

유방암에서의 겨드랑이 림프절 수술

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 유방외과

유 종 한

Axillary Surgery in Breast Cancer

Jonghan Yu, MD

Breast Division, Department of Surgery, Samsung Medical Center, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Axillary surgery in breast cancer is for staging as a prognostic tool and therapeutic intervention. However, axillary lymph node dissection can be the main cause of morbidity such as lymphedema. As a result, lymphedema makes the quality of life of survivors impaired. Recently, the extent of axillary surgery is de-escalated while maintaining the oncological safety and different techniques for localization of targeted lymph nodes have emerged. Currently, in breast cancer, surgery for axillary lymph nodes should be performed by appropriate methods based on the results of the previous studies according to the clinical condition of each patient.

Key Words: Axilla • Breast cancer • Lymphedema • Surgery

서 론

유방암의 수술적 치료 중 겨드랑이 림프절에 대한 수술은 그 자체로서 치료적 목적으로 시행되지만 동시에 유방암의 예후를 결정하는 병기 결정의 중요한 부분으로서 시행되고 있다. 현재, 이에 대한 수술법으로는 sentinel lymph node biopsy (감시림프절 생검술)와 axillary lymph node dissection (겨드랑이 림프절 절제술)이 있다. 이 중, axillary lymph node dissection은 axillary node level I과 level II를 제거하는 것인데, 이러한 수술은 겨드랑이 부위의 림프절과 주변 조직들을 제거하게 된다. 그 결과, 상지로부터의 림프액 순환을 물리

적으로 차단시켜 림프부종을 일으킨다. 이는 유방암 환자의 삶의 질을 심하게 저하시키는 수술 후 합병증들 중의 하나로, total mastectomy와 axillary lymph node dissection 후 20년이 경과된 경우에 관찰 대상 환자들의 49%에서 발생했다는 보고도 있었다[1].

하지만, 점차 유방암의 수술적 치료는 수술 후 합병증을 줄여 암 환자 삶의 질을 보존하고 향상시키려는 방향으로 변화하고 있다. 특히, 림프부종 등의 심각하고 장기적인 합병증을 유발하는 axillary lymph node dissection 대신에, 수술의 범위를 축소하거나 생략할 수 있는 경우들에 대한 연구들이 많이 진행되었다. 그 결과, 여러 근거들을 바탕으로 개별적인 환자에게 적절한 겨드랑이 림프절에 대한 수술법과 기타 술기들을 적용하려는 외과적 고려가 매우 중요하게 되었다. 이에 여기서는 유방암에서 axillary lymph node에 대한 수술적 치료에 있어서 임상상에 따른 적절한 수술법과 그 근거들 및 주변 조직 손상을 최소화하기 위해 겨드랑이 림프절에 대한 다양한 localization 방법 등을 고찰하고자 한다.

► Received: April 29, 2020, ► Accepted: May 16, 2020

Address for correspondence: **Jonghan Yu, MD, PhD**
Breast Division, Department of Surgery, Samsung Medical Center,
School of Medicine, Sungkyunkwan University, 81, Irwon-ro,
Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-1085, Fax: +82-2-3410-6982
E-mail: jonghanyu@gmail.com

본 론

1. De-escalation of Axillary Surgery

Axillary lymph node dissection은 유방암의 수술적 치료에 있어서 기본적으로 모든 유방암의 경우에 시행이 되었으나 sentinel lymph node biopsy가 수술 전 림프절 전이가 의심되지 않는 경우에 기본 수술로서 적용되면서 axillary lymph node dissection은 점차 줄어들게 되었다. 그럼에도 axillary lymph node에 전이가 있는 경우에는 꼭 시행되어야 하는 수술적 치료였다. 하지만, axillary lymph node에 전이가 있는 경우라도, 그 정도 및 임상적 상황에 따라 그리고 수술 전 전신 치료 이후에 임상적으로 전이가 의심되지 않는 경우로 변화된 경우에도 axillary lymph node dissection이 아닌 sentinel lymph node biopsy를 우선 시행하는 것으로 치료 지침이 변하고 있다.

1993년 처음 소개된 sentinel lymph node biopsy [2]는 dye나 radio-isotope를 이용하여 겨드랑이 감시림프절을 먼저 제거한 후 감시림프절로의 전이 여부에 따라 axillary node dissection을 시행하는 것으로, 감시림프절로의 전이가 없다면 겨드랑이 림프절에 대한 수술은 종료가 되고 병기에서도 림프절 전이 없음으로 결정되는 것을 뜻한다. Sentinel lymph node biopsy만 시행되는 경우에 상지의 림프부종 발생률은 0-5% 정도로 axillary node dissection에 비하면 월등히 낮으며, 상지에 대한 여러 제한도 거의 없어 환자들의 삶의 질 유지에 있어서 우수한 술식이라고 할 수 있다.

현재까지 많은 임상시험들을 통해 sentinel lymph node biopsy의 적용 대상이 확대되었다. 먼저 수술 전 림프절 전이가 없는 경우 대표적으로 NSABP B-32의 결과에서는 axillary node dissection과 비교 시 무병생존율이나 전체생존율에 있어서 유의미한 차이가 없었다[3]. 즉, 수술 전 림프절 전이가

없는 유방암 환자에서는 겨드랑이 림프절에 대한 수술로서 sentinel lymph node biopsy가 표준 술식이 되었다. 이후 감시림프절에 2 mm 이하의 전이 소견인 micrometastasis가 있는 경우에 대해서도 임상시험이 되었는데, AATRM 048 결과에 의하면, 원발암이 3.5 cm 미만인 경우에 겨드랑이 수술에 대한 두 군 간의 무병생존율에서 차이가 없었으며[4], 5 cm 이하 원발암의 경우에 대한 IBCSG 23-01의 결과에서도 sentinel lymph node biopsy군과 axillary node dissection군의 무병생존율 및 전체생존율은 유의미한 차이를 보이지 않았다[5]. 감시림프절에 micrometastasis의 림프절 전이가 있더라도 추가적인 axillary lymph node dissection은 임상적인 이득이 없음을 알게 되었다.

한편, 2 mm 보다 큰 macrometastasis가 있는 경우에 대해서도 임상시험이 이루어졌는데, 2011년 발표된 ACOSOG Z0011 trial에서는 원발암이 5 cm 이하이면서 수술 전 임상적으로 림프절 전이가 없고, 유방보존술을 시행하며 수술 전 전신 치료를 하지 않은 경우에 있어서는 감시림프절에서 1-2개의 전이 림프절이 있더라도 axillary node dissection을 시행한 군과의 비교 시 무병생존율과 전체생존율에서 유의미한 차이가 없었다[6]. 이러한 임상시험들에 있어서 임상적 조건들이나 수술 후 방사선치료 등을 모두 고려한 여러 논의들이 있었지만, 유방암에서의 겨드랑이 림프절에 대한 수술법에서 sentinel lymph node biopsy가 표준 술식으로서 우선 적용해야 하는 경우들이 점차 확대되었다(Table 1).

이에 더해 진단 시 이미 겨드랑이 림프절 전이가 있는 경우에도 sentinel lymph node biopsy를 우선 적용하려는 연구들이 있었다. 수술 전에 항암제 혹은 표적치료제 등으로 먼저 치료하고, 원발암의 약제 반응이 좋은 경우 원발암의 크기가 줄어들어 유방 수술의 범위를 줄일 수 있는 방법으로서 수술 전 전신치료법이 확대되어 왔는데, 이때 진단 시 겨드랑이 림프절 전이가 있더라도 약제 반응이 좋은 경우에는 이후 수술 결

Table 1. Landmarks clinical trials in the axillary surgery

Clinical trial	Tumor	Median follow-up	Result
NSABP B32	cN0	95.6 month	No difference in DFS and OS
AATRM 048/13/2000	T<3.5 cm cN0	62 months	No difference in DFS
IBCSG 23-01	T1 or 2 cN0	60 months	No difference in DFS and OS
ACOSOG Z0011	T1 or 2 cN0	6.3 year	No difference in DFS and OS

T: size of invasive cancer; cN0: clinically negative node; DFS: disease free survival; OS: overall survival.

과상 림프절 전이가 없는 경우들이 많았다. 따라서 이러한 경우에 sentinel lymph node biopsy를 우선 적용하고자 하는 연구들이 시행되게 되었다. 하지만 항암제와 같은 약제에 의해 겨드랑이 림프절로의 림프순환에 변화가 생길 수 있는 우려로 sentinel lymph node에 대한 확인과 그 결과가 정확하게 겨드랑이 림프절의 상태를 반영할 수 있을지에 대한 의문이 제기되었다. 즉, identification rate와 sentinel lymph node biopsy의 결과에 대한 false negative rate가 임상적으로 받아들일 수 있는 정도인가에 대한 의문들이었다. 하지만 여러 연구들 중 NSABP B27에서는 84.8%의 identification rate와 10.7%의 false negative rate를 보고하여 그 가능성을 보여주었고[7], 756명을 대상으로 한 ALLIANCE Z1071는 12.6%의 false negative rate를 보여주었는데, 특히 sentinel lymph node를 확인하기 위한 방법으로 dye와 radio-isotope를 모두 사용한 dual method의 경우 10.8%, 3개 이상의 림프절을 검사한 경우에는 9.1%로 감소하게 됨을 보여주었다. 따라서 진단 시 림프절 전이가 있었지만, 수술 전 전신치료 이후 임상적으로 림프절 전이가 없는 것으로 변화된 경우에는 dual method로 3개 이상의 림프절을 검사하는 sentinel lymph node biopsy를 우선 시행하고, 림프절 전이가 없는 경우에 axillary node dissection을 피할 수 있다는 근거를 제시하였다[8]. 위와 같은 경우에 표준 술식으로서 완전하게 인정받지는 않으나 이와 같은 연구들을 근거하여 많은 경우들에서 sentinel lymph node biopsy를 시행하고 있는 상황이다[9].

그리고 진단 시 림프절 전이가 있는 경우 수술 전 전신치료를 하게 될 때, 이후 림프절 전이가 의심되지 않게 되었을 때, sentinel lymph node biopsy를 우선 시행하고 결과에서 림프절 전이가 없는 경우에 axillary lymph node dissection을 생략하고, 이에 더해 axillary lymph node에 대한 추가적인 방사선치료도 생략할 수 있는지에 대한 임상시험이 진행되고 있다(NSABP B51, NCT01872975). 또한 림프절 전이가 있는 경우에 당연히 axillary node dissection을 추가로 시행해야 되지만, axillary node dissection을 시행하지 않고 axillary lymph node에 대한 방사선치료를 하는 경우를 axillary node dissection한 경우와 비교하는 임상시험도 현재 진행 중에 있다(ALLIANCE A011202, NCT01901094).

한편, 유방암 환자에서 겨드랑이 림프절에 대한 수술적 치

료를 하지 않는 것에 대한 연구들도 진행되고 있다. 5 cm 이하 크기의 원발암인 경우 임상적으로 림프절 전이가 없다면 sentinel lymph node biopsy도 생략하고 추적 관찰하는 군과 sentinel lymph node biopsy 시행군과의 종양학적 결과를 보는 연구도 진행 중이며(SOUND trial, NCT02167490), 특정 유형의 유방암에서 수술 전 전신치료 후 영상의학적으로 원발암과 림프절 등의 병변이 완전관해된 경우, 조직검사만 시행하고 그 결과에서 잔존암이 없다면 원발 부위나 겨드랑이 부위에 대한 수술적 치료를 생략하고 방사선치료를 시행한 후 추적 관찰하는 연구도 진행 중이다(NCT02945579).

이와 같이 유방암에서의 겨드랑이 림프절에 대한 수술적 치료는 상지 림프부종 등 상지에서 유발되는 여러 수술 후 합병증을 줄이기 위해 특정 환자군에서는 sentinel lymph node biopsy와 같이 수술의 범위를 줄이거나 수술적 치료 자체를 생략하는 방향으로 변화하고 있다. 그러므로, 각각의 수술법이나 생략을 실제 적용하기 위해서는 환자 개개인의 임상적 상태를 정확하게 파악하고 각 연구들의 조건과 결과들에 근거하여 판단하는 외과적 고려가 매우 중요하다고 할 것이다.

2. Localization of Axillary Lymph Nodes

앞서 살펴보았듯이 수술 전 전신치료를 시행하게 되는 경우에는 진단 시 림프절 전이가 있는 경우에도 그 반응이 좋으면 sentinel lymph node biopsy를 우선 시행할 수 있다. 그런데 이 경우 현재까지 false negative rate는 약 10% 정도를 예상하게 되는데, 이를 좀 더 낮출 수 있도록 하려는 노력들이 많아지고 있다. 수술 전 전신치료 이후에 진단 시 전이가 되어 있는 겨드랑이 림프절을 잘 찾아 확인할 수 있으면, 전신치료에 대한 겨드랑이 림프절의 반응도 정확하게 알 수 있으며, 전신치료 이후 수술 당시에 겨드랑이 림프절 병변의 범위나 상태를 좀 더 정확하게 파악하여 그에 따라 axillary node dissection이나 이후 axillary radiation 등의 치료를 적절하게 결정할 수 있을 것이다. 또한 제거하고자 하는 림프절을 정확하게 표시할 수 있으면, 수술 시 주변 조직들의 손상을 최소화하여 이에 따른 수술 후 합병증을 줄일 수 있다.

이를 위해 대상 겨드랑이 림프절에 대한 localization 방법들이 다양하게 시도되고 있다. 가장 보편적으로 이용될 수 있는

Table 2. Localization techniques for axillary lymph node [16]

Technology	Cost	Timing of localization device placement	Safety	Logistic consideration
Marker Clip	Low	At time of biopsy	Minimal risk	Small size limits visibility Clip migration
Carbon Suspension	Low	At time of biopsy	Minimal risk	Potentially difficult visualization
Wire	Low	Immediately prior to surgery	Potential damage to adjacent structures	Coupled radiology/surgeon workflow Wire migration
Radioactive Seed	Seed: Low Probe: High	5-7 days prior to surgery	Radiation safety concerns	Significant regulatory oversight and monitoring
Magnetic Seed	Magseed: Medium Sentimag probe: High	No restriction on duration	Minimal risk	Require nonferrous surgical tools Larger artifact on MRI Limited depth to 3-4 cm
Radar/Infrared	Reflector Clip: Medium Console and probe: High	No restriction on duration	Minimal risk	Contains nickel Structures may impede signal Limited depth to 4-5 cm
RFID	RFID Tag: Low Probe: High	Up to 30 days prior to surgery	Minimal risk	Lack of trials demonstrating accuracy

RFID: radiofrequency identification.

것은 clip을 이용하여 진단 시 표시를 해 두고 이후 수술 시 이를 수술장 내에서 초음파로 찾아서 제거하거나[10], 수술 직전 이에 대해 wire localization [11] 혹은 Charcoal [12]과 같은 carbon suspension으로 localization한 후 수술 시 제거할 수 있도록 하는 것이다. 하지만 최근에는 단순 metal clip이 아니라, radioactive source를 이용한 seed [13]나 자기장을 이용한 magnetic seed (NCT03038152), radar와 infrared light를 이용한 seed [14] 및 Radiofrequency identification [15]을 이용한 localization 방법 등이 시도되고 있다(Table 2). 수술 전 초음파 유도 하에 localization 과정이 필요하고 각 기전에 따라 seed를 찾을 수 있게 하는 probe들을 이용하게 된다. 전체 수술준비 과정에서 번거롭지 않으면서, 방사선동위원소를 이용하지 않는 방법으로 좀 더 안정성을 추구하고, 수술장에서는 probe를 이용하여 쉽게 대상 림프절을 찾을 수 있도록 하는 방향으로 기술들이 개발되고 있다. 하지만 그에 따른 비용적인 문제와 각 방법마다 가지고 있는 기술적인 제한 및 겨드랑이 림프절에 대한 직접적인 연구에서 그 대상 수가 적거나 현재 진행 중이어서 그 결과를 기다리고 있는 상황이라는 한계

들이 있다. 하지만 앞으로 위와 같은 방법들을 이용하여 좀 더 정확하게 특정 림프절만을 수술적으로 제거하는 수술법들이 많이 사용될 것으로 예상된다.

결론

유방암의 임상적 상태 및 연구 결과들의 근거를 잘 이해한다면, axillary lymph node dissection을 시행하지 않고, 유방암의 상태에 맞는 적절한 수술법을 적용하여 치료결과에 대한 종양학적인 안정성을 지키면서도 림프부종 같은 수술 후 합병증의 발생을 최소화할 수 있게 되었다. 그리고 림프순환에 장애를 예방하기 위해, 불필요한 림프 조직 제거를 최소화하고 대상 림프절을 잘 찾아서 선택적으로 제거하고자 하는 노력들도 함께 진행되고 있다.

REFERENCES

- Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema

- in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001;92:1368-1377.
2. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2: 335-339; discussion 40.
3. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927-933.
4. Sola M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 2013;20: 120-127.
5. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14: 297-305.
6. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:918-926.
7. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005;23:2694-2702.
8. Boughie JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310:1455-1461.
9. Lee SB, Yu JH, Park H, Kim HJ, Park SH, Chae BJ, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer with axillary node metastasis: A survey of clinical practice. *Asian J Surg* 2019;42:314-319.
10. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O, et al. Intraoperative ultrasound-guided excision of axillary clip in patients with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant therapy (ILINA Trial) : A new tool to guide the excision of the clipped node after neoadjuvant treatment. *Ann Surg Oncol* 2018;25:784-791.
11. Plecha D, Bai S, Patterson H, Thompson C, Shenk R. Improving the accuracy of axillary lymph node surgery in breast cancer with ultrasound-guided wire localization of biopsy proven metastatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2015;22:4241-4246.
12. Park S, Koo JS, Kim GM, Sohn J, Kim SI, Cho YU, et al. Feasibility of charcoal tattooing of cytology-proven metastatic axillary lymph node at diagnosis and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer Res Treat* 2018;50:801-812.
13. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg* 2015;261:378-382.
14. Taback B, Jadeja P, Ha R. Enhanced axillary evaluation using reflector-guided sentinel lymph node biopsy: A prospective feasibility study and comparison with conventional lymphatic mapping techniques. *Clin Breast Cancer* 2018;18: e869-e874.
15. Dauphine C, Reicher JJ, Reicher MA, Gondusky C, Khalkhali I, Kim M. A prospective clinical study to evaluate the safety and performance of wireless localization of nonpalpable breast lesions using radiofrequency identification technology. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:W720-723.
16. Woods RW, Camp MS, Durr NJ, Harvey SC. A review of options for localization of axillary lymph nodes in the treatment of invasive breast cancer. *Acad Radiol* 2019;26:805-819.