REVIEW ARTICLE

ISSN 2508-190X

CLL 5(1):17-26, 2020

www.kslymph.or.kr

림프부종의 정신과적 관리

울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신건강의학과

정 석 훈

Psychiatric Management of Lymphedema

Seockhoon Chung, MD

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

Lymphedema is a serious condition which can affect patients' quality of life. Physical conditions such as limb swelling, inflammation, or odors from the skin defect, affects mental health status of cancer patients. Patients with lymphedema suffer from various psychiatric symptoms such as depression, anxiety, or insomnia, and these psychiatric symptoms can also reduce their quality of life. Unfortunately, proper diagnosis and management for psychiatric problems were not widely applied to patients with lymphedema. Major depressive disorder can reduce the compliance of cancer patients to regular treatment, and resultantly may reduce the survival rate. Anxiety disorder can disturb patients' daily life. And also, sleep disturbance, may come from daytime fatigue symptoms related with cancer-related conditions, may decrease patients' quality of life. In this review, important psychiatric disease frequently observed among patients with lymphedema will be reviewed and discussed.

Key Words: Cancer · Depression · Insomnia · Lymphedema

서 론

림프부종은 림프계의 손상으로 흐름이 원활하지 않아 팔이나 다리 등이 붓는 증상을 말한다[1]. 크게 1차성과 2차성 림프부종으로 나뉘는데, 선천적 림프계 이상으로 발생하는 1차성 림프부종과 수술로 림프절을 제거하였거나 외상으로 인하여 림프절이 손상되었을 때, 특히 유방암이나 자궁암 등 암 환자에게 수술 및 방사선 치료 후 림프절이 손상되어 발생하는 2차성 림프부종이 있다[2]. 암과 관련된 경우, 암 조직이 림프절을 직접 압박하거나 전이가 발생한 경우, 수술적 치료로 림프절이 절제된 경우 등이 있는데, 암의 종류에 따라 그리고 병기에 따라 림프절을 절제하는 범위가 달라지게 되고, 이에 따라 임상양상도 달라지게 된다. 증상으로, 팔 다리가 당기는 느낌, 신발이 꽉 끼는 느낌, 힘이 약해진 것 같은 느낌이 있으며, 통증이 동반되고 피부가 붉어지면서 염증이 발생하기도 한다. 환자가 느끼는 심적 불편감과 삶의 질 수준은 림프부종이 발생한 원인이 무엇이었느냐에 따라 달라지고, 또한 림프부종의 증상이 어느 정도로 심했는지에 따라 달라지게 된다.

림프부종을 경험하는 환자는 우울감, 불안감, 불면증, 통증, 무기력감, 피로감 등의 증상을 호소할 수 있다. 그러나 이러한 정신과적 증상들이 림프부종 때문에 발생한 것인지를 일반 진료 현장에서 파악하는 것은 사실 그리 쉽지 않다. 림프부종이 발생한 상황, 즉 기저 질환이나 현재 받고 있는 치료에 따라 림프부종과 무관하게도 정신과적 증상을 호소할 수 있기 때문

▸ Received: May 23, 2020, ▸ Accepted: May 27, 2020

Address for correspondence: **Seockhoon Chung,** MD, PhD
Department of Psychiatry, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro, 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3411, Fax: +82-2-485-8381
E-mail: schung@amc.seoul.kr

Copyright © 2020 Korean Society of Lymphedema
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

이다. 일례로 유방암 환자가 림프부종을 경험하고 있는 상황에서 우울증을 호소할 때 그 우울감이 유방암을 진단받아서 발생한 것일 수도 있고, 수술이나 항암요법에 따른 스트레스로 인하여 발생한 것일 수도 있다. Tamoxifen과 같은 항호르몬 요법에 의해 폐경기 증상이 나타나 화끈거리고 식은땀이 나고 짜증이 늘면서 우울해진 것일 수도 있다. 또한 암을 가지고 생활을 하는 것, 직장 혹은 가족, 자녀에 대한 걱정 때문일 수도 있다. 림프부종과 관련해서는 통증이 있거나 운동에 제한이 발생했거나 피부 상처로 생기는 불편감이나 악취 때문일 수도 있다. 이런 이유로 림프부종으로 인한 정신과적 증상이나 질환의 유병률을 평가하는 것은 매우 어렵다. 실제로 림프부종에 따른 우울증, 불안증, 불면증에 대한 유병률 조사 연구가 아직까지 그리 많이 이뤄지지 않았다. 림프부종의 정신적 디스트레스(distress)에 대한 사회적, 과학적 관심이 적어서 그런 것도 있겠고, 정신과 의사 입장에서도 림프부종 환자를 진료실에서 경험하는 일은 정신종양학 전문가를 제외하고는 그리 흔하지 않은 일이다.

기저질환 문제를 차치하고서라도, 림프부종이 심한 경우 우울증, 불안증, 불면증 등의 증상들이 발생할 수 있으며, 이로 인해 삶의 질이 저하되는 것은 분명하다. 림프부종이 호전되는 것뿐 아니라, 기저에 원인으로 작용했던 문제들도 해결되어야 하겠지만, 당장 이러한 문제들이 해결되지 않는다면 동반된 정신과적 증상들만이라도 호전시키는 것이 환자의 삶의 질 개선을 위하여 필요한 일이라 하겠다. 본 종설에서는 림프부종 환자들이 흔하게 겪을 수 있는 정신과적 질환들에 대해 알아보고, 각 질환에 따른 적절한 치료법에 대해 논의해 보고자 한다.

본 론

1. 적응장애(Adjustment disorder)

적응장애는 최근 발생한 스트레스에 대한 정서적 반응을 주 증상으로 하는 정신질환이다[3]. 적응장애를 진단하는데 있어 반드시 특정 증상이 있어야 하는 것은 아니며, 최근 발생한 스트레스 사건에 대한 반응으로 다양한 정서 및 행동 상 문제가 나타날 수 있다. 우울한 기분, 불안, 품행장애 등이 동반될 수도 있으나, 이러한 증상들이 주요우울장애나 각종 불안장애의 진단기준을 만족할 정도는 아닌 경우에 적응장애로 진단하게 된다. 다만 DSM-5 진단기준[3] 상으로는 스트레스적 사건 이후 3개월 이내에 정서 및 행동 상의 변화가 발생할 때 적응장애로 진단하는 것으로 되어 있고, 스트레스 요인이 해결된 후 6개월 이내에 증상이 관해되어야 한다고 정의하였다. 암 환자의 경우에는 암 진단 후 3개월 이내에 우울하고 불안하거나 짜증이 많아지는 등의 증상이 주요우울장애나 불안장애 진단기준을 만족하지 않을 정도로 발생한다면 적응장애로 진단이 가능하다. 다만 암이라는 진단의 속성 상, 스트레스 요인이 없어지지 않는 경우가 많으므로 비교적 약한 수준의 우울 불안 등의 증상이 오랜 기간 지속되는 경우가 잦다.

적응장애에 대해 약물적 처치를 반드시 해야 하는가에 대해서는 의견이 분분하다. 약물적 치료를 시행하는 것보다는 적응장애의 원인이 되었던 스트레스가 해결되는 것이 훨씬 효과적이기 때문이다. 따라서 일반적인 경우에는 스트레스의 원인이 되었던 문제를 해결하기 위한 정신치료나 상담치료를 실시하거나, 스트레스에 대처하는 능력을 함양하는 인지행동치료를 비롯한 비약물적 요법이 우선된다. 림프부종의 경우 상처관리나 재활치료를 통하여 증상이 호전될 상황[4]이라면 정신과적으로 약물치료를 시행할 필요는 없겠으나, 림프부종이 심하여 쉽게 낫지 않고 통증이나 피부괴사 등의 문제가 동반되어 당장 호전을 기대할 수 없는 상황이라면 항우울제나 항불안제 등 약물을 사용해 볼 수도 있다. 적응장애의 증상은 적절한 치료가 이뤄지면 비교적 쉽게 호전되는 편이기 때문에 예후는 좋은 편이다. 다만 림프부종으로 인한 임상 양상과 증상의 수준이 어떠한가에 따라 치료에 잘 반응하지 않고 증상이 오래 지속될 가능성이 있다.

2. 주요우울장애(Major depressive disorder)

한때 암 환자의 우울증은 다소 당연한 것으로 여겨지던 시기가 있었다. 그러나 주요우울장애에 대한 적절한 치료가 암 치료 순응도를 높여 생존율을 증가[5]시킨다는 연구결과들이 나오면서 우울증을 적극적으로 치료해야 한다는 인식이 많이 퍼졌다. 우울증은 의욕이 저하되며 무기력하고 삶에 흥미가 저하되는 등의 증상과 함께 집중력 저하와 식욕저하, 자살 생각이 동반되는 정신장애이다[6]. 흔히 기분이 우울한 경우만 우울증이라고 생각하기 쉽지만, 기분이 우울한 것에만 국한된

것이 아니라 의욕이나 흥미가 떨어지고, 식욕이 저하되거나 혹은 증가하고, 잠을 이루기 어렵거나 혹은 너무 많이 자고, 생각이 잘 나지 않고 주의 집중력이 떨어지며, 죽고 싶은 생각에 충동적으로 사로잡히는 등의 증상이 같이 동반될 수 있다(Table 1). 림프부종에서의 우울증 유병률 조사에 있어서 아직까지 대표적인 연구를 찾기는 쉽지 않으나, 국내 심평원 표본집단 자료 상 10대 다빈도 암 환자 중 주요우울장애로 진단된 환자의 비율은 5.6-11.0%로 보고되었다[7]. 우울증 환자를 치료할 때 특히 주의해야 할 점은 자살 문제이다[8]. 남성, 정신질환의 가족력, 자살시도의 과거력, 심한 우울증 증상, 불안장애나 음주 문제 등이 동반되었을 경우에 특히 자살 위험도가 높은 것으로 보고되었다[9]. 따라서 림프부종을 겪는 환자가 우울증세를 보일 경우에는 정신과적인 평가를 통하여 자살 위험도를 평가하고 적절한 치료를 받도록 하는 것이 매우 중요하다.

또한, 주요우울장애는 불면증을 유발하는 주 원인이기도 하다. 특히 암 환자의 경우 진단 및 치료 과정에서 불면증을 매우 흔하게 호소하는데[10,11], 우울증이 있는 경우 잠드는데 시간이 많이 걸리고, 중간에 자주 깨고, 꿈이 많아지는 것을 호소한다[12]. 즉, 임상에서 림프부종 환자가 불면증으로 내원한 경우 기저에 깔려 있을 수 있는 우울증에 대한 평가를 반드시 시행해야 한다는 의미가 된다. 자칫 이를 간과할 경우에는 우울증에 대한 치료 없이 수면제만 사용하는 것이 되기 때문에 수면제에 대한 반응이 좋지 않을 수 있다. 그러면서 수면제 용량이 점차로 증가하게 되고 섬망 혹은 낙상, 수면관련식이장애 등의 부작용 및 사고가 발생할 위험이 있다[13,14].

우울증에 대한 치료는 일반적으로 외래에서 이루어진다. 증상이 심하지 않고 자살 위험이 높지 않다면 약물치료를 꾸준히 시행할 경우 증상 호전을 기대할 수 있다. 그러나 자살생각이 심한 경우에는 입원치료를 시행하는 것이 만약에 있을 자살 시도의 위험을 예방하는데 도움이 될 수 있다. 일반적으로 자해 및 타해 위험성 유무를 안정병동 입원 기준으로 삼는데, 자살 생각을 표현하는 심한 증상의 우울증 환자에게 입원치료를 포함한 적절한 정신과적 처치가 이뤄지지 않게 되면 실제 사망사고로 발전하기도 한다.

우울증이 발생하면 집 밖으로 나가기가 싫고 하루 종일 집안에서 아무것도 하지 않고 누워만 있고 싶어진다. 부정적으로 생각하고, 완고해지고 흑백논리에 휩싸인다. 매사에 쉽게 포기하고 중요한 결정을 섣불리 내리게 된다. 따라서 우울증 호전을 위해서는 긍정적인 생각을 갖고 흑백논리에 빠지지 않게 주의해야 한다. 또한 중요한 결정은 지금 당장 내리기 보다는 우울증 호전 이후로 미루는 것이 좋다. 기본적으로 '우울증이 좋아져야 활동을 하지'가 아니라 '우울증이 좋아지려면 활동을 한다'라는 생각의 전환이 필요하다.

암 환자에게서, 그리고 림프부종을 경험하고 있는 환자에게서 우울증을 치료하는 것은 암 치료에 대한 순응도를 증가시킨다는 면에서도 중요하다. 항우울제를 선택할 때에는 약물의 효능, 부작용, 우울증 이외의 다른 부가적 증상들을 호전시키는 정도, 현재 시행 중인 항암제와의 상호작용 등을 고려하

Table 1. The diagnostic criteria for major depressive disorder (DSM-V)

A. 다음 증상 중 5가지 이상이 최소 2주일 간 거의 매일 지속되어야 하며 과거 기능의 변화를 반영해야 한다. 최소한 한 가지 증상은 (1) 우울한 기분, 또는 (2) 흥미나 쾌락의 상실이어야 한다.
   1) 하루의 대부분 동안 우울한 기분(소아 및 청소년에서는 과민성 irritability)
   2) 거의 모든 활동에서 흥미나 쾌감의 현저한 저하
   3) 현저한 체중 감소 또는 증가, 또는 식욕의 감소 또는 증가
   4) 불면 또는 수면과다
   5) 정신운동성 초조 또는 지체
   6) 피로 또는 에너지 상실
   7) 무가치감 또는 과도하거나 부적절한 죄책감
   8) 사고능력 또는 집중력의 저하 또는 우유부단
   9) 반복적인 죽음에 대한 관념, 자살 사고 또는 자살기도 또는 자살기도에 관한 구체적 계획
B. 증상이 사회적, 직업적 또는 다른 중요한 기능 영역에서 임상적으로 심각한 고통이나 장해를 일으킨다.
C. 증상이 물질이나 다른 신체질환에 의한 것이 아님.
D. 분열정동장애, 조현병, 망상장애 등의 다른 정신병적 질환으로 설명이 되지 않는다.
E. 조증 증상이나 경조증 증상이 없어야 한다.

여 선택한다. 항우울제마다 치료 효과에 있어 차이가 날 수 있는데, 부작용 면에서도 환자마다 다르게 반응할 수 있어 이 두 가지를 우선적으로 고려하게 된다. 효과가 좋은 항우울제라 하더라도 부작용이 심하다면 환자 입장에서는 약물에 대한 순응도가 저하되게 마련이며, 결국 꾸준한 치료로 연결되지 않을 수 있다. 가급적이면 소용량부터 시작하여 부작용을 줄이고, 또한 항우울제 사용 시 발생 가능한 부작용에 대해서 미리 설명해 두어 신뢰를 얻는 것이 중요하다. 또한 항우울제를 2-3주간 꾸준히 복용해야 증상이 호전되기 때문에, 이에 대한 설명도 중요하다. 우울증과 흔히 동반되는 불안장애, 식욕저하 혹은 식욕증가, 불면증 혹은 과다수면증, 신체적 증상들을 호전시키는데 각 항우울제마다 특성이 다르기 때문에 이 점 역시 고려해야 한다. 림프부종을 주로 호소하게 되는 암 환자군, 특히 유방암에서 항호르몬 요법으로 사용되는 tamoxifen은 cytochrome P-450 2D6의 대사과정을 거치는데, 많은 같은 과정을 거치는 항우울제와의 약물상호작용으로 tamoxifen의 효과가 저하될 가능성이 있다[15]. 다행히도 tamoxifen을 사용 중인 유방암 환자의 생존률이 항우울제 종류에 따라 다르지는 않았다는 보고가 있기는 하나[16], 환자가 시행 중인 치료적 기법에 영향을 미치지 않는 항우울제를 선택하는 것은 중요하다.

과거에는 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)가 항우울제로 흔히 사용되었으나, 최근에는 항우울 효과보다는 통증 및 수면 조절의 목적으로 사용되는 경향이 있다[17]. 삼환계 항우울제는 고용량으로 사용해야 항우울 효과가 나타나는데, 그러다 보니 변비, 졸음, 체중증가, 구갈 등의 부작용과 심장독성 문제가 발생할 수 있어 현재는 부작용 면에서 좀 더 안전한 다른 계열의 항우울제를 선택하고 있다. 세로토닌 선택적 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)는 현재 우선적으로 선택하게 되는 항우울제로, 삼환계 항우울제에 비해서 부작용 면에서 월등히 우월하다. 동일한 SSRI 계열의 약물들은 효과 면에서는 서로 비슷하나 부작용이나 부가적 증상을 호전시키는 효과 면에서는 조금씩 다른 특성을 가지고 있다. Fluoxetine의 경우 불면증을 유발할 수 있으므로 가급적 오전에 복용하는 것이 좋고, 식욕 저하가 발생할 수 있어 식욕 저하를 호소하는 암 환자의 경우에는 적절하지 않다. 그렇지만 반대로 체중 감량이 필요한 경우라면 적절히 선택해 볼 수 있다. Paroxetine은 항콜린성 부작용과 위장관계 부작용이 흔한 편이다. Escitalopram은 다른 약물에 비해 다른 약물들과의 상호작용이 상대적으로 덜하다는 장점이 있다. 대부분의 SSRI가 기존의 삼환계 항우울에 비해서는 부작용이 덜하기는 하나, 환자의 약물 순응도를 증가시키기 위해서는 처방 시 부작용에 대해 설명하고 저용량으로 시작하는 것이 좋다(Table 2).

세로토닌-노르에피네프린 재흡수 차단제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)도 최근 들어 널리 사용되고 있는데, 약효 측면에서는 SSRI에 비해 약간 더 우수한 것으로 평가는 되고 있으나, 부작용 측면을 고려할 필요가 있다. Venlafaxine, minlacipran, duloxetine 등이 있으며 우울증 증상을 동반한 신체 통증을 호소하는 경우 SSRI에 비해 좀 더 선호되는 편이다. 특히 duloxetine의 경우 당뇨병성 신경병증[18]과 골관절염[19]에 적응증이 있어 주요우울장애 이외의 환자들에게 사용할 수 있다는 장점이 있다. 오심, 구토 등 위장관계 부작용, 혈압상승, 성기능장애 등의 부작용이 관찰된다. 도파민 노르에피네프린 재흡수 차단제(dopamine noradrenaline reuptake inhibitor, DNRI)는 bupropion이 있으며, 도파민 농도를 증가시켜주는 효과가 있어 우울증의 증상 호전과 함께 금연 보조제[20]로서의 적응증도 가지고 있다. 다만 고용량 사용 시 경련 발생의 위험성이 있어 주의를 요한다. 노르아드레날린 및 특이 세로토닌 관련 항우울제(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA)인 mirtazapine도 우울증 치료에 널리 쓰이는 약물로, α-2 수

Table 2. The classification of antidepressants

A. Tricyclic antidepressant (TCA): amitriptyline, imipramine, tianeptine
B. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI): fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, escitalopram
C. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) – duloxetine, venlafaxine
D. Noradrenergic and specific serotonergic antagonist (NaSSA) – mirtazapine
E. Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor (NDRI) – Bupropion
F. Monoamine oxidase inhibitor (MAOI) – moclobemide

용체에 대한 길항작용과 5-$HT_{2A/2C/3}$ 수용체, 히스타민 수용체에 대한 길항작용을 가진다. 특히 수면 개선 효과와 식욕촉진 효과 부가 작용을 나타내기 때문에 불면증과 식욕저하가 동반된 우울증에 흔히 쓰인다[21]. 다만 초기에 고용량 사용 시 심한 졸리움 및 어지럼증이 동반될 수 있어 부작용에 대한 충분한 설명을 한 후 사용하기를 권한다. 식욕이 증진되는 만큼 체중증가가 흔하다. 삼환계 항우울제로 분류되어 있기도 하나, 세로토닌 재흡수 강화제(selective serotonin reuptake enhancer)라고 분류되기도 했던 tianeptine의 경우, beta-oxydation 과정을 통해 대사가 되기 때문에 cytochrome p450에 의하여 대사되는 많은 약물들과의 상호작용에서 자유롭다는 장점[22]이 있어 여러 약물을 많이 사용하는 암 환자에게서 비교적 편하게 사용해 볼 수 있다.

3. 불안장애(Anxiety disorder)

암을 치료하는 과정은 불확실성과의 싸움이다. 확실하지 않은 것을 견디는 것은 항상 힘들다. 그렇기 때문에 환자들은 암 진행이나 전이, 재발에 대해 늘 불안해한다. 불안감이 심하면 신체 증상 사소한 변화에도 크게 반응하게 되고 재발에 대한 걱정으로 연결된다. 전신의 신체적 증상으로 나타나거나, 가슴이 답답하고 숨이 잘 쉬어지지 않고, 목에 뭔가가 걸린 것 같은 느낌이 드는 등 불안감을 경험하게 되며, 경우에 따라 극심한 공황 증상을 경험하기도 한다. 긴장감을 느끼고 예민하고 짜증이 나며 가슴이 답답하고 두근거린다. 불안 증상이 심한 경우에는 일생생활이나 직업 기능, 가족관계 등에서 사소한 일로 예민해지고 짜증이 나기도 한다. 이는 치료를 진행하는 데에도 방해가 될 수 있기 때문에 불안장애의 종류와 대처법에 대해 파악하는 것은 환자의 삶의 질 향상을 위하여 도움이 될 수 있다.

1) 범불안장애(Generalized anxiety disorder)

범불안장애는 일상생활의 여러 가지 상황들에 대해 과도하게 걱정하거나 불안을 나타내는 질환이다[23]. 만사에 대해 지나치게 걱정을 하고, 이러한 걱정이나 불안은 잘 통제가 되지 않는다. 그리고 과도한 걱정은 신체적인 긴장상태를 만들고, 이로 인해 신체 여러 군데에 통증이 나타날 수 있고, 짜증, 수면장애, 초조감, 신경이 곤두선 느낌 등의 증상을 동반한다. 신체적 증상에 대해서도 과도한 불안을 갖게 되는 경우가 흔하여, 여러가지 검사를 하게 되는 경우가 많다[24].

2) 공황장애(Panic disorder)

갑자기 심한 불안발작과 죽을 것 같은 두려움을 특징으로 하는 불안장애이다. 빈맥, 심장 두근거림, 호흡곤란, 발한, 극심한 불안, 죽을 것 같은 두려움, 정신을 잃을 것 같은 두려움 등의 증상을 주로 호소한다[25]. 이를 공황발작이라고 칭하며, 가슴이 뛰고 숨이 잘 안 쉬어지는 느낌 때문에 내과적 검사를 반복하기도 하고, 도저히 견디기 어렵고 죽을 것 같은 느낌이 들어 응급실을 찾아오기도 한다[26]. 증상이 다시 올까 두려워하는 예기불안도 흔하게 경험한다. 공황장애는 광장공포증과 흔히 병발하는데[27], 광장공포증은 대중교통, 광장과 같은 열린 공간, 지하실, 터널 등과 같은 폐쇄된 공간에 있을 때 불안을 경험하는 불안장애이다. 공황장애와 광장공포증이 같이 동반되는 경우, 환자는 터널을 통과하거나 지하철을 타거나 비행기를 탈 때 공황발작을 경험하게 되며, 이는 극심한 불편감을 초래한다.

불안장애의 증상 조절을 위해, 심리상담, 인지행동치료, 이완요법, 명상 등과 같은 비약물적 치료가 도움이 된다. 또한 가족이나 친구들과의 대화, 마사지, 산책, 목욕, 복식호흡 등의 방법을 통해 긴장을 이완시키는 것도 도움이 된다. 불안증의 대상이 되는 일 혹은 신체적 증상이 생각보다는 그리 큰 영향을 미치는 것이 아니라는 것을 인식하게 하는 것이 중요하다. 현재 걱정하고 있는 상황이 실제 발생할 확률이 얼마나 될지를 자세하게 따져보고, 그 확률이 높지 않다는 것을 깨닫도록 도움을 줄 수 있다. 또한, 불안증의 대상이 되는 일 혹은 신체적 증상이 생각보다는 그리 큰 영향을 미치는 것이 아니라는 것을 인식하게 하는 것이 중요하다. 공황장애 증상 자체로 당장 생명에 위급한 상황이 발생하지 않는다. 또한 공황발작의 증상은 보통 10분을 넘기지 않으며 길어야 1시간 이내에 소실되는데 반해, 우리가 흔히 쉽게 생각하는 감기는 콧물, 기침, 발열, 몸살 등이 길면 3-5일을 간다. 그렇다면 감기보다도 심하지 않은 것이라는 얘기가 된다. 다만 익숙하지 않기 때문에 걱정을 하고 겁을 내는 것이다. 이러한 점들에 대해 인지적으로 해석을 할 수 있도록 도와주는 과정이 필요하다. 이완요법도 도움이 될 수 있다. 이완요법은 환자의 통증이나 피로감, 불면증을 감소시키는데 도움이 되며[28], 불안감을 감소시켜

통증 민감도와 불면증에 대한 과도한 걱정을 줄이는데 효과적이다. 바이오피드백 장비를 이용하여 자율신경계의 조절을 받는 불수의적 생리활동을 스스로 확인하면서 이완이나 긴장상태를 조절하도록 훈련할 수 있다.

증상이 심한 경우에는 항불안제나 항우울제를 이용하여 약물치료를 시행한다. 항불안제는 불안 감소 효과가 빠르게 나타나기 때문에 공황발작과 같이 급성으로 발생하는 불안증 조절에 도움이 된다. 다만 의존 및 남용의 위험성이 높다는 점을 감안해야 한다[29]. 이에 반해 항우울제는 2-3주 동안 꾸준히 복용해야 항불안효과가 나타나므로 공황발작이 자주 발생하는 경우나, 범불안장애와 같이 불안 증상이 꾸준하게 지속되는 경우에 사용된다. 효과는 늦지만 의존 및 남용 문제가 발생하지 않는다는 장점이 있다. 항불안제와 항우울제를 같이 사용하는 경우는, 증상 호전 이후 항불안제를 서서히 감량하고 난 뒤 항우울제를 감량하는 것이 권장된다. 벤조디아제핀 항불안제는 수면조절에도 도움이 될 수 있고 항암화학요법에 따른 구역감 감소에도 사용될 수 있다[30]. 불안증 조절로는 alprazolam, diazepam, etizolam 등의 약물이 흔히 사용되고 수면 조절 목적으로는 bromazepam, clonazepam 등이 사용된다. 항불안제는 환자의 증상의 심각도에 따라 약물의 반감기를 잘 고려하여 선택하는 것이 중요하다.

4. 불면증 및 수면장애(Insomnia and other sleep disorders)

불면증은 정신건강의학과뿐 아니라, 여러 임상진료에서 흔히 접하는 증상이다. 불면증은 원인 및 기저질환에 대한 감별진단이 매우 중요한데, 이에 대한 고려 없이 수면제만 처방하다 보면 수면제 효과는 줄어들고 처방량은 늘어나게 된다. 따라서 불면증과 관련한 기본적 병력청취와 정신적 스트레스, 내과 및 정신과적 기저질환들에 대한 감별, 무엇보다도 불면증의 양상을 띄는 다양한 수면장애에 대한 파악이 중요하다.

1) 불면장애(Insomnia disorder)

불면증은 보통 일시적으로 발생했다가 호전되지만, 잠이 들기 어렵거나 자주 깨거나 아침에 일찍 깨는 등의 증상이 3개월 이상 지속되는 만성 불면장애로 발전하기도 한다[31]. 심평원 표본집단자료를 바탕으로 국내 10대 다빈도 암 환자의 불면증 유병률 조사 연구에서, 불면증 유병률은 5.8-15.2%로 조사되었으며, 폐암에서 가장 높고 갑상선암에서 가장 낮았다[32]. 림프부종이 있는 경우 일상생활을 제대로 하기 어렵고, 기저 암에 대한 치료 후 피로감을 느끼게 되면 낮에 자주 누워서 쉬게 되고, 그러다 보면 밤에도 잠을 잘 자지 못한다[33]. 불면증에 수면제를 사용하는 것은 매우 효과적이고 신속한 치료법이나, 수면제 처방에 대한 올바른 이해[34]가 뒷받침 되어야만 적절한 치료가 가능하다.

불면증에 대한 1차적 치료로는 인지행동치료를 권장한다[35]. 일반 임상 현장에서 인지행동치료를 실시하는 것은 어려운 일이지만, 이미 많은 약물을 복용 중인 암 환자에게 수면제를 처방하기 전 올바른 수면습관에 대한 교육을 실시하는 것은 수면제 남용을 막기 위해 필수적이다[36].

인지행동치료는 수면과 관련된 잘못된 생각과 부적응적 행동을 교정하는 것에 초점을 두는 치료로(Table 3), 1) 수면 위

Table 3. Summary of cognitive-behavioral therapy for insomnia components [37]

Component	Treatment goal
Sleep hygiene	Eliminate habits that are counterproductive for sleep through education on general guidelines about health behaviors and environmental factors that negatively impact sleep (e.g., reduce drinking alcohol, avoid rigorous exercise close to bed time).
Stimulus control	Strengthening sleep cues (e.g., bed and bedroom) with sensations of sleepiness by limiting the amount of time spent awake in bed. Patients are instructed to only go to bed when sleepy, use the bed only for sleep and sexual activity, and leave the bed if unable to fall asleep for more than 15 to 20 minutes.
Sleep restriction	Restrict time in bed to improve sleep drive and consolidate sleep. By systematically reducing time in bed, homeostatic pressure for sleep is increased, which in turn increases sleep consolidation. The goal of sleep restriction is to reach sleep efficiency of higher than 85% and to avoid compensating for poor sleep.
Relaxation techniques	Reduce physiological arousal and decrease anxiety (e.g., engaging in deep breathing exercises, progressive muscle relaxation, or autogenic training to reduce somatic tension or intrusive thoughts that interfere with sleep).
Cognitive therapy	Address and correct maladaptive thoughts, beliefs, and expectations about sleep that interfere with sleep and daytime functioning (e.g., misattributions of daytime impairments to poor sleep).

생에 대한 교육, 2) 자극조절법, 3) 수면제한법, 4) 이완요법, 5) 인지치료 등으로 구성된다[38-40]. 암 환자들은 치료로 인한 피로감 때문에 낮 동안 활동량이 줄어들고, 이는 야간의 수면의 질 저하에도 영향을 미친다[41]. 특히, 암 환자들에게서 흔히 관찰되는 잠에 대한 역기능적 생각이 있는데, "10시에서 2시 사이에 잠을 잘 자지 못하면 면역력이 떨어진다."와 "잠을 잘 자지 못하면 암이 재발한다."라는 믿음이다[42]. 근거가 전혀 없는 것은 아니나[43,44], 암 환자들이 불면증에 대해 과도하게 걱정을 하게 되고, 이는 불안을 발생시켜 역설적으로 잠을 더 자기 어렵게 만든다.

불면증의 약물치료는 환자의 내과적 상태나 현재 복용 중인 약물, 현재 시행하고 있는 암 관련 치료들과의 상호작용들을 고려하여야 처방을 한다. 일반적으로 사용되는 약물은 크게 1) 벤조디아제핀, 2) Z-drug, 3) 항히스타민 효과와 관련된 약제들, 4) 멜라토닌 등으로 크게 나눠볼 수 있다(Table 4).

림프부종 환자의 경우 암의 병기와 시행 중인 치료에 따라 신체상태가 다르기 때문에 수면제 처방 전 환자의 의식 상태 및 신체적 상태에 대해 평가해야 한다. 불면증에 대해, 잠을 쉽게 잘 들지 못하는 수면개시장애인지, 중간에 자주 깨는 수면유지장애인지를 구분하는 것도 필요하다. 수면개시장애에는 벤조디아제핀이나 z-drug을 사용해 볼 수 있다. 수면유지장애인 경우는 z-drug이나, doxepine과 trazodone과 같은 항히스타민 효과를 갖는 항우울제를, 55세 이상 환자들에게서는 melatonin 지속형 방출제를 적용해 볼 수 있다. 수면제를 복용하는 시간을 정해주는 것도 매우 중요하다. 수면제는 자기 30분 전에 복용하는 것으로 알려져 있는데, 환자들은 일찍 잠들기 위해 일찍 눕고 수면제도 일찍 복용하는 경향이 있다[45]. 또한 하루 중에 누워있는 시간(time in bed during 24 hours, TIB/d)이 긴 경우 수면제에 대한 만족도가 떨어지기 때문에 수면제의 용량을 늘리는 요인이 된다[46]. 림프부종이 있는 유

Table 4. Drugs used for insomnia in South Korea

Drugs	Most common dosage
A. Benzodiazepines	
Flurazepam*	15-30 mg
Triazolam*	0.125-0.25 mg
Flunitrazepam*	1 mg
Brotizolam*	0.25 mg
Clonazepam	0.5 mg
B. Non-benzodiazepine	
Non-benzodiazepine GABA modulator (z-class)	
Zolpidem Immediate-release*	5-10 mg
Zolpidem Controlled-release*	6.25-12.5 mg
Eszopiclone*	1-3 mg
Antidepressants	
Trazodone	25-50 mg
Mirtazapine	7.5-30 mg
Amitriptyline	10-30 mg
Doxepin*	3-6 mg
Antihistamines	
Doxylamine*	25 mg
Diphenhydramine*	25-50 mg
Melatonin	
Prolonged-release melatonin*	2 mg
Antipsychotics	
Quetiapine	25-50 mg
Olanzapine	2.5-5 mg

*Approved by Korea Food and Drug Administration (KFDA).
GABA: γ-aminobutyric acid.

방암 환자의 경우 tamoxifen 복용 후 갱년기 증상으로 잠들기가 어렵고 자주 깨는 증상을 호소한다. 양쪽 난소를 제거하게 되는 난소암 환자나, 일부 항암제들 역시 발한 및 열감을 유발한다[47]. 이 경우는 수면제보다는 SSRI나 SNRI와 같은 항우울제를 먼저 사용해 볼 수 있다.

2) 일주기리듬 수면각성 장애(circadian rhythm sleep-wake disorder)

일주기리듬 수면각성 장애는 일찍 잠을 자고 일찍 일어나거나(advanced type), 늦게 잠을 자고 늦게 일어나는 경우(delayed type) 등으로 구분된다. 암 환자들은 낮 동안 피로감으로 누워서 지내는 경우가 흔하다. 일주기리듬의 장애가 암 발생에 영향을 주기도 하는데[48], 세계보건기구의 International Agency for Research on Cancer (IARC)는 2007년 교대근무가 암을 유발할 가능성이 있다(group 2A)고 규정하였다[49,50]. 특히 야간교대근무를 하는 여성에게서 유방암 발생 위험도가 증가한다는 보고가 있다[51,52]. NK 세포의 감소[53], IL-2, IL-6의 감소[54], 활성산소종(reactive oxygen species)의 증가, 멜라토닌 농도의 감소[55] 등이 기전으로 거론되고 있다. 수면주기를 일정하게 하는 것이 치료에 중요하며, 광치료나 멜라토닌 등을 사용해 볼 수 있다.

3) 수면 관련 호흡장애(Sleep-related breathing disorder)

폐쇄성 수면무호흡증은 잠을 자는 동안 호흡이 멈추거나 얕아지는 것을 주 증상으로 하는 질환으로, 산소포화도가 저하되고 쉽게 각성이 되어 자주 깨게 되고, 낮 동안 졸림증이 발생한다. 야간의 지속된 저산소증은 암 발생의 위험인자가 될 수 있다는 연구도 있으나[56], 아직은 명확하게 밝혀지지 않았다[57,58]. 임상에서는 두경부암 환자에서 폐쇄성 수면무호흡증의 발생률이 높다는 것은 잘 알려져 있다[59]. 증상이 경한 경우 수술적 처치를 할 수도 있으나, 증상이 심한 경우 양압기를 착용해야 한다.

4) 하지불안증후군(Restless Legs Syndrome)

하지불안증후군은 다리에 불편하고 불쾌한 느낌으로 인해 다리를 움직이고 싶은 충동이 생겨 잠을 잘 이루지 못하는 질환이다. 증상은 주로 밤에 나타나나, 낮에도 누워있는 경우에는 발생할 수 있다. 암 환자에서 하지불안증후군의 유병률이 높은 편이며[60], 항암치료 이후 발생한 항암제에 의한 말초신경병증과 감별을 요한다. 또한 암 환자에게 흔한 빈혈 역시 하지불안증후군 증상의 원인이 된다[61]. 빈혈교정과 함께 도파민 효현제가 증상 경감에 도움이 된다.

5) 피로(Fatigue)

피로감은 환자의 우울증과 불면증에도 영향을 주는 인자로 작용한다. 암과 관련된 치료 이후 발생한 피로감은 환자의 삶의 질도 저하시킬 수 있다. 림프부종의 호전을 위해서는 림프흐름을 증가시켜 줄 수 있는 치료를 지속해야 하는데, 예를 들어, 팔과 다리를 심장보다 높게 유지시키고, 같은 자세로 오래 앉아 있지 않아야 하며, 적절한 운동을 규칙적으로 하고, 적정 체중을 유지하는 것이 중요하다. 이러한 내용들은 피로감을 회복시키기 위한 과정과도 유사한 부분이 있다. 피로감이 심하여 하루 종일 누워서 지내다 보면 부종이 심해질 염려도 있기 때문에 피로감에 대한 적절한 평가와 치료는 중요하다. 적절한 운동을 통하여 활동량을 늘리는 것이 필요하며, 경우에 따라서는 약물치료를 시행해 볼 수도 있다.

결 론

림프부종은 통증이나 운동의 제한, 피부 상처로 생기는 불편감이나 악취 등의 문제로 환자에게 매우 극심한 스트레스를 줄 수 있다. 그러나 아직까지는 림프부종과 관련된 정신과적 평가와 치료에 대한 대중과 의료진의 인식이 그리 높지 않은 편이다. 그러다 보니 림프부종으로 인한 정신과적 증상이나 유병률에 대한 연구도 많이 되어 있지 않았다. 기저의 질환에 의해서도 정신과적 문제가 발생할 수 있지만, 림프부종 자체 때문에도 우울감, 불안감, 불면증, 피로감 등의 정신적 불편감이 발생할 수 있고, 이는 환자의 삶의 질을 떨어뜨리는 중요한 원인이 된다. 앞으로 림프부종 환자들의 정신건강에 대한 보다 높은 관심이 있기를 바라며, 이를 통해 환자들의 삶의 질 향상에 도움이 되기를 기대한다.

REFERENCES

1. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: Pathophysiology and

clinical manifestations. J Am Acad Dermatol 2017;77:1009-1020.
2. Lacovara JE, Yoder LH. Secondary lymphedema in the cancer patient. Medsurg Nurs 2006;15:302-306; quiz 7.
3. Appart A, Lange AK, Sievert I, Bihain F, Tordeurs D. Adjustment disorder and DSM-5: A review. Encephale 2017;43:41-46.
4. Merchant SJ, Chen SL. Prevention and management of lymphedema after breast cancer treatment. Breast J 2015;21: 276-284.
5. Steel JL, Geller DA, Gamblin TC, Olek MC, Carr BI. Depression, immunity, and survival in patients with hepatobiliary carcinoma. J Clin Oncol 2007;25:2397-2405.
6. Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. Depress Anxiety 2014; 31:459-471.
7. Park B, Youn S, Yi KK, Lee SY, Lee JS, Chung S. The Prevalence of depression among patients with the top ten most common cancers in South Korea. Psychiatry Investig 2017;14:618-625.
8. McFarland DC, Walsh L, Napolitano S, Morita J, Jaiswal R. Suicide in patients with cancer: Identifying the risk factors. Oncology 2019;33:221-226.
9. Hawton K, Casanas ICC, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. J Affect Disord 2013;147:17-28.
10. Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. BMC Psychiatry 2016;16:375.
11. Benca RM, Peterson MJ. Insomnia and depression. Sleep Med 2008;9 Suppl 1:S3-9.
12. Fleming J. Sleep architecture changes in depression: interesting finding or clinically useful. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1989;13:419-429.
13. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljevic M, Sedic B. Side effects of treatment with benzodiazepines. Psychiatr Danub 2010; 22:90-93.
14. Andrade C. Sedative hypnotics and the risk of falls and fractures in the elderly. J Clin Psychiatry 2018;79:18f12340.
15. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. J Clin Psychiatry 2009;70:1688-1697.
16. Haque R, Shi J, Schottinger JE, Ahmed SA, Cheetham TC, Chung J, et al. Tamoxifen and antidepressant drug interaction in a cohort of 16,887 breast cancer survivors. J Natl Cancer Inst 2016;108:djv337.
17. Jaffer KY, Chang T, Vanle B, Dang J, Steiner AJ, Loera N, et al. Trazodone for insomnia: A systematic review. Innov Clin Neurosci 2017;14:24-34.
18. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tolle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"–a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain 2013;154:2616-2625.
19. Wang P, Guan D, Zhang XP, Liu F, Wang W. Modeling the regulation of p53 activation by HIF-1 upon hypoxia. FEBS Lett 2019;593:2596-2611.
20. Jiang B, He Y, Zuo F, Wu L, Liu QH, Zhang L, et al. Effectiveness of bupropion and counseling for smoking cessation. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi 2016;50:640-644.
21. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. CNS Drug Rev 2001;7: 249-264.
22. Fromenty B, Freneaux E, Labbe G, Deschamps D, Larrey D, Letteron P, et al. Tianeptine, a new tricyclic antidepressant metabolized by beta-oxidation of its heptanoic side chain, inhibits the mitochondrial oxidation of medium and short chain fatty acids in mice. Biochem Pharmacol 1989;38:3743-3751.
23. Nagata T, Suzuki F, Teo AR. Generalized social anxiety disorder: A still-neglected anxiety disorder 3 decades since Liebowitz's review. Psychiatry Clin Neurosci 2015;69:724-740.
24. Shen CC, Hu YW, Hu LY, Hung MH, Su TP, Huang MW, et al. The risk of cancer in patients with generalized anxiety disorder: a nationwide population-based study. PLoS One 2013;8:e57399.
25. Hoppe LJ, Ipser J, Gorman JM, Stein DJ. Panic disorder. Handb Clin Neurol 2012;106:363-374.
26. Machado S, Sancassiani F, Paes F, Rocha N, Murillo-Rodriguez E, Nardi AE. Panic disorder and cardiovascular diseases: an overview. Int Rev Psychiatry 2017;29:436-444.
27. Asmundson GJ, Taylor S, Smits JA. Panic disorder and agoraphobia: an overview and commentary on DSM-5 changes. Depress Anxiety 2014;31:480-486.
28. Nooner AK, Dwyer K, DeShea L, Yeo TP. Using relaxation and guided imagery to address pain, fatigue, and sleep disturbances: A pilot study. Clin J Oncol Nurs 2016;20:547-552.
29. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. J Clin Psychiatry 2004;65 Suppl 5:7-12.
30. Adel N. Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. Am J Manag Care 2017;23:S259-S65.
31. The International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition. Westchester, Il.
32. Park B, Youn S, Hann CC, Yi K, Lee S, Lee JS, et al. Prevalence of insomnia among patients with the ten most common cancers in South Korea: Health insurance review and assessment service-national patient sample. Sleep Med Res 2016;7: 48-54.
33. Berger AM, Wielgus K, Hertzog M, Fischer P, Farr L. Patterns

of circadian activity rhythms and their relationships with fatigue and anxiety/depression in women treated with breast cancer adjuvant chemotherapy. Support Care Cancer 2010;18:105-114.
34. 대한신경정신의학회 임상진료지침위원회 편. 한국판 불면증 임상진료지침: 불면증의 진단과 치료. 대한신경정신의학회, 2019.
35. Garland SN, Johnson JA, Savard J, Gehrman P, Perlis M, Carlson L, et al. Sleeping well with cancer: a systematic review of cognitive behavioral therapy for insomnia in cancer patients. Neuropsychiatr Dis Treat 2014;10:1113-1124.
36. Youn S, Choi B, Yi K, Chung S. Cognitive-behavioral therapy for insomnia for cancer patients. Korean J Psycho-Oncol 2017;3:1-10.
37. Ong J, Suh S. Utilizing cognitive-behavioral therapy for insomnia to facilitate discontinuation of sleep medication in chronic insomnia patients. Sleep Med Res 2012;3:1-6.
38. Perlis ML, Jungquist C, Smith MT, Posner D. Cognitive behavioral treatment of insomnia: a session-by-session guide. Paju: Koonja, 2013.
39. Jacobs GD. Say good night to insomnia: the six-week, drug-free program developed at Harvard medical school. Seoul: KIOM, 2004.
40. Korean Society of Sleep Medicine. Cognitive behavioral treatment guidebook of insomnia. Seoul: Korean Society of Sleep Medicine, 2017.
41. Berger AM, Farr LA, Kuhn BR, Fischer P, Agrawal S. Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. J Pain Symptom Manage 2007;33:398-409.
42. Chung S, Youn S, Choi B. Assessment of cancer-related dysfunctional beliefs about sleep for evaluating sleep disturbance in cancer patients. Sleep Med Res 2017;8:98-101.
43. Mortezaee K, Potes Y, Mirtavoos-Mahyari H, Motevaseli E, Shabeeb D, Musa AE, et al. Boosting immune system against cancer by melatonin: A mechanistic viewpoint. Life Sci 2019;238:116960.
44. Jiao L, Duan Z, Sangi-Haghpeykar H, Hale L, White DL, El-Serag HB. Sleep duration and incidence of colorectal cancer in postmenopausal women. Br J Cancer 2013;108:213-221.
45. Chung S, Youn S, Yi K, Park B, Lee S. Sleeping pill administration time and patient subjective satisfaction. J Clin Sleep Med 2016;12:57-62.
46. Youn S, Choi B, Lee S, Kim C, Chung S. Time to take sleeping pills and subjective satisfaction among cancer patients. Psychiatry Investig 2020;17:249-255.
47. Marino JL, McNamara HC, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer: an evidence-based approach for primary care. Med J Aust 2018;208:127-132.
48. Samuelsson LB, Bovbjerg DH, Roecklein KA, Hall MH. Sleep and circadian disruption and incident breast cancer risk: An evidence-based and theoretical review. Neurosci Biobehav Rev 2018;84:35-48.
49. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. Lancet Oncol 2007;8:1065-1066.
50. Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, et al. Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC working group report. Occup Environ Med 2011;68:154-162.
51. Marie Hansen A, Helene Garde A, Hansen J. Diurnal urinary 6-sulfatoxymelatonin levels among healthy Danish nurses during work and leisure time. Chronobiol Int 2006;23:1203-1215.
52. Lin X, Chen W, Wei F, Ying M, Wei W, Xie X. Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies. Sleep Med 2015;16:1381-1387.
53. Born J, Lange T, Hansen K, Molle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. J Immunol 1997;158:4454-4464.
54. Garcia-Maurino S, Pozo D, Calvo JR, Guerrero JM. Correlation between nuclear melatonin receptor expression and enhanced cytokine production in human lymphocytic and monocytic cell lines. J Pineal Res 2000;29:129-137.
55. Cos S, Gonzalez A, Martinez-Campa C, Mediavilla MD, Alonso-Gonzalez C, Sanchez-Barcelo EJ. Estrogen-signaling pathway: a link between breast cancer and melatonin oncostatic actions. Cancer Detect Prev 2006;30:118-128.
56. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, Duran-Cantolla J, Pena Mde L, Masdeu MJ, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:99-105.
57. Kendzerska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. CMAJ 2014;186:985-992.
58. Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep Apnea and Cancer: Analysis of a Nationwide Population Sample. Sleep 2016;39:1493-1500.
59. Friedman M, Landsberg R, Pryor S, Syed Z, Ibrahim H, Caldarelli DD. The occurrence of sleep-disordered breathing among patients with head and neck cancer. Laryngoscope 2001;111:1917-1919.
60. Ostacoli L, Saini A, Ferini-Strambi L, Castronovo V, Sguazzotti E, Picci RL, et al. Restless legs syndrome and its relationship with anxiety, depression, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. Qual Life Res 2010;19:531-537.
61. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascon P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018;29:iv96-iv110.