

## Sentinel Node Biopsy Using Dye

연세대학교 의과대학 외과학교실

형 우 진

### 서 론

Oxford 영어사전에서 “Sentinel”이라는 단어는 “a guard, one who keeps watch or a sentry”라고 설명되어 있다. 즉, “경계 혹은 망을 보는 사람”이라는 의미인데 이로 인해 이전에는 “前哨” 림프절이라고 번역되기도 하였다. “sentinel node”라는 단어가 처음으로 사용된 것은 이하 선암의 수술에서 전·후 안면정맥이 만나는 부위에 존재하는 림프절에 대한 동결절편검사를 하여 전이가 있는 경우에 경부림프절 광청술을 시행한 Gould의 논문이었다. 물론 lymphoscintigraphy를 이용한 연구는 아니었지만 “sentinel”이라는 단어의 의미를 충분히 이해시킬 수 있는 연구인데, 특정 림프절의 전이여부에 따라 림프절 절제범위를 달리한다는 개념의 시초라 할 수 있다. 이후로 Cabanas가 음경암에서 국소적 절제만으로도 감시림프절을 절제할 수 있으며, 절제된 감시림프절에 암세포가 전이되었는지 여부에 따라 보다 광범위한 림프절 절제술을 시행할지의 여부를 결정할 수 있다고 주장하였으며 있는 Morton 등이 악성흑색종에서 lymphatic mapping을 이용한 연구를 통해 감시림프절(sentinel node)이 “원발종양으로 부터 직접적으로 배출되는 림프액을 처음으로 받은 림프절”이라는 개념이 정립되어 현재 가장 일반적으로 받아들여지고 있다.

위암에서 감시림프절이 관심을 끌게 되는 것은 조기위암의 림프절 전이 정도에 비하여 통상적으로 해오던 림프절 절제술이 과도하다는 생각 때문이다. 기존의 치료를 기준으로 후향적으로 분석하여 림프절 전이가 없다고 생각되는 예에서 국소치료(EMR, wedge resection)를 적용하고자 하는 시도들이 있으나 여전히 림프절 전이여부에 대한 직접적인 정보는 없는 상태이다. 감시림프절의 개념은 유방암, 흑색종 등에서 확립된 개념이라고 할 수 있다. 소화기암에서 감시림프절의 개념은 아직도 논란이 많다. 소화기암의 림프절전이는 일정한 방향으로 이루어지기보다는 동시에 여러 방향으로 이루어지며 제1군 림프절 전이가 이루어지기 전에 제2군, 혹은 제3군 림프절 전이가 일어나는 경우(도약전이, skip metastasis)가 많다는 것이 그 주요 이유이다. 이는 일차병소에서 가장 가까운 림프절이 감시림프절이라는 해부학적 정의에 근거한 의미의 감시림프절 접근이 낡은 결과라 할 수 있다. 림프액의 흐름은 환자마다, 병소마다 특이적이므로 원발종양으로 부터 직접적으로 배출되는 림프액을 처음으로 받은 림프절이라는 생리학적인 감시림프절의 정의를 바탕으로 접근하여야 한다.

위암에서 감시림프절 생검을 위한 추적자로 사용되고 있는 생체염료(vital dye)와 동위원소가 주로 이용되고 있는데 본 글에서는 생체염료의 종류 및 특성, 생체염료를 이용한 lymphatic mapping 및 감시림프절 생검의 방법과 결과를 알아보고 향후 방향에 대해 기술하고자 한다.

## 본 론

### 1. 생체염료

림프관의 조영을 위해 사용하는 생체염료는 activated carbon particle (CH40), Pontamine sky blue, isosulfan blue, patent blue, methylene blue, indigo carmine, Evans blue, Indocyanine green (ICG) 등이 있다. 최근에는 이들 생체염료를 이용한 림프관 조영은 대부분의 생체염료가 주로 알부민과 결합하여 림프관에 잘 흡수되는 성질을 이용하는 것이다.

각각의 생체염료들 마다 다양한 특성이 있어 원하는 목적에 부합하는 검사에 이용되어야 하는데 각 생체염료들의 특성은 다음과 같다.

Activated carbon particle (CH40)은 1992년 Hagiwara 등이 최초로 림프절의 염색을 위해 사용하였으며 동물실험을 통해 CH40가 림프절에 잘 침착되는 것을 확인 한 후에 10명의 환자에서 CH40 주입 후 시행한 근치적 위절제술의 결과를 발표하여 림프절 절제에 도움이 될 수 있다는 것을 보고하였다. 그러나 CH40는 너무 빨리 흡수되어 대동맥주위 림프절까지 염색되기 때문에 확대림프절 광청술에서 림프절의 확인을 위하여 사용되었지만 감시림프절을 염색하는데 어려움이 있다. 최근에 carbon particle이 림프절 내에 영구히 남아 있는 특성을 이용하여 6% carbon black suspension을 isosulfan blue와 함께 사용함으로써 감시림프절의 조기병리 검사 시에 유용하게 이용될 수 있다는 보고가 있지만 carbon 단독으로는 감시림프절의 추적자로서 사용할 수는 없다. 유방암 및 악성 흑색종에서 감시림프절의 추적자로 많이 이용되고 있는 isosulfan blue (Lymphazurin)는 미국에서 patent blue dye는 유럽에서 이용되는 데 Morton 등이 1992년에 감시림프절에 대한 개념을 정립한 연구에서 최초로 isosulfan blue를 이용하였으며 가장 널리 이용되고 있는 생체염료이다. 그러나 isosulfan blue는 너무 희미하여 감시림프절의 염색률이 낮다는 점이 제기되기도 하며 알러지, 소변 색의 변색 등과 드물지만 아나필락시스에 의한 쇼크 등의 부작용이 나타나는 문제점이 있다. ICG는 주로 간기능 검사, 심혈관계 기능의 검사 및 안과 영역에서의 혈관조영에 이용되어 왔는데 1999년에 Motomura 등이 유방암에서 감시림프절의 검색에 이용한 이래 많이 사용되어 왔다. ICG는 혈중 알부민과 결합하여 림프관으로 이동하여 감시림프절내 탐식 세포에 포획되어 림프절에 축적된다. ICG는 이전 생체염료들이 갖는 단점인 입자가 작아 발생하는 문제를 어느 정도는 극복하고 있으며 오랜 기간 사용되어 오면서 거의 부작용이 없어 안정성이 입증된 생체염료라 할 수 있다. 그러나 폐암에서 시행된 한 연구에서는 ICG가 isosulfan blue나 technetium tin colloid에 비해 현저히 낮은 감시림프절 검색률을 보여 효율성이 확실치는 않다고 할 수 있다.

### 2. 생체염료를 이용한 감시림프절 검색의 장단점

현재까지 위암에서 생체염료를 사용한 것과 동위원소를 사용한 것에 대한 생체염료의 사용은 동위원소의 사용과는 달리 수술 중에 림프관이 조영되어 경로를 확인하는 것이 용이하다. 따라서 동위원소 사용 시에 하는 lymphoscintigraphy와 같은 부가적인 절차가 필요 없는 장점을 가지며 간단하고 가격이 저렴하며 특별한 기구를 필요로 하지 않으며 수술 중 실시간으로 림프관의 주행과 착색된 림프절을 직접 잘 관찰 할 수 있으며 쉽고 빠르게 확인이 가능하다는 장점이 있어 특히 소화기 계통 암에서 다양하게 이용할 수 있다. 또한 동위원소의 사용에서 따르는 동위원소 사용에 따르는 차폐 등의 문제가 없다는 점이다. 그러나 분문부나 유문부와 같이 지방층이 많은 부위나 복막으로 덮여 있지 않아 혈관 주위를 노출시켜야 하는 부위에서는 착색부위를 확인하기 어려우며 생체염료가 감시림프절을 지나 비감시림프절에 착색되기 전에 감시림프절을 확인하고 절제해야 한다. 또한 생체염료 자체가 부작용도 문제가 된다.

반면에 동위원소의 사용은 위암의 경우에서와 같이 감시림프절이 주로 종양으로부터 가까운 거

리에 위치하는 경우에는 감시림프절의 동위원소 측정치가 원발종양에 비해 상당히 낮기 때문에 원발종양과 감시림프절을 lymphoscintigraphy에서 구분하기가 어려우므로 lymphoscintigraphy의 의의가 거의 없고 수술 중에 술자 직접확인 할 수 없다는 단점이 있고 수술 전에 미리 내시경적으로 병변 주위에 정확히 생체염료를 주입할 수 있는 장점을 갖지만 내시경을 하는 것에 의한 여러 가지의 문제점이 발생할 수 있다.

생체염료 또는 동위원소를 사용하던 간에 두 가지 방법 모두 숙달되기까지는 많은 경험이 필요하다는 것인데 감시림프절의 검색을 위한 가장 좋은 방법의 결정에는 숙련된 의사들에 의한 무작위 전향적 연구들이 필요하다고 생각된다.

### 3. 생체염료를 이용한 감시림프절 검색방법

유방암이나 악성흑색종의 경우는 생체염료를 주로 피하에 혹은 종양 주변에 주입하는 방법으로 이용되고 있는데 위암의 경우는 크게 두 가지인데 개복 후에 수술 중 내시경적으로 점막하층에 주입하거나 장막하층에 직접 술자가 주입하는 방법이 있다. 현재까지 위암에서 동일한 생체염료를 이용하여 주입경로에 따른 비교를 하여 발표된 연구가 없어 명확하게 결론을 지을 수는 없지만 현재까지 위암에서 발표된 ICG를 이용한 두 연구에서의 성적이 거의 차이가 없어 아마도 두 가지 주입 경로에 따른 차이는 없을 것으로 생각된다. 그러나 점막 하에 주입하는 방법은 수술 중에 내시경을 하거나 절개 후 위치를 확인하여 시행해야 하는데 이들 방법은 병변 주위에 정확히 생체염료를 주입할 수 있는 장점을 갖지만 내시경을 하는 것에 의한 여러 가지의 문제점들이 발생하며 위를 절개하여 병변을 확인하면 위주위 림프액의 경로가 영향을 받을 수 있는 단점이 있다. 반면에 장막하층에 생체염료를 주입하는 것은 외과의사가 직접 시행할 수 있고 단순하여 쉽게 적용 가능하여 술기상의 어려움이 없지만 조기위암의 경우 병변을 확인할 수 없는 경우가 많아 병변을 확인하기 위해 수술 전에 병변 부위를 표시하는 방법이 필요하며 복강경을 이용한 수술에서는 병변의 위치를 찾기가 불가능하다는 단점을 갖는다.

생체염료를 이용하는 경우에는 감시림프절의 절제시간이 매우 중요한데 대장암에서 적용된 초기의 여러 보고들에서 보면 현재의 여러 성공적인 예들에 비해 그 결과에서 뚜렷한 차이가 있다. 초기의 실패 예들은 술자가 생체염료를 주사한 후 빨리 감시 림프절을 표시하지 못하고 일정 시간이 경과 후 절제하여 생체염료가 빠르게 이동하여 감시 림프절 주위의 부가적 림프절이 염색되어 나타난 결과이다. 또한 생체염료의 사용량 또한 중요한데 너무 적은 양을 주입하면 감시림프절을 찾기가 어렵고 너무 많은 양을 주입하면 너무 많이 빠르게 착색될 수 있으므로 주의하여야 한다.

### 4. 위암에서 생체염료를 이용한 감시림프절 검색의 결과

현재까지 위암에서의 감시림프절에 대한 연구는 국내에서 이루어진 4개를 포함하여 18개 기관에서 발표하였는데 대부분의 연구가 위암에서 감시림프절 생검이 가능하다는 술기의 가능성에 대한 것이다. 이중 생체염료를 이용한 연구들은 isosulfan blue, patent blue 및 ICG를 이용하였다.

각각의 결과를 요약하면 Hiratsuka 등은 ICG를 이용하여 장막하층에 직접 주사하는 방법으로 감시림프절 생검에서 99%의 검색률, 99%의 정확도, 90%의 민감도를 보고하였고, Ichikura는 점막하층에 직접 주사하여 100%의 검색률, 96.8%의 정확도, 86.7%의 민감도가 있다고 하였고 정 등은 91.5%의 검색률을 보고하였다. Hundley 등은 isosulfan blue를 사용하여 100%의 검색률, 72.7%의 민감도를, 류 등은 91.5%의 검색률과 61.1%의 민감도를 보고하였다. Miwa 등은 patent blue를 수술 중 점막하층에 주사하는 방법을 이용하여 96.2%의 검색률, 88.6%의 민감도를 보고하였다.

생체염료가 갖는 낮은 민감도를 해결하기 위한 방법으로는 동위원소를 동시에 사용하는 방법과 최근에 개발된 생체염료가 갖는 형광물질의 특성을 이용한 근적외선을 이용한 검색법 등이 소개되고 있다. 최근 Nimura 등은 수술 중에 ICG를 주입한 후에 적외선 영상을 통해 감시림프절을 검색하여 100%의 검색률과 100%의 민감도를 보고하였고 동시에 개복수술뿐 아니라 복강경을 이용

하여서도 정확히 감시림프절을 검색할 수 있다고 하였다.

### 5. 위암에서 생체염료를 이용한 감시림프절 검색의 향후 전망

현재까지 위암에서 생체염료를 위한 감시림프절의 검색은 비교적 만족할 만한 결과를 보여주고 있으나 향후 감시림프절 검색을 이용한 림프절 절제범위의 축소가 가능한 술식 인지에 대한 연구에 앞서 보다 정확하고 쉬운 방법을 찾는 것이 중요하다고 생각된다. 최근의 몇몇 연구에서 생체염료 단일사용이 아니라 동위원소와 동시에 사용하거나 적외선 영상의 이용 등은 만족할만한 성과를 보이고 있어 이러한 방법들이 일반화된다면 감시림프절 검색이 일부의 조기위암에서 불필요한 림프절 절제를 줄이는 방법으로 자리잡을 수 있다고 생각된다.

## REFERENCES

- Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a 'sentinel node' in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13: 77-8.
- Weinberg J, Greaney EM: Identification of regional lymph nodes by means of a vital staining dye during surgery of gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1950;90: 561-7.
- Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39: 456-66.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH: Technical detail of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127: 392-9.
- Hagiwara A, Takahashi T, Sawai K, Iwamoto A, Shimotsuma M, Yoneyama C, Seiki K, Itoh M, Sasabe T, Lee M. Lymph nodal vital staining with newer carbon particle suspensions compared with India ink: experimental and clinical observations. *Lymphology*. 1992;25:84-9.
- 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.
- 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.
- Hundley JC, Shen P, Shiver SA, Geisinger KR, Levine EA. Lymphatic mapping for gastric adenocarcinoma. *Am Surg* 2002;8: 931-35.
- Miwa K, Kinami S, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Nonomura A. Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Brit J Surg* 2003;90:178-82.
- 김 옥, 김원우, 김정수, 진형민, 박조현, 전해명, 박승만, 임근우, 김승남. 조기 위암환자에서 감시 림프절 (Sentinel Node)의 탐색 및 미세 전이의 검출. *대한외과학회지* 2003;63: 473-9.
- 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.
- 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.
- Wood TF, Tsioulis GJ, Morton DL, et al: Focused examination of sentinel lymph nodes upstages early colorectal carcinoma. *Am Surg* 2000;66:998-1003.
- Cserni G, Vajda K, Tarjan M, et al: Nodal staging of colorectal carcinomas from quantitative and qualitative aspects. Can lymphatic mapping help staging? *Pathol Oncol Res* 1999;5:291-6.
- Song X, Wang L, Chen W, Pan T, Zhu H, Xu J, Jin M, Finley RK 3rd, Wu J. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gastric cancer. *Am J Surg*. 2004;187:270-3.
- Nimura H, Narimiya N, Mitsumori N, Yamazaki Y, Yanaga K, Urashima M. Infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection for detection of sentinel nodes of patients with gastric cancer. *Brit J Surg* 2004;91:575-9.