

## 유륜하 주사에 의한 유방암 환자의 전초림프절 스캔과 전초림프절 생검에 있어서 당일검사와 전날검사의 비교: 후향적 연구

중앙대학교병원 핵의학과<sup>1</sup>, 부산대학교병원 핵의학과<sup>2</sup>  
석주원<sup>1</sup> · 전성민<sup>2</sup> · 남현열<sup>2</sup> · 김인주<sup>2</sup>

### Camparison between the 1 Day and the 2 Day Protocols of Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Biopsy using Subareolar Injection in Breast Cancer Patients: A Retrospective Study

Ju-Won Seok, M.D.<sup>1</sup>, Sungmin Jun, M.D.<sup>2</sup>, Hyun-Yeol Nam, M.D.<sup>2</sup>, and In-Ju Kim, M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea;

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea

**Purpose:** Lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy are used in detection of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients, but standardized technique is not established. We compared the results of the injection the morning of surgery (1 day protocol) with the subareolar injection the day before surgery (2 day protocol) with the subareolar injection in patients with breast cancer having lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy. **Materials and Methods:** This study included 349 patients who underwent the breast cancer operation during 2001-2004. One hundred seventy one patients (1 day protocol, 1 hour) was injected 0.8 ml of Tc-99m Tin-Colloid (37 MBq) by subareolar injection on the morning of surgery. One hundred seventy eight patients (2 day protocol, 16 hour) was injected 0.8 ml of Tc-99m Tin-Colloid (185 MBq) on the afternoon before surgery. Lymphoscintigraphy was performed in sitting position and sentinel node localization was performed by hand-held gamma probe during operation. **Result:** In the 1 day protocol, 153 cases (89.5%) of the sentinel node were localized by lymphoscintigraphy and 150 cases (87.7%) were localized by gamma probe. In the 2 day protocol, 159 cases (89.3%) were localized by lymphoscintigraphy and 154 cases (86.5%) were localized by gamma probe. There was no significant difference in localization of sentinel node between the 1 day and the 2 day protocol by lymphoscintigraphy and gamma probe ( $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ). **Conclusion:** There was no difference the result of localization of sentinel node with subareolar injection between the 1 day and the 2 day protocol in breast cancer patients. Because the 2 day protocol allows the enough time of performing lymphoscintigraphy, it is more useful in localization of sentinel node in breast cancer patients. (Nucl Med Mol Imaging 2009;43(1):55-59)

**Key Words:** Sentinel node, breast cancer, lymphoscintigraphy, subareolar injection

## 서 론

유방암 환자에서 액와림프절 전이 여부를 확인하는 것은 환자의 예후를 결정하는 가장 중요한 인자이며, 병기 결정

에도 중요한 역할을 하고, 수술 보조요법이 필요한 환자를 선별하여 치료방침을 세우며, 암의 국소조절을 통해 재발 및 전이를 방지한다는 면에서 필요하다. 액와림프절 전이가 의심될 때에는 레벨 I, II, III의 림프절절개술을 시행하여 전이 여부를 확인하여야 한다.<sup>1)</sup> 또, 전이가 있을 경우 액와림프절을 모두 제거하면, 환자의 생존율이 증가한다.<sup>2)</sup> 그러나 이 액와림프절절개술은 약 60%의 환자에서 림프절 전이가 발견되지 않으며,<sup>3)</sup> 약 39%의 환자에서 림프부종 등의 합병증이 생긴다.<sup>4)</sup>

최근, 암세포의 국소조절에 악영향을 미치지 않으면서도 덜 침습적인 방법으로 액와부 림프절 전이 여부를 확인할

- Received: 2008. 9. 4.    • Revised: 2008. 12. 1.
- Accepted: 2008. 12. 3.
- Address for reprints: Ju-Won Seok M.D., Department of Nuclear Medicine College of Medicine, Chung-Ang University, 224-1 Heukseok-dong, Dongjak-Gu, Seoul, Korea, 156-755  
Tel: 82-2-6299-2896, Fax: 82-2-6299-2899  
E-mail: ethmoid@hanmail.net

**Table 1.** Patient Characteristics

Characteristics	Total (n=349)	1 Day protocol (n=171)	2 Day protocol (n=178)
Mean Age (Range)	47.5 (24-76)	47.3 (24-75)	47.7 (25-76)
Pathology			
IDC*	291 (83.4%)	140 (81.9%)	151 (84.8%)

\*IDC; invasive ductal carcinoma

수 있는 전초림프절 검사가 소개되었다. 유방암에서 전초림프절은 원발 종양으로부터 림프관 유입을 받는 첫 번째 림프절로, 전이가 일어날 경우 가장 먼저 침범 받는 림프절이다. 이 첫 번째 림프절에서 조직검사 결과 전이 소견이 나오지 않으면 액와림프절까지는 전이가 일어나지 않았다고 판단할 수 있다.<sup>5)</sup> 따라서 유방암 환자에서 액와림프절절제술을 할 것인가, 혹은 단지 암종괴 국소 절제술만 할 것인가를 결정하는데 전초림프절의 전이 여부 판단이 중요하다.

현재 유방암에서 전초림프절 검사는 수술 전에 방사성동위원소를 환자에게 주입한 후 림프신티그라피를 시행하고, 수술 중에 감마프로브를 이용하여 전초림프절을 찾고 있는데, 수술시작 시간에 따라서 림프신티그라피를 시행하기 어려운 경우도 많고, 방사성동위원소의 주입시간에 따라서 전초림프절을 발견하지 못할 가능성이 있을 것으로 여겨지고 있다. 본 연구에서는 방사성동위원소를 수술당일 주입하는 당일검사와 수술전날 주입하는 전날검사를 각각 시행하고, 림프신티그라피와 감마프로브에 의한 전초림프절의 발견율에 차이가 있는지를 조사해 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

본 병원에서 2001에서 2004사이에 유방 수술을 받고, 유방암으로 확진되었던 349명의 환자를 대상으로 하였다. 환자들의 연령분포는 24세에서 76세 사이로 평균 47.5세였다. 당일검사를 시행한 환자들의 평균연령은 47.3세(24-75)였고, 전날검사를 시행한 환자들의 평균연령은 47.7세(25-76)였다. 병리조직학적으로 46명은 관상피내암종, 291명(83.4%)은 침윤성관상피암종, 1명은 수질성암종, 11명은 점액성암종이었다. 당일검사를 시행한 환자에서 24명은 관상피내암종, 140명(81.9%)은 침윤성관상피암종, 1명은 수질성암종, 6명은 점액성암종이었고, 전날검사를 시행한 환자에서 22명은 관상피내암종, 151(84.8%)명은 침윤성관상피암종, 5명은 점액성암종이었다(Table 1). 모든 환자는 전초림프절 스캔과 전초림프절 생검을 시행하였으며, 수술당일 방사성동위원소를 주입하는 당일검사를 시행한 환자는 171명이었

으며, 수술전날 방사성동위원소를 주입하는 전날검사를 시행한 환자는 178명이었다.

### 2. 전초림프절 스캔

당일검사를 시행한 환자는 수술 당일(수술 1시간 전)에 Tc-99m Tin-Colloid 37 MBq를 총용량 0.8 ml로 만들어 유훈하로 주사하고, 앉은 자세에서 흉부의 전면 영상을 5분, 15분 30분에 각각 획득하고, 필요한 경우에 있어서 60분의 지연영상을 획득하였다. 전초림프절 스캔은 저에너지 고해상도의 조준기를 장착한 이중헤드 감마카메라(Vertex™: Philips, USA)로 촬영하였다. 전날검사를 시행한 환자는 수술전날(수술 16시간 전)에 Tc-99m Tin-Colloid 185 MBq를 총용량 0.8 ml로 만들어 유훈하로 주사하고, 같은 방법으로 60분까지의 각각의 시간의 평면영상을 획득하였다.

두 명의 핵의학과 의사가 환자의 임상정보나 방사선학적인 결과를 전혀 모르는 상태에서 전초림프절 스캔을 판독하였다. 양측 유방에서 주위로 향하는 뚜렷한 국소섭취 증가소견이 있는 경우와 비정상적인 섭취 소견이 없는 경우로 나누어서 판정하였고, 당일검사와 전날검사의 영상획득 시간의 조건을 같이 하기 위해서 60분의 지연영상까지 국소섭취 증가소견이 있는 경우를 전초림프절 스캔으로 전초림프절을 발견한 것으로 판정하였다.

### 3. 전초림프절 검사와 생검

유방 수술 중에 원발 종괴를 제거한 후 전초림프절 스캔의 영상을 참고하여 감마프로브로 주위의 방사선량보다 높은 방사선량을 보이는 부위를 찾아 전초림프절의 위치를 확인하고, 이 부위를 절개하여 조직을 떼어 내 표지하여 생검하였다. 모든 환자에서 원발 종양 제거술과 액와림프절절제술을 시행하였다. 생검된 조직은 전초림프절 및 액와림프절의 전이 여부를 알기 위해 Hematoxylin-Eosin 염색법으로 검사하였다.

### 4. 통계

SPSS 15.0을 이용하여 비연속변수간의 통계적 관련성 유무를 평가하는 교차분석을 이용하였다. Fisher's exact

Table 2. Localization of Sentinel Node

Localization 1	Day protocol (n=171)	2 Day protocol (n=178)
Lymphoscintigraphy	153 (89.5%)	159 (89.3%)
Sentinel node biopsy	150 (87.7%)	154 (86.5%)

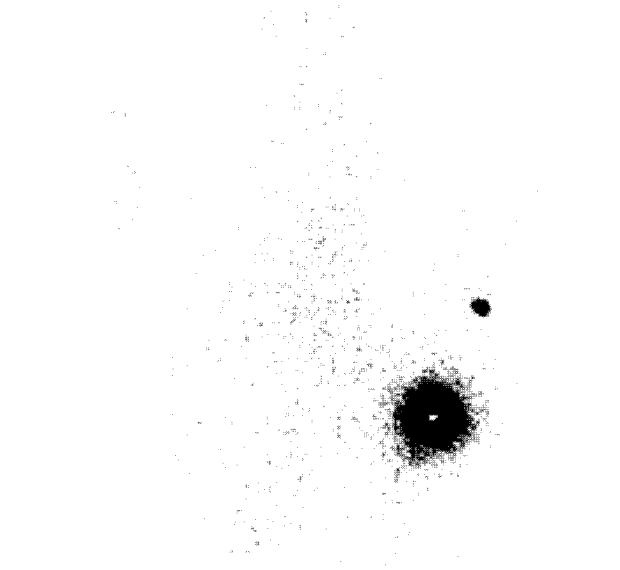


Figure 1. Anterior chest images show subareolar injection site in left breast and focal uptake in left sentinel node in left axilla.

test를 이용하여 검정하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 전초림프절 스캔에 의한 전초림프절 검출

당일검사로 수술 1시간 전에 방사성의약품을 주사한 전체 171명의 환자 중에서 전초림프절 스캔으로 전초림프절을 발견한 환자는 153명이었고(Fig. 1), 전초림프절 스캔에 의한 검출율은 89.5%이었다. 전날검사로 수술 16시간 전에 방사성의약품을 주사한 전체 178명의 환자 중에서 전초림프절 스캔으로 전초림프절을 발견한 환자는 154명이었고, 전초림프절 스캔에 의한 검출율은 86.5%이었다. 당일검사로 수술 1시간 전에 방사성의약품을 주사한 경우와 전날검사로 수술 16시간 전에 방사성의약품을 주사한 경우의 전초림프절 스캔에 의한 전초림프절의 검출율에 있어서 의미 있는 차이는 없었다( $p>0.05$ ) (Table 2).

### 2. 감마프로브에 의한 전초림프절 검출

당일검사로 수술 1시간 전에 방사성의약품을 주사한 전체 171명의 환자 중에서 감마프로브로 전초림프절을 발견

한 환자는 155명이었고, 감마프로브에 의한 검출율은 90.6%이었다. 전날검사로 수술 16시간 전에 방사성의약품을 주사한 전체 178명의 환자 중에서 감마프로브로 전초림프절을 발견한 환자는 154명이었고, 감마프로브에 의한 검출율은 86.5%이었다. 당일검사로 수술 1시간 전에 방사성의약품을 주사한 경우와 전날검사로 수술 16시간 전에 방사성의약품을 주사한 경우의 감마프로브에 의한 전초림프절의 검출율에 있어서 의미 있는 차이는 없었다( $p>0.05$ ) (Table 2).

## 고 찰

전초림프절은 원발 종양으로부터 배출되는 임파액을 처음으로 받는 림프절을 지칭하는데, 종양에서 전초림프절의 개념이 1977년 Cabanas<sup>6)</sup>에 의해 처음 언급된 후, 1992년 Morton 등<sup>7)</sup>에 의해 흑색종 환자에서 전초림프절의 전이 여부가 림프절 전이를 정확하게 반영한다는 결과를 얻었다. 그 후 1993년 Klag 등<sup>8)</sup>에 의한 유방암에서 <sup>99m</sup>Tc-sulfur colloid를 이용하여 최초로 전초림프절 생검을 시도하여 82%의 생검성공률과 100%의 정확도를 보고하였고, 생체 염료나 방사성동위원소를 이용하여 전초림프절에 대한 연구가 급속도로 진행되었다.

Giuliano 등<sup>9)</sup>은 생체염료를 이용해 94%의 발견율과 100%의 정확도를 보고하였고, Klag 등<sup>10)</sup>은 방사성 동위원소를 이용해 91%의 발견율과 97%의 정확도를 보고하였다. 높은 발견율과, 정확도는 림프절 전이 상태 판정을 위한 감시림프절의 임상적 응용 가능성을 보여주지만, 아직도 유방암 환자의 전초림프절 검사에서 어떤 방사성의약품을 사용하는 것이 가장 좋은지, 방사성의약품을 언제 주사하여야 하는지, 주사를 어느 부위에 하여야 하는지, 주입하는 방사성의약품의 양은 얼마가 좋은지, 생체염료를 병용할 것인지 등이 확실하게 정해지지 않은 실정이다.

본 연구에서는 유륜하 주사법을 시행하였는데, 실제로 널리 사용되고 있는 종양주위 주사법과 비교하여 더 빠르게 전초림프절을 발견할 수 있어 수술전 검사를 시행 시에 전초림프절 스캔을 시행할 시간을 얻을 수도 있다는 장점이 있다. 또한 종양주위 주사법은 종양의 위치에 따라서 다양한 결과를 보여줄 수 있고, 상대적으로 유륜하 주사법에

비교하여 숙련도가 필요하기 때문에 유륜하 주사법은 전초림프절 검사에 있어서 좀 더 간편한 방법으로 여겨지고 있어서, 실제로 중앙주위 주사법을 대체할 수 있는 가능성을 시사하는 여러 연구들의 성적이 보고되고 있다.<sup>11-14)</sup>

또한, 본 연구에서 사용된 Tc-99m Tin-Colloid는 입자 크기가 100-1000 nm로 크기가 커서 림프관을 통해 느리게 배송되기 때문에 유륜하 주사법과 같이 전초림프절을 더 빠르게 검사할 수 있는 방법이 필요하였다. 본 연구에서도 림프신티그라피에 의한 발견율이 당일검사에서는 89.5%, 전날검사에서는 89.3%로 높게 관찰되었으나, 발견하지 못한 경우가 10%를 넘어섰던 이유는 Tc-99m Tin-Colloid의 입자 크기에 의해서 전초림프절의 배송이 지연되었기 때문이었던 것으로 생각된다.

이런 여러가지 방법론에 대한 연구가 있음에도 불구하고 실제로 수술시간에 맞추다 보면 전초림프절 검사를 시행할 충분한 시간을 얻지 못하거나, 전초림프절 스캔을 촬영하지 못하는 경우가 허다하고, 그 결과로 전초림프절의 발견율을 더 높일 수 있는 기회를 잃어버리는 경우가 많기 때문에, 전초림프절 검사를 시행하는 시간에 대한 여러 연구들에서 그에 대한 성적을 보고하였다.<sup>15-18)</sup>

본 연구에서도 수술 당일에 방사성의약품을 주입하는 당일검사의 의한 전초림프절의 발견율이 림프신티그라피에 의해 89.5%, 감마프로브에 의해서 87.7%로 높은 발견율을 보여주었고, 수술전날 방사성의약품을 주입하는 전날검사에 의한 전초림프절의 발견율도 림프신티그라피에 의해 89.3%, 감마프로브에 의해서 86.5%의 높은 발견율을 보여주었다. 또한 두 검사의 발견율에 대해서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 림프신티그라피에 의한 전초림프절의 발견율보다 감마프로브에 의한 전초림프절의 발견율이 더 낮은 것은 상대적인 숙련도의 차이일 것으로 생각된다.

실제로 수술당일에 방사성의약품을 주입하는 당일검사가 널리 사용되고 있지만, 수술전날 방사성의약품을 주입하는 전날검사는 수술시간 때문에 전초림프절 검사를 너무 이른 시간에 시행해야 하는 불편함을 해소해주고, 전초림프절 스캔을 촬영할 충분한 시간을 얻을 수가 있다. 또한, 방사성의약품을 주사한 이후 전초림프절을 확인하기 전까지의 충분한 시간을 확보하는 것과 전초림프절 스캔에 의해 전초림프절을 확인하는 것이 전초림프절 발견에 큰 도움이 된다는 사실을 인지한다면 수술전날 방사성의약품을 주입하는 전날 검사는 전초림프절 검사에서 꼭 고려하여야 할 방법이 될 것으로 기대된다.

다만, 본 연구는 임상적인 조건상 같은 환자를 대상으로 시행할 수 없었고, 단순히 전초림프절 검사의 방법론의 다

양성에 대해서만 고려를 하였기 때문에 그에 따른 통계적인 오류나 편견일 있을 수 밖에 없었다. 앞으로 본 연구에서 제시한 전초림프절 검사의 방법론을 바탕으로 하여 유방종양의 크기나 위치, 유방의 크기 등등 여러가지 조건에 따른 전초림프절 발견율의 차이와 실제 전초림프절 스캔에서 발견된 전초림프절이 전초림프절 생검 결과와 일치하는지 등의 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** 전초림프절 스캔과 전초림프절 생검은 유방암 환자에서 액와림프절 전이를 인지하기 위해서 사용되지만, 표준화된 방법이 마련되어 있지 않다. 액와림프절 전이를 인지하기 위한 전초림프절 검사에 있어서 본 연구에서는 수술당일 주사하는 당일검사와 수술전날 주사하는 전날검사의 결과를 비교하여 보았다. **대상 및 방법:** 본 연구에서는 2001년에서 2004년 사이에 유방암으로 수술을 시행했던 349명의 환자를 대상으로 하였다. 171명의 환자는 Tc-99m Tin-Colloid (37 MBq) 0.8 ml를 유륜하로 수술당일(1시간 전)에 주사하였다. 178명의 환자는 Tc-99m Tin-Colloid (185 MBq) 0.8 ml를 유륜하로 수술전날(16시간 전)에 주사하였다. 앉은 자세에서 림프신티그라피가 시행되었고, 수술 중에 감마프로브로 전초림프절을 발견하였다. **결과:** 당일검사를 시행한 전체 171명의 환자 중에서 153명(89.5%)이 림프신티그라피에 의해 전초림프절이 발견되었고, 150명(87.7%)이 감마프로브에 의해 전초림프절이 발견되었다. 전날검사를 시행한 전체 178명의 환자 중에서 159명(89.3%)이 림프신티그라피에 의해 전초림프절이 발견되었고, 154명(86.5%)이 감마프로브에 의해 전초림프절이 발견되었다. 당일검사와 전날검사에 있어서, 림프신티그라피와 감마프로브에 의한 전초림프절 발견율의 유의한 차이는 없었다( $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ). **결론:** 유방암 환자에서 전초림프절을 발견하는데 있어 당일검사와 전날검사에 의한 차이는 없었다. 전날검사는 전초림프절 스캔을 시행할 충분한 시간을 얻을 수가 있어서, 유방암 환자에서 전초림프절을 발견하는데 더 유용할 것이다.

## References

1. Van der Wall E. The sentinel node in breast cancer: implications for adjuvant treatment? *Eur J Nucl Med* 1999;26(suppl):s17-9.
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 lymph node metastases after surgical treatment only. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:795-9.
4. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphedema after the treatment of the breast cancer. *Br J Surg* 1986;73:580-4.
  5. Tiourina T, Arends B, Huysmans D, Rutten H, Lemaire B, Muller S. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localization. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1224-31.
  6. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
  7. Morton DL, Wen DR, Wong JH. Technical detail of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
  8. Klag DN, Weaver DL, Alex JC. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40.
  9. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-50.
  10. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer-a multicenter validation study. *N Eng J Med* 1998;339:941-6.
  11. D'Eredita G, Giardina C, Guerriery AM, Berardi T. A further validation of subareolar injection technique for breast sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:701-7.
  12. Peley G, Sinkovics I, Toth J, Farkas E, Keresztes S, Koves I. Subareolar injection of radioactive colloid for sentinel lymph node identification in breast cancer patients. *Am Surg* 2004;70:625-9.
  13. Maza S, Thomas A, Winzer KJ, Huttner C, Blohmer JU, Jauschild M, et al. Subareolar injection of technetium-99m nanocolloid yields reliable data on the axillary lymph node tumour status in breast cancer patients with previous manipulations on the primary tumour: a prospective study of 117 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:671-5.
  14. D'Eredita G, Ferrarese F, Cecere V, Massa ST, de Carne F, Fabiano G. Subareolar injection may be more accurate than other techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:942-7.
  15. McCarter MD, Yeung H, Yeh S, Fey J, Borgen PI, Cody HS 3<sup>rd</sup>. Localization of the sentinel node in breast cancer: identical results with same-day and day-before isotope injection. *Ann Surg Oncol* 2001;8:682-6.
  16. Koizumi M, Nomura E, Yamada T, Takiguchi T, Tanaka K, Yoshimoto M, et al. Sentinel node detection using <sup>99m</sup>Tc-rhenium sulphide colloid in breast cancer patients: evaluation of 1 day and 2 day protocols, and a dose-finding study. *Nucl Med Commun* 2003;24:663-70.
  17. Yeung HW, Cody III HS, Turlakow A, Riedel ER, Fey J, Gonen M, et al. Lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients: a comparison between 1-day and 2-day protocols. *J Nucl Med* 2001;42:420-3.
  18. Gutman F, Sanson A, Piquenot JM, Hitzel A, Ladome JM, Dessogne P, et al. Intra-individual comparison of sentinel lymph node scintigraphy on the day of injection and on the following day in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2006;27:5-9.