

부인과 영역에서의 감시림프절 생검과 림프부종

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과

정수영, 김태중

Sentinel Lymph Node Biopsy in Gynecological Cancer & Lymphedema

Soo Young Jeong, MD, Tae-Joong Kim, MD

Department of Plastic & Reconstructive Surgery, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Lymphadenectomy has been routinely performed in gynecologic cancer surgery. Complete lymphadenectomy can result in low leg lymphedema which decreases the quality of life of the patients. Recently, sentinel lymph biopsy (SLNB) is widely performed instead of complete lymphadenectomy, especially in endometrial cancer. The accuracy of SLNB in detecting lymph node metastasis is higher than the conventional method because of pathologic ultra-staging from key nodes through lymphatic mapping. However, the prospective data about the oncologic outcome and low leg edema from SLNB are rare yet. This document is to introduce the concept of sentinel lymph node biopsy to the practitioners who deal with low leg edema.

Key Words: Endometrial Neoplasms • Lymphadenectomy • Lymphedema, sentinel lymph node biopsy • Uterine Cervical Neoplasms

서 론

일반적으로 자궁 및 난소를 비롯한 여성 생식기 암 수술은 골반 및 대동맥 주변 림프절 절제술을 포함한다. 림프절의 암 전이 여부를 확인하여 병기를 설정하고 수술 후 추가 치료 여부를 결정하기 위해서이다. 컴퓨터단층촬영, 자기공명영상술 및 양전자방출단층촬영 검사가 림프절 암 전이 여부 확인에 활발히 시행되고 있지만, 진단 정확도의 한계 때문에 아직까지는 절제한 림프절을 조직학적으로 확인하는 것이 표준요법으로 되어 있다.

▶ Received: May 3, 2019, ▶ Accepted: May 14, 2019
Address for correspondence: **Tae-Joong Kim**, MD, PhD
Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-3547, Fax: +82-2-3410-0630
E-mail: tj28.kim@samsung.com

조기 자궁경부암에서는 림프절 전이 여부가 환자의 예후와 생존을 예측하는 가장 중요한 요소로 알려져 있다. 미국의 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 진료지침에서는 최소 병기가 IA2 이상인 자궁경부암 환자에서는 골반림프절 절제술 시행이 권고되고 있다[1]. 그렇지만, 조기 병기 자궁경부암의 경우 실제 림프절 전이는 흔하지 않다. 자궁경부암 병기 1b1의 경우 실제 골반림프절 전이는 17% 정도에서 발생한다고 알려져 있다[2]. 마찬가지로 자궁내막암의 경우도 림프절 절제술 시행이 보편화되어 있지만, 수술 받는 환자들 중 림프절 전이가 확인되는 경우는 그리 많지 않다.

자궁경부암 및 자궁내막암에서 림프절 절제술은 필요한 과정이지만, 수술 시간이 길어지며, 출혈을 비롯한 수술 합병증이 발생할 수 있다. 이 중 비교적 흔한 것은 하지부종이며, 가장 많게는 50%까지 보고되고 있다[3]. 하지림프부종은 환자의 삶의 질을 떨어뜨리며 기능적, 미용적인 문제도 일으킨다. 비교적 예후가 좋은 자궁내막암 및 자궁경부암의 경우 하지림프부

중 예방 및 관리에 대한 환자들의 관심 및 요구가 점차 높아지는 상황이므로, 하지부종에 관한 추적관찰이 필요하다고 여겨진다. 그렇지만, 이에 관한 전향적인 연구는 많지 않은 상태이다.

본 고찰에서는 부인과 수술 영역, 특히 자궁내막암 수술에서 점차 활발히 시행되고 있는 감시림프절 생검술을 소개하여, 하지림프부종에 관심있는 의료인들에게 도움이 되고자 한다.

본 론

1. 감시림프절 생검술(sentinel lymph node biopsy)

림프절 절제술은 부인과 암 영역에서 필요한 절차이므로, 이로 인해 환자의 삶의 질이 떨어지는 상황을 감수해야 한다. 이러한 맥락에서 감시림프절 절제술이라는 개념이 떠오르고 있다. 이는 전체 림프절이 아닌 전이 가능성이 가장 높은 주요 림프절만을 절제하여 면밀하게 조직검사(pathologic ultra-staging)를 시행하는 개념이다. 면밀한 조직검사를 림프절을 보다 잘게 썰어 많은 슬라이드를 제작하여 조직검사를 시행하며, 추가적인 면역조직화학검사를 시행하여 미세한 전이도 확인하는 것이다. 이를 통해 2 mm 미만의 미세전이암(micrometastasis)과 0.2 mm 미만의 고립암세포(isolated tumor cells, ITCs) 전이도 확인할 수 있어 림프절 전이 진단의 정확도가 향상된다.

프랑스에서 진행한 다기관 전향적 연구(SENTICOL)에 따르면, 조기 자궁경부암 환자 145명의 감시림프절 절제술의 민감도는 92.0%, 음성예측률은 98.2%로 보고되었고, 저자들은 조기 자궁경부암에서 광범위한 골반림프절 절제술을 피할 것을 권유하였다. 특히 골반 양측 모두에서 감시림프절 암 전이가 확인되지 않은 경우에는 림프절 전이가 없음을 보고하였다[4]. 유럽의 7개 기관과 미국의 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)에서 자궁경부암 환자 645명을 대상으로 시행된 후향적 연구에서도 감시림프절 절제술의 민감도는 91%이며, 특히 골반 양측 모두에서 감시림프절이 확인된 경우에는 민감도가 97%로 상승되었으며, 위음성률은 2.8%로 낮다고 보고되었다[5]. MSKCC에서는 감시림프절 여부와 상관없이 의심스러운 림프절을 제거하고, 감시림프절이 확인되지 않은 쪽은 림프절 전절제술을 시행한다는 개념을 포함한 알고리즘(algorithm)을 제시하였고, 이를 통해 진단의 정확도가 향상

됨을 보고하였다[6].

초기 자궁내막암 환자 125명에서의 감시림프절 절제술의 효용성을 확인한 다기관 전향적 연구(SENTI-ENDO) 결과는 민감도 84%, 음성예측률 97%로서, 저자들은 림프절 전절제술 대신 감시림프절 절제술 시행을 제안하였다[7]. 비교적 최근에 미국 다기관에서 시행된 전향적 연구인 FIRES trial에서는 자궁내막암 1기가 의심되는 340명을 대상으로 로봇 감시림프절 절제술을 시행한 결과 민감도 97.2%, 음성예측률 99.6%를 보고하였다[8].

이러한 연구 결과들을 근거로, 현재 NCCN 진료지침에서는 자궁경부암 및 자궁내막암 병기설정술 방법에 있어 감시림프절 절제술을 하나의 방법으로 제시하고 있다(근거수준 category 2B) (Figs. 1, 2) [1,9].

2. 감시림프절 절제술 시행 방법

감시림프절 절제술 개념이 도입된 시점에는 methylene blue와 방사성동위원소인 Technetium-99m을 주입하여 감시림프절을 확인하였다. 이 방법은 우선 배우기가 어렵고, 수술 전 처치가 필요하며, 환자에게 알레르기 반응이 발생할 수도 있었으며, 무엇보다도 방사능 노출을 피할 수 없었다. 최근에는 매우 안전한 indocyanine green (ICG)과 근적외선(near infrared, NIR) 특수 카메라를 사용하여, 수술 전 처치 없이, 안전하고

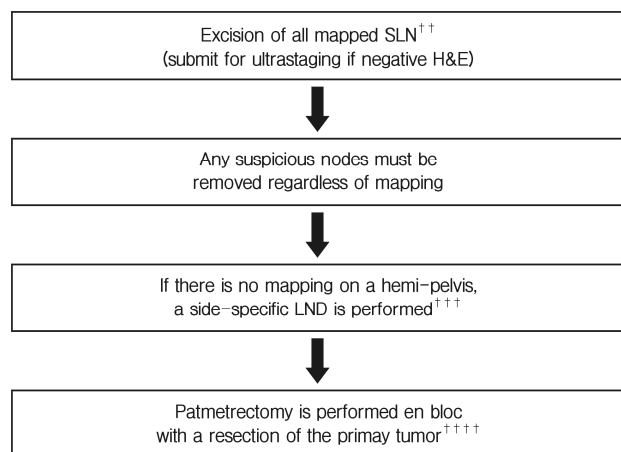


Fig. 1. Surgical/SLN Mapping Algorithm for Early-Stage Cervical Cancer.

쉽게 감시림프절 절제술을 시행할 수 있게 되었다.

수술장에서 마취 상태의 자궁 경부에 ICG를 주입한다. 주입 방법은 2-4 곳에 각각 1 cc (1.25 mg/mL)를 주사한다(Fig. 3).

주입된 ICG는 자궁경부로부터의 조직액 흐름에 따라 이동하여 림프계 지도(lymphatic mapping)를 보여준다. 주입 시점으로부터 빠르면 3분 경과 시점부터 골반 림프계에 나타나기 시작하므로, 주입 이후 감시림프절 확인은 지체 없이 진행

되어야 한다.

수술시에 특수카메라로 염색된 감시림프절을 확인하고 이를 절제한다. 사실 이 과정이 제일 어려우며 많은 경험이 요구된다. ICG에 염색된 모든 림프절이 감시림프절은 아니며, 이 중에는 secondary echelon 또는 tertiary echelon 등이 존재한다. 감시림프절을 찾기 위해서는 림프계 지도를 따라 자궁경부와 해당 의심 림프절 사이를 추적하는 과정이 필요하다(Fig. 4).

3. 감시림프절 절제술과 하지부종

림프절 절제술 후 하지부종의 발생 빈도에 관한 보고 결과는 매우 다양하며, 하지부종의 평가 방법 및 수술 후 경과 시점에 따라 발생 빈도는 다를 수 있다. 주목할 만한 사실은 림프절 절제술과 상관없이 자궁절제술만으로도 하지부종을 호소하는 빈도가 상당히 높다는 점이다. 메이오클리닉에서 자궁내막암 환자 1,048명을 대상으로 우편 설문조사한 연구에 따르면, 591명이 연구에 적합한 응답을 하였고, 조사 시점은 수술 후 평균 6.2년 경과된 시점이었다. 이 중 191명(32.3%)은 위험도가 낮거나, 다른 동반질환으로 림프절 절제술을 받지 않고 자궁절제술만 시행받았으며, 400명(67.7%)은 자궁절제술 및 림프절 절제술을 시행받았다. 자궁절제술만 시행받은 환자들의 36.1%에서, 림프절 절제술을 포함한 수술을 받은 환자들의 52.3%에서 하지림프부종 경험을 보고하였으며, 비만, 울혈성심부전, 림프절 절제술, 방사선요법들이 하지부종과 연관있는 것으로 분석되었다. 반면, 부대동맥림프절 절제술은 골반림프 절제술만을 시행받은 환자군과 비교하여 추가적으로 하지부종 발생을 높이지는 않았다[10].

감시림프절 절제술 후 하지부종 발생빈도는 감소할 것으로 기대되지만, 이에 관한 대규모 전향적 연구결과는 거의 없는 실정이다. 2018 Society of Gynecology Oncology 학회에서 발표된 MSKCC의 Mario Leitao 등의 연구 결과에 따르면, 림프절 전절제술을 시행한 군(352명)과 감시림프절 절제술을 시행한 군(180명)을 비교했을 때 하지부종에 대한 비율이 각각 40.9%와 27.2%로 유의한 차이가 있었다.

결론

부인과 암 수술 후 하지부종은 비교적 흔하게 발생하여, 생존기간이 긴 암 환자들의 삶의 질 저하의 원인이 되고 있다.

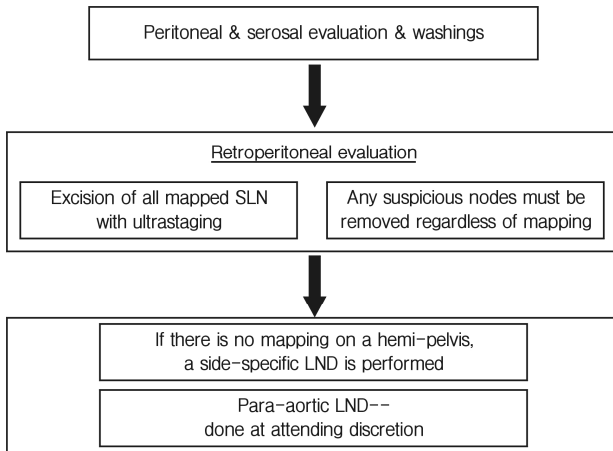


Fig. 2. The SLN algorithm for surgical staging of endometrial cancer.

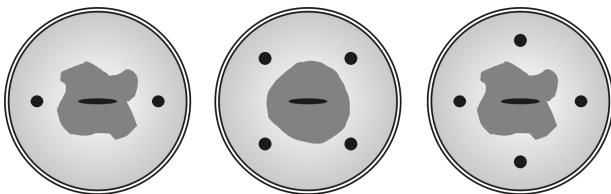


Fig. 3. Options of cervical injection sites for sentinel lymph node mapping.

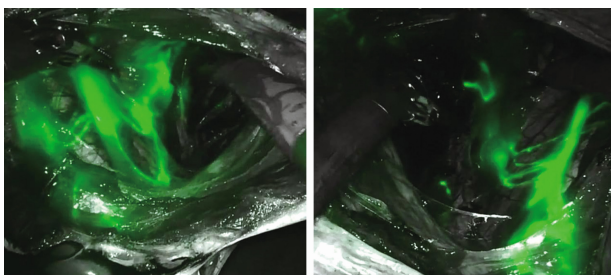


Fig. 4. Lymphatics mapping identified with fluorescent camera (Lt: left pelvic lymphatics, Rt: right pelvic lymphatics).

감시림프절 절제술은 치료 성적을 유지하면서, 동시에 림프절 절제 부위를 최소화하여, 수술 합병증을 감소시키고 환자들의 삶의 질에 도움이 되는 개념이다. 자궁경부암 및 자궁내막암 수술에 있어 최근 ICG-Near Infrared 기법의 등장으로 감시 림프절 절제술 시행이 보편화되기 시작하였으며, 면밀한 병리 조직검사를 통해 림프절 전이 진단의 정확도는 매우 높은 것으로 확인되었다. 감시림프절 절제술을 통한 종양학적 치료 성적 유지와 하지부종 발생 감소 및 삶의 질 향상에 관한 전향적 연구 결과가 기대된다.

REFERENCES

1. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Cervical Cancer. Version 2. 2018.
2. Berek JS, Hacker NF eds., Berek & Hacker's Gynecologic oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. chapter 8. Cervical cancer. p334-335.
3. Lindqvist E, Wedin M, Fredrikson M, Kjolhede P. Lymphedema after treatment for endometrial cancer - A review of prevalence and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;211:112-121.
4. Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Darai E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011;29:1686-1691.
5. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Slama J, Zikan M, Zaal A, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecol Oncol* 2012;127:462-466.
6. Cormier B, Diaz JP, Shih K, Sampson RM, Sonoda Y, Park KJ, et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011;122:275-280.
7. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12:469-476.
8. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384-392.
9. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Uterine Cancer. Version 2. 2018.
10. Yost KJ, Cheville AL, Al-Hilli MM, Mariani A, Barrette BA, McGree ME, et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol* 2014;124:307-315.