고되고 있다. Kosaka 등은 특히 위의 중간부와 상부에 위치한 위암에서 skip metastasis의 빈도가 높은 것을 보고한 바 있고,(9) Ichikura 등은 조기위암에서 단일 림프절의 전이가 있는 경우의 4%에서 N2군에 전이가 있음을 보고한 바 있다.(10) 위암에서 전초림프절 개념 정착에 장애가 되는 또 하나의 이유는, 비록 서구의 연구에서는 입증되지 않았으나 표준적인 D2 림프절 절제술은 매우 우월한 생존율을 보여 왔으며 그 시술의 합병증이 매우 낮다는 것이다. 또한 전초림프절 생검에 있어서 미세전이(micrometastasis)를 어떻게 이해해야 할 것인지에 대한 공감대가 부족하고, 마지막으로 유방암이나 흑색종에서의 보고들에 비해 아직까지 위암 수술에서의 전초림프절의 성적이 뛰어나지 않다는 것이 실제로 이 개념을 임상적으로 적용하는 데 있어서 가장 문제가 되는 요소라 할 수 있겠다.(5,11,12) 실제로 유방암이나 흑색종에서는 많은 기관들이 민감도와 특이도에서 90% 이상의 결과를 보고하는 것이 대부분이다.(6,13)

본 연구에서의 전반적인 전초림프절 검출률은 66.9%였으나 환자들을 세분해 볼 때, pT2군에서는 68.4, pT1군에서는 79.0%로 병기가 조기일수록 검출률이 향상됨을 알 수 있다. 향후 전초림프절을 이용한 제한적 수술의 대부분의 수혜자는 조기위암 환자들로 예상되는 만큼, 실제 임상에서는 본 연구 이상의 검출률을 보일 것을 기대할 수 있으며, 또한 본 연구에서는 색소법만을 이용하였으므로 방사선 동

위원소와 동시에 사용한다면 검출률이 더 증가될 수 있을 것이다.

Imprint cytology는 앞에서 언급한 바와 같이 림프절의 단면을 슬라이드 글라스에 부드럽게 눌러 찍음으로써 세포를 묻히는 방법이며, 이 방법은 시술 자체가 흔히 시행되는 방법이 아니고 그 결과 또한 일반적인 병리 결과가 아니라 세포병리 결과이므로, 처음 시행하는 경우 양질의 슬라이드 표본과 정확한 결과 해석을 하기 위해서는 어느 정도의 습득 기간이 필요하며 본 저자들의 경험상 약 20예 정도가 소요되었다.

본 연구에서 수술 중 imprint cytology법의 민감도, 특이도, 그리고 전반적 정확도 모두 기대 이하의 결과를 보였으며 현재로서는 이 방법을 실제 임상에서 적용하기는 불가능하다. 따라서 본 연구에서의 기대 이하의 성적을 보완할 수 있는 방법을 찾는 것이 중요할 것이다. 본 연구에서의 낮은 민감도를 향상시키는 방법으로는 연속된 다중 절편을 만드는 방법, 그리고 동결절편이나 급속 면역염색법을 동반하여 사용하는 방법들이 있을 것이다. Imprint cytology는 조직 손상이 없이 림프절 조직을 보관하므로 다른 검사들과 동반할 수 있다는 장점을 가진다. 마지막으로 낮은 특이도는 검사의 경험이 축적되면서 세포병리학적 검사의 단점인 애매한 결과(indeterminate result)를 줄임으로써 향상시킬 수 있을 것이다.

결 론

Imprint cytology는 수술 중 림프절 상태를 판단하는 데 있어서 유용한 방법이며 향후 그 민감도와 특이도의 적절한 수준까지의 향상이 뒷받침된다면 미래의 제한적 위암 수술에서 림프절 전이 여부를 판단하는 데 효과적으로 이용될 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of gastric carcinoma - 2nd English edition. *Gastric Cancer* 1998; 1:10-24.
2. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3:219-25.
3. Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Kim YJ, Kim SK. Factors related to lymph node metastasis and surgical strategy used to treat early gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:737-740.
4. Cox C, Centeno B, Dickson D, et al. Accuracy of intraoperative imprint cytology for sentinel lymph node evaluation in the treatment of breast carcinoma. *Cancer* 2005;105:13-20.
5. Levine EA, Shen P, Shiver SA, Waters G, Brant A, Geisenger KR. Intraoperative imprint cytology for evaluation of sentinel lymph nodes from visceral malignancies. *J Gastrointest Surg* 2003;7:687-691.
6. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al. Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. *Br J Surg* 2000;87:597-601.
7. van Diest PJ, Torrenge H, Meijer S, Meijer CJ. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes. *Semin Surg Oncol* 2001;20: 238-245.
8. 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; 384:149-157.
9. Kosaka T, Ueshige N, Sugaya J, et al. Lymphatic routes of the stomach demonstrated by gastric carcinomas with solitary lymph node metastasis. *Surg Today* 1999;29:695-700.
10. Ichikura T, Morita D, Uchida T, et al. Sentinel node concept in gastric carcinoma. *World J Surg* 2002;26:318-322.
11. 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;29:895-899.
12. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, et al. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 2001; 129:335-340.
13. Aihara T, Munakata S, Morino H, Takatsuka Y. Comparison of frozen section and touch imprint cytology for evaluation of sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:747-750.

= Abstract =

The Accuracy of Imprint Cytology in the Intraoperative Diagnosis of Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer Surgery

Young-Joon Lee, M.D., Sung-Hyun Lee, M.D., Soon-Tae Park, M.D., Sang-Gyeong Choi, M.D., Soon-Chan Hong, M.D., Eun-Jung Jung, M.D., Young-Tae Joo, M.D., Chi-Young Jeong M.D. and Woo-Song Ha, Ph.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

Purpose: Intraoperative assessment of lymph node status is important when performing limited surgery in gastric cancer patients. Currently available techniques are frozen section, imprint cytology, and other molecular methods, and most current studies use the frozen section method. In the present study, the authors focused on the accuracy and the feasibility of imprint cytology as a tool to assess the lymph node status intraoperatively in gastric cancer surgery.

Materials and Methods: Between April 2001 and March 2003, we performed imprint cytology of the sentinel nodes of 260 consecutive patients. After review by an experienced cytopathologist, the sensitivity, the specificity and the overall accuracy were determined.

Results: The time required for intraoperative imprint cytology was 8 minutes, and the sensitivity, the specificity and the overall accuracy were 52.2%, 88.8%, and 73.8%, respectively.

Conclusion: Imprint cytology can be a useful technique for assessing lymph node status intraoperatively if the sensitivity and the specificity can be improved to an acceptable level. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2005;5:186-190**)

Key Words: Gastric cancer, Cytodiagnosis, Intraoperative, Sentinel lymph node biopsy, Lymphatic metastasis