

동위 원소를 이용한 위암 감시 림프절 생검

동아대학교 의과대학 외과학교실

김 민 찬

서 론

동위 원소를 이용한 감시 림프절 생검은 1993년 Alex와 Krag 등(1-3)이 동물 실험을 거쳐 악성 흑색종과 유방암에서 시행한 것이 최초이며 현재까지 주로 악성 흑색종과 유방암 환자에서 광범위한 연구가 진행되어 왔다. 하지만 위암에서는 아직까지 술기의 표준화가 이루어지지 않고 있는 실정이다. 위암 환자에서 시행된 감시 림프절 생검에 대한 연구는 대부분이 염색법에 의한 것이다. 그러나 염색법에 의한 감시 림프절 생검이 림프관의 해부학적 구조가 복잡하고 감시 림프절의 배액에 있어서 여러 방향이 가능한 위장에서 시행될 경우 술기적인 단점들이 존재할 수 있으며 이것은 동위 원소법으로 상호 보완 될 수 있을 것이다. 특히 복강경 위절제술에서 감시 림프절 생검에서는 염색법과 동위 원소의 combined method 만이 현재까지 가능한 것으로 생각되고 있다.

이에 저자는 감시 림프절 생검에 사용되는 동위 원소와 colloid의 물리적인 특성과 시술에 필요한 장비들에 대하여 알아보고 현재까지 진행된 연구들의 성적을 통해 이 기술이 갖는 한계와 앞으로의 전망에 대하여 알아보고자 한다.

Radiopharmaceuticals(4)

동위 원소를 이용한 감시 림프절 생검에 사용되는 물질은 동위 원소 자체와 동위 원소를 이동시키는 colloid로 되어있다. 동위 원소는 99m Technetium (Tc)와 198 Au이 사용되었으나 최근 거의 대부분 99m Tc이 사용되고 있다. 이러한 동위 원소에 어떤 colloid를 부착시키느냐가 중요한데 그것은 colloid의 종류에 따른 입자의 크기가 각 장기별 특성과 생검이 시행되기까지의 시간에 맞게 선택되어야 하기 때문이다. Colloid의 종류는 human serum albumin (HSA), antimony sulfide, albumin colloid, sulfur colloid, tin colloid 등이 있는데 HSA는 colloid가 아닌 blue dye처럼 림프절에 잘 정체(retention)되지 않는 특성이 있고 antimony sulfide는 입자의 크기가 10~40 nm으로 매우 작아 주입 후 빠른 시간 내에 감시 림프절에 도달하므로 임상에서 주로 악성 흑색종이나 유방암에서 많이 쓰이고 있다. Albumin colloid도 입자의 크기가 80 nm 이하이어서 antimony sulfide와 함께 주입 직후 촬영하는 lymphoscintigraphy에는 유용하지만 주입 후 생검까지 비교적 많은 시간이 소요되는 소화기암의 감시 림프절 생검에는 적합하지 않다고 할 수 있다. 현재 미국 내에서 허용되는 유일한 colloid는 sulfur colloid이며 상업적으로 개발되어 kit로 판매되고 있으며 입자의 크기는 200~400 nm 정도이다. Tin colloid는 일본에서 허용되는 유일한 colloid이며 입자의 크기는 가장 커서 200~700 nm이고 위암을 비롯한 소화기암의 감시 림프절 생검에 많이 사용되고 있다.

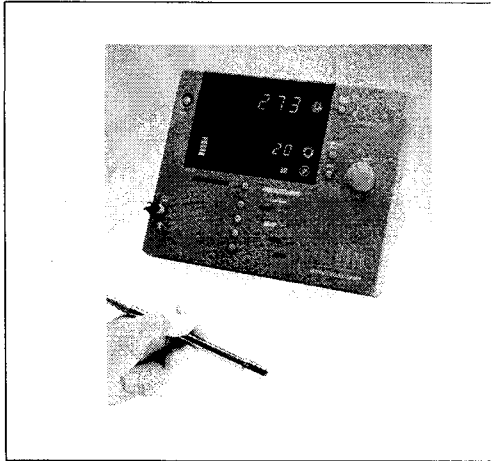


Fig. 1. Neo2000TM: Gamma Detection System.

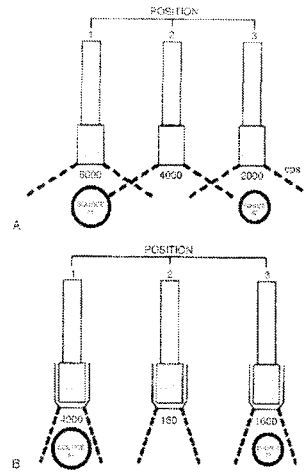


Fig. 2. A, Count rates without collimation. Two separate nodes with radioactivity cannot be separated by moving from position 1 to 2 to 3. With collimation (B) the two radioactive nodes can be separated when moving from position 1, 2, and 3. By moving the detector closer, the count rates will rise.

Equipment(4)

Gamma probe와 gamma camera가 감시 림프절을 찾는데 필요하다. 그러나 gamma camera를 이용한 lymphoscintigraphy는 악성 흑색종에서 매우 유용하지만 소화기암의 감시 림프절 생검에서는 유용성이 떨어지므로 여기에서는 gamma probe에 대해서만 언급하도록 하겠다. 수술 중 감시 림프절을 찾기 위한 장비는 크게 gamma probe와 probe에서 출력하는 신호를 수치화하는 system 본체로 구성되어 있다(Fig. 1). Probe는 cadmium zinc telluride나 sodium iodide의 crystal로 만들어졌으며 radioactivity의 표시는 probe에 충돌하는 gamma photon의 activity에 비례하여 소리와 수치(count per second; cps)로 system 본체에 나타나게 된다. Gamma probe의 주된 역할은 에너지를 찾는 데 있다. 그러나 원발 병소와 감시 림프절의 위치가 너무 근접할 경우 주입 부분의 radioactivity가 감시 림프절의 activity를 방해하는 경우가 생길 수 있는데 이를 “shine through effect”라 부른다. 이를 해결하기 위해 probe의 옆과 뒤쪽을 shielding시키는 것이 필수적이며 probe의 앞쪽 tip에도 일정한 방향의 activity만을 감지하게 하는 장치가 필요한데 이를 collimation이라 부른다(Fig. 2). 또한 술자가 radioactivity가 거리의 제곱에 반비례한다는 물리적 원칙을 숙지한다면 probe를 이용한 원발 병소의 확인과 감시 림프절의 생검에 도움이 될 것이다.

생검의 실제

동위 원소를 이용한 위암 감시 림프절 생검은 지금까지 제한적으로 연구되었는데 Table 1에 의하면 2001년부터 연구 결과가 발표된 연도 순으로 2004년 3월까지 5명의 연구자(5-9)에 의하여 총 243명에서 시행되어 평균 감시 림프절 개수는 환자 1인 평균 3.1개, detection rate은 95%(231/243), sensitivity는 91%(51/56)이었다. 사용된 동위 원소는 모두 99m Technetium (Tc)이었으며 colloid는 한 명을 제외하고는 모두 tin colloid이었다. 주입 방법과 주입 시기는 모두 내시경을 이용한 점막하

Table 1. Results of sentinel node biopsy using radioisotope in gastric cancer

Cases	Radiopharmaceuticals	Injection time & method	Radioactivity, Volume	Mean number of SN	Detection rate	Sensitivity
Aikou T(2001)(5)	^{99m}Tc , sulfur colloid	18 hr, Sm	2 mCi, 2 ml	3.06	93.7%(15/16)	100%(4/4)
Kitagawa Y(2002)(6)	^{99m}Tc , tin colloid	2 hr, Sm 16 hr	15 MBq, 3 ml 150 MBq	3.6	95%(138/145)	91.7%(22/24)
Yasuda S(2003)(7)	^{99m}Tc , tin colloid	the day before	5 mCi, 2 ml surgery, Sm	3.9	100%(21/21)	100%(6/6)
Gretschel S(2003)(8)	^{99m}Tc , tin colloid	17 hr, Sm	60 MBq, 0.4 ml	3	93%(14/15)	89%(8/9)
Kim MC(2004)(9)	^{99m}Tc , tin colloid	3 hr, Sm	1 mCi, 2 ml	2	93.5%(43/46)	84.6%(11/13)
Overall	243			3.1	95%(231/243)	91%(51/56)

1 mCi = 30.7MBq

주입(Fig. 3)이었으며 주입 시기는 수술 전날인 수술 전 16~18시간에서부터 수술 당일 수술 전 2~3시간으로 다양하였다. 그러나 여기서 주목해야 할 것은 주입 시간에 따라 방사선량을 달리하는 것인데 보통 수술 2~3시간 전에는 주입 물질의 방사선량이 0.4~1 mCi이었고 수술 전날인 16~18시간에는 2~5 mCi이었다. 주입량은 병변의 네 방향에서 내시경을 이용하여 균등히 주입되어야 하므로 총 부피는 2~3 ml이 적당한 것으로 생각된다.

수술 도중 gamma probe를 이용한 감시 림프절 생검(Fig. 4)에서 과연 어떠한 기준으로 "hot sentinel node"를 정의할 것인가 매우 중요하다. Krag 등(10)은 최소한 25 cps 이상이어야 한다고 하였으며 Cox 등(11)은 non sentinel node 보다 ex vivo에서 10배 이상의 radioactivity가 확인되어야 한다고 하였고 Morton 등(12)은 in vivo에서 2~3배, ex vivo에서 background보다 10배 이상의 radioactivity이어야 한다고 하였다. 위암의 감시 림프절 생검 연구에서는 hot sentinel node의 정의를 Aikou (5)와 Kitagawa (6) 등이 각각 background에 비해 10배 이상의 radioactivity를 가지는 것으로 제안함에 따라 이러한 기준이 거의 받아들여지고 있는 현실이다.

수술 중 감시 림프절 생검의 방법은 sampling method (pick-up)와 lymph node basin dissection 두 가지가 있다. 저자의 경험 상 감시 림프절의 위치가 #3인 경우는 위 소만의 연부 조직, 림프절과 함께 혈관까지 제거하는 lymph node basin dissection이 감시 림프절 생검의 시간을 줄일 수 있는 방법이었으며 그 외의 위치는 sampling method (pick-up)도 가능하였다. 감시 림프절의 위치는 대부분 위주위 림프절이었으나 5.1~7%(5,9)에서는 제2군 림프절에 감시 림프절이 위치해 있었다.

2003년 10월 Uenosono 등(13)은 매우 흥미로운 연구를 발표하였는데 그것은 colloid의 입자 크기에 따른 위암의 감시 림프절 생검에 관한 것이었다. 이들은 colloid 입자의 크기를 50 nm, 100 nm, 그리고 500 nm로 각각 달리한 군에서 감시 림프절 생검의 성적을 비교하였는데 100 nm군에서 hot sentinel node 개수가 가장 많았고 the hottest node와 total hot nodes의 total radioactivity이 가장 높은 것으로 나타나 가장 적절한 colloid 입자의 크기를 100 nm로 제안하였다. 하지만 colloid 입자의 크기는 처음부터 spectrum의 개념이며 만드는 공정의 여러 가지 요인에 의하여 변화하고 만들어진 용액 내에도 입자들은 불균질(inhomogenous)적이라는 사실을 인지하여야 할 것이다. 이러한 이유로 최근 filter를 이용한 colloid 입자의 조절이 시도되고 있는데 200 nm와 400 nm 두 종류가 국내에서 사용이 가능하다.

위암의 감시 림프절 생검의 목적은 진행성 위암보다 조기 위암에서 감시 림프절에 암 전이가 없다는 것을 정확히 진단하여 종양학적 손실이 없으면서 환자에게 최소 수술을 하는데 있다 할 것이다. 조기 위암에서 최근 많은 관심을 가지는 또 다른 연구는 복강경 위절제술이다. Tonouchi (2003)등(14) 복강경 위절제술에서 동위 원소와 염색액(patent blue)을 이용하여 감시 림프절 생검을

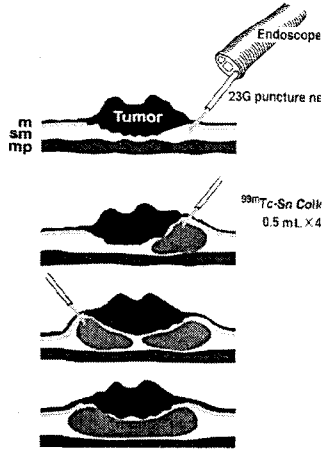


Fig. 3. Endoscopic submucosal injection technique of radioactive tracer.

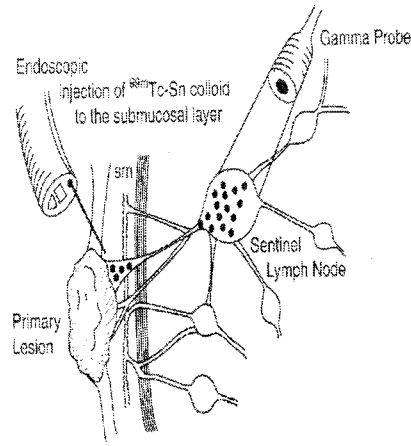


Fig. 4. Intraoperative detection of sentinel nodes by gamma probe.

17명의 환자에서 시행하여 detection rate와 sensitivity 모두 100%를 보고하였다. 하지만 Kitagawa는 복강경 감시 림프절 생검은 병변이 소만에 위치한 경우 기술적으로 매우 힘들다고 언급하면서 감시 림프절이 소만에 있는 경우는 LADG (laparoscopy-assisted distal gastrectomy)를 대만에 있는 경우는 basin lymphadenectomy를 시행하여 체외에서 감시 림프절을 확인하고 생검하여 암 전이가 없는 경우 원발 병소의 썬기형 절제술(wedge resection)을 추가하자는 제안을 하기도 하였다(15).

Controversies

동위 원소를 이용한 위암의 감시 림프절 생검은 최근 일본을 중심으로 활발히 진행되고 있으나 아직까지 제한적인 부분이 많다. Colloid 입자 연구에서와 같이 이상적인 입자의 크기를 100 nm 주장함에 따라 이론적으로는 sulfur colloid (200~400 nm)가 가장 적합한 colloid이지만 일본 내에서 사용이 허가된 tin colloid (200~700 nm)만으로 연구되어 온 것이 현실이다. 또한 243명의 환자들 중 145명이 한 연구자의 결과이기 때문에 술기 표준화를 위하여 필요한 다 기관 연구 후 주장되는 다양한 방법들의 제안과 논의에 한계가 있을 수 밖에 없다. 여러 과의 긴밀한 협조와 검사를 위한 장비의 구입 또한 염색법에 비해 동위 원소법이 갖는 번거로움과 단점이라 할 것이다.

맺는 말

동위 원소를 이용한 위암의 감시 림프절 생검은 술기적으로 detection rate과 sensitivity면에서 만족할 만한 검사이다. 향후 다 기관에 의한 술기의 표준화가 이루어진다면 염색법과의 combined method로 복강경 위절제술에서 감시 림프절 생검이 가능하리라 생각되며 이것은 조기 위암 환자에서 각 환자에 따른 tailored surgery의 이론적 근거가 되리라 생각된다.

REFERENCES

1. Alex JC and Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. Surg Oncol 1993;2:137-43.
2. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, et al. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant

- melanoma. *Surg Onco* 1993;2:303-8.
3. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Onco* 1993;2:335-9.
 4. Mortia ET, Chang J, Leong SPL. Principles and controversies in lymphoscintigraphy with emphasis on breast cancer. *Surg Clin N Am* 2000;80:1721-39.
 5. Aikou T, Higashi H, Natsugoe S, et al. Can sentinel node navigation surgery reduce the extent of lymph node dissection in gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2001;8:90-3.
 6. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* 2002;89:604-8.
 7. Yasuda S, Shimada H, Chino O, et al. sentinel lymph node detection with Tc-99m tin colloid in patients with esophagogastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:68-72.
 8. Gretschel S, Bembenek A, Ulmer Ch, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gastric cancer. *Chirurg* 2003;74:132-8.
 9. Kim MC, Kim HH, Jung GJ, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy using 99m Tc tin colloid in gastric cancer. *Ann Surg* 2004;239:383-7.
 10. Krag DN. Minimally access surgery for staging regional lymph node: the sentinel node concept. *Curr Prob Surg* 1998;35:951-1018.
 11. Cox CE, Pendas S, Cox JM, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-53.
 12. Morton L, Chan AD. The concept of sentinel node localization: how it started. *Semin Nucl Med* 2000;30:4-10.
 13. Uenosono Y, Natsugoe S, Higashi H, et al. Evaluation of colloid size for sentinel nodes detection using radioisotope in early gastric cancer. *Cancer lett* 2003;200:19-24.
 14. Tonouchi H, Mohri Y, Tanaka K, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy during laparoscopic gastrectomy for early cancer. *Dig Surg* 2003;20:421-7.
 15. Kitagawa Y, Kubota T, Kumai K et al. Impact of sentinel node concept in gastric cancer surgery. *Proceedings of fifth international gastric cancer congress 2003* p179-180.