REVIEW ARTICLE

ISSN 2508-190X

CLL 8(2):45-49, 2023

www.kslymph.or.kr

조기유방암에서 겨드랑이 림프절 수술의 최근 변화

울산대학교 의과대학 외과학교실

유태경

Updates of Current Evidences in Breast Cancer Axillary Surgery

Tae-Kyung Yoo, MD

Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Over the past decade, axillary surgery in early breast cancer has changed significantly. There has been a paradigm shift of acknowledging the role of axillary surgery as a staging process rather than a therapeutic intervention. Axillary lymph node dissection can be avoided in selected patients with limited metastatic lymph node involvement. Sentinel lymph node biopsy can be performed in patients who have excellent axillary response after neoadjuvant chemotherapy. Omission of axillary surgery could be considered whenever axillary lymph node status would not affect adjuvant treatment plan. Efforts toward de-escalation of axillary surgery continue. Ongoing studies are investigating the role of adjuvant regional radiotherapy in women with positive nodes after neoadjuvant chemotherapy and exploring the oncologic safety of omitting axillary surgery in excellent responders. This reviews the recent advances and new approaches to local therapy of the axilla in breast cancer.

Key Words: Breast Cancer · Axillary Surgery · De-escalation

서 론

최근 20년 사이에는 조기 유방암에서의 겨드랑이 림프절 수술은 그 범위가 점차 줄어드는 방향으로 변하고 있어, 치료 목적보다도 병기 설정, 예후 평가로서의 역할이 더욱 강조되고 있다. 겨드랑이 림프절 수술 범위의 감소는 여러 가지 요인에 의한 것으로, 대표적으로 유방암의 조기 진단, 치료 약제 및 방사선치료의 발전, 유방암 아형 등의 다양한 예후 인자 발견 등이 있겠다. 본 종설은 최근의 겨드랑이 림프절 수술의 변화에 대해서 다루고, 현재 진행 중인 임상시험들에 대한 소개를 하고자 한다.

▸ Received: October 19, 2023, ▸ Accepted: November 9, 2023

Address for correspondence: **Tae-Kyung Yoo,** MD
Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Republic of Korea
Tel: +82-2-3010-1744, Fax: +82-2-474-9027
E-mail: robbie1025@gmail.com

본 론

1. ALND omission

조기 유방암에서의 겨드랑이 림프절 수술 관련된 최근의 가장 큰 변화는 겨드랑이 림프절 전이가 있는 경우이더라도 반드시 겨드랑이 림프절 곽청술(axillary lymph node dissection, ALND)을 시행하지는 않는다는 것이다. 이는 ACOSOG Z0011과 AMAROS 임상시험을 통해 확인되어 현재 임상에서 많이 적용되고 있는 변화이다. ACOSOG Z0011 임상시험은 임상적으로 겨드랑이 림프절 전이 소견이 없는 T1, T2 유방암 환자들 중 부분절제술 및 방사선치료를 계획하고 있는 환자들을 대상으로, 1-2개의 감시 림프절(sentinel lymph node, SLN)

전이가 확인된 경우에, ALND을 시행하는 것과 생략하는 것을 무작위 배정한 임상시험이다[1,2]. 일차 목표는 전체 생존율의 비열등성을 증명하고자 하였으며, 1,900명의 환자 등록을 목표로 1999년도에 시작하였으나, 등록 환자들의 매우 낮은 사망률로 2004년도에 조기 중단되어, 최종 891명이 연구에 참여하였다. 10년 전체 생존율은 ALND군 83.6%, ALND 생략군은 86.3%로 ALND 생략이 비열등함을 보여주었다.

유럽에서 진행된 AMAROS 임상시험은 ACOSOG Z0011 임상시험과 유사하게 cT1-2, cN0이며 SLN 1-2개에서 전이가 확인이 된 환자들을 등록하였으나, 유방부분절제술 외에 유방전절제술 받은 환자도 대상이 되었으며, ALND를 시행 받는 군과 겨드랑이 방사선치료(Axillary radiotherapy, Axillary RT)를 받는 군으로 무작위 배정하였다[3,4]. Axillary RT군의 경우, 방사선치료의 범위가 상당히 넓어 겨드랑이 림프절 Level I – III와 supraclavicular fossa의 medial 부분을 포함하도록 하였다. 1차 결과 지표는 겨드랑이 림프절 재발률이었고, ALND 대신 Axillary RT를 시행하더라도 10년 겨드랑이 림프절 재발률의 차이가 없음을 보여주었다(ALND군 0.9% vs. Axillary RT군 1.6%).

ACOSOG Z0011과 AMAROS 임상시험 모두 감시림프절 전이 소견이 있더라도 추가적인 겨드랑이 림프절 수술 없이도 낮은 재발률을 유지할 수 있음을 보여주었으며, 이와 더불어 ALND 생략군에서의 림프부종 발생률도 낮음을 보여주었다(ACOSOG Z0011 1년째 6% vs. 11%, AMAROS 5년 동안 16% vs 21.2%). 또한, 두 임상시험 모두에서 ALND군의 경우 감시림프절 외의 추가적인 림프절 전이가 확인이 되어(ACOSOG Z0011 27.3%, AMAROS 41%), 전이가 있는 겨드랑이 림프절을 모두 수술적으로 제거하지 않아도 겨드랑이 림프절 재발률을 증가시키지 않음을 보여주었다. 현재 미국 NCCN, ASCO, 유럽 ESMO 가이드라인에서는 cT1-2, cN0의 부분절제술을 시행하는 경우 감시림프절 전이가 1-2개만 확인된 경우에는 ALND 생략이 표준 치료로 기술되어 있다[5-7]. 그리고 두 연구의 보고 이후 해외 및 국내 모두에서 ALND의 비율이 감소하는 경향이 여러 연구에서 보고가 되었다[8,9].

전절제술을 한 경우, cN0이나 수술 시 감시림프절 전이가 있는 경우에는 아직 겨드랑이 림프절 치료를 완전히 생략할 수 있는 경우는 한정적이다. IBCSG 23-01 임상시험은 cT1-2, cN0 유방암 환자에서 SLN의 미세전이가 있는 경우에 ALND 생략을 하더라도 재발률에 차이가 없음을 보여주었으나, 해당 연구에서 유방전절제술 환자는 86명으로 전체 환자의 9.2%에 불과하였다[10,11]. 방사선치료를 계획하고 있는 경우이라면, AMAROS 임상시험의 결과를 인용하여 ALND를 Axillary RT로 대체할 수 있으나, 이 연구 역시 전절제술 받은 환자가 248명으로 전체 환자군의 17.5%에 불과하다. 지난 9년 동안의 겨드랑이 림프절 수술 경향을 보고한 미국 데이터는 전절제술 후 1-2개의 감시림프절 전이가 확인이 된 경우에는 겨드랑이 림프절에 대한 치료가 굉장히 다양해졌으며, ALND는 줄어들고 방사선치료는 늘어나는 경향을 보여주고 있다[12].

2. SLNB after neoadjuvant chemotherapy

선행항암요법 후의 겨드랑이 림프절 수술은 ALND가 표준이었으나, 유방암 치료제의 발달과 함께 선행항암요법에 대한 반응도가 좋아지고 완전 관해율이 높아지면서, 선행항암요법 후에도 감시 림프절 절제 생검술(Sentinel lymph node biopsy, SLNB) 수술의 종양학적 안전성에 대한 연구가 많이 진행되었다. SLNB와 ALND를 시행한 경우의 생존율을 비교 분석한 전향적 임상시험은 없었으나, SLNB의 위음성율 및 위음성율을 줄이는 인자에 대한 여러 연구들이 있었다[13-16]. 임상적으로 겨드랑이 림프절 전이가 확인된 환자(cN+)에서 선행항암요법 후 임상적으로 림프절 전이 음성(ycN0) 소견으로 바뀐 경우, SLNB 수술의 위음성율은 4가지 연구에서 모두 10%를 넘었다. 하지만, 두 가지의 방법으로 SLN을 탐지할 경우 위음성율은 5.2-10.8%로 줄어들었으며, 감시림프절을 3개 이상 절제하는 경우에도 10% 미만으로 감소하였다. 이외에도 전이가 확인이 된 림프절에 미리 마커를 삽입한 후, 선행항암요법 후 겨드랑이림프절 수술시에 SLNB와 함께 마커가 있는 겨드랑이 림프절을 같이 절제한 경우에는 위음성율이 2-4%로 줄어든다고 보고하고 있어, 이와 같은 수술 방법을 targeted axillary dissection라 칭하고 있다[17,18].

3. SLNB omission

ACOSOG Z0011 임상시험의 결과는 겨드랑이 림프절 전이 여부를 확인하기 위한 수술적 치료가 반드시 필요한지, 그

리고 영상으로 해당 수술을 대체할 수 없는지에 대한 의문을 가지게 했다. 이에 대한 답변을 얻기 위해 SLNB 생략하는 것의 종양학적 안전성에 대한 임상시험들이 시작되었다. 이 중 가장 먼저 환자 등록을 시작한 SOUND 임상시험이 5년 추적관찰 결과를 최근에 보고하였다[19]. 유방암의 크기가 2 cm 이하이고, 수술 전 겨드랑이 초음파에서 림프절 전이 소견이 의심되지 않는 환자를 등록하여, SLNB군과 SLNB 생략군에 무작위 배정하였다. 그 결과 5년 전신전이-무병생존율은 SLNB군 97.7%, SLNB 생략군 98.0%로 SLNB 생략군의 비열등성을 증명하였다. 아직 추적관찰 기간이 5년 정도로 짧아, 장기간의 추적관찰시에도 동일한 결과가 나올지를 기다려야 하며, 유사한 전향적 임상시험인 INSEMA, BOOG 2013-08 그리고 NAUTILUS 임상시험의 결과도 고대하고 있다[20-22]. SLNB 생략 후 재발률에 차이가 없더라도 겨드랑이림프절 전이 여부가 보조적 치료의 선택에 영향을 미치지 않는 경우에만 SLNB 생략이 가능하겠다. 현재로서는 폐경 후의 호르몬수용체-양성, HER2-음성 조기 유방암 환자에서만 해당될 가능성이 높다.

4. On-going clinical trials

겨드랑이 림프절 부위의 치료 범위와 방법에 대한 여러 임상시험들이 진행 중에 있다. TAXIS 임상시험은 tailored axillary surgery (TAS)이라는 새로운 개념을 도입하여 겨드랑이 림프절 곽청술의 범위를 줄이고자 하는 노력을 보여주고 있다[23]. TAS는 감시림프절과 함께 수술시 만져지고 전이가 의심되는 림프절만 같이 떼는 것이며, 이와 더불어 수술 전에 전이가 확인이 되었거나 영상학적으로 의심되는 림프절이 있었던 경우 이를 localization하여 추가적으로 절제하는 수술 방법이다[24]. TAXIS 임상시험은 겨드랑이 림프절 전이가 있는 환자(pN+, ypN+)를 등록하여 TAS 및 ALND 그리고 방사선치료와 TAS 및 겨드랑이 부위 방사선치료를 비교하는 임상시험으로, ALND에 비해 TAS가 비열등함을 보이고자 하고 있다. SENOMAC, POSNOC 임상시험도 1-2개의 감시림프절 전이가 확인이 된 환자를 등록하여 겨드랑이 림프절 부위의 치료 방법에 대해 알아보고자 하는 임상시험들이다. SENOMAC 임상시험은 대상 환자들을 ALND군과 ALND생략군으로 무작위 배정하고 있으며, 전절제술을 받은 경우, 유방암이 큰 경우, 선행항암요법을 받은 경우 등을 모두 포함하고 있다는 특징을 가지고 있다[25]. POSNOC 임상시험은 보조적 치료만 하는 경우와 보조적 치료에 더해 ALND 또는 axillary RT의 겨드랑이림프절의 추가적인 치료를 하는 경우로 대상자들을 무작위 배정하고 있다[26]. 선행항암요법에 대한 반응도가 뛰어난 경우에 SLNB를 생략하는 것에 대한 종양학적 안전성을 알아보고자 하는 EUBREAST-01, ASICS, ASLAN 임상시험도 있다[27]. 이외에도 다양한 임상시험들은 진행 중이거나 계획되고 있으며, 이들 임상시험들의 공통점은 겨드랑이 림프절의 치료를 최소화하는 방향으로 가고자 한다는 것에 있다.

결 론

겨드랑이 림프절의 수술 범위는 끊임없이 변하고 있으며, 앞으로도 여러 임상시험 결과들의 보고와 함께 변화가 지속될 거라 기대하고 있다. 이는 무엇보다도 겨드랑이 림프절 수술로 인해 환자들이 겪는 불편감을 최소화하기 위한 노력이며, 여러 임상 상황에 따라 겨드랑이 림프절의 수술 범위를 적절하게 적용하는 개인 맞춤형 치료가 필요하겠다.

REFERENCES

1. 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.
2. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. Jama 2011; 305:569-575.
3. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauvé N, Straver ME, van de Velde CJH et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. J Clin Oncol 2023;41:2159-2165.
4. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol 2014;15:1303-1310.

5. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017;35:561-564.
6. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2019;30:1194-1220.
7. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 4.2023). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
8. Cha C, Kim EY, Kim SY, Ryu JM, Park MH, Lee S et al. Impact of the ACOSOG Z0011 trial on surgical practice in Asian patients: trends in axillary surgery for breast cancer from a Korean Breast Cancer Registry analysis. World J Surg Oncol 2022;20:198.
9. Poodt IGM, Spronk PER, Vugts G, van Dalen T, Peeters M, Rots ML et al. Trends on Axillary Surgery in Nondistant Metastatic Breast Cancer Patients Treated Between 2011 and 2015: A Dutch Population-based Study in the ACOSOG-Z0011 and AMAROS Era. Ann Surg 2018;268:1084-1090.
10. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:1385-1393.
11. 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.
12. Weiss A, Lin H, Babiera GV, Bedrosian I, Shaitelman SF, Shen Y et al. Evolution in practice patterns of axillary management following mastectomy in patients with 1-2 positive sentinel nodes. Breast Cancer Res Treat 2019;176:435-444.
13. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. J Clin Oncol 2015;33:258-264.
14. Boughey 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.
15. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. Breast Cancer Res Treat 2019;173:343-352.
16. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol 2013;14:609-618.
17. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. J Clin Oncol 2016;34:1072-1078.
18. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D et al. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast Cancer Patients. Ann Surg 2022;276:e553-e562.
19. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2023.
20. Jung JG, Ahn SH, Lee S, Kim EK, Ryu JM, Park S et al. No axillary surgical treatment for lymph node-negative patients after ultra-sonography [NAUTILUS]: protocol of a prospective randomized clinical trial. BMC Cancer 2022; 22:189.
21. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Polata S, Müller T, Kühn T et al. Patient-reported outcomes for the Intergroup Sentinel Mamma study (INSEMA): A randomised trial with persistent impact of axillary surgery on arm and breast symptoms in patients with early breast cancer. EClinical Medicine 2023;55:101756.
22. van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, van der Hage JA, Strobbe LJA, Boersma LJ et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). BMC Cancer 2017;17:459.
23. Henke G, Knauer M, Ribi K, Hayoz S, Gérard MA, Ruhstaller T et al. Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): study protocol for a multicenter, randomized phase-III trial. Trials 2018;19:667.
24. Heidinger M, Knauer M, Tausch C, Weber WP. Tailored axillary surgery - A novel concept for clinically node positive breast cancer. Breast 2023;69:281-289.
25. de Boniface J, Frisell J, Andersson Y, Bergkvist L, Ahlgren J, Rydén L et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion

axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. BMC Cancer 2017;17:379.
26. Goyal A, Mann GB, Fallowfield L, Duley L, Reed M, Dodwell D et al. POSNOC-POsitive Sentinel NOde: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus Clearance or axillary radiotherapy: a randomised controlled trial of axillary treatment in women with early-stage breast cancer who have metastases in one or two sentinel nodes. BMJ Open 2021; 11:e054365.
27. Reimer T, Glass A, Botteri E, Loibl S, O DG. Avoiding Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Systemic Therapy in Breast Cancer: Rationale for the Prospective, Multicentric EUBREAST-01 Trial. Cancers (Basel) 2020;12.