REVIEW ARTICLE

ISSN 2508-190X

CLL 9(1):11-16, 2024

www.kslymph.or.kr

림프부종의 분류와 병기설정의 현재와 역사

충남대학교 의과대학 충남대학교병원 재활의학교실

안소영

History and Current Status of Clinical Staging and Classification

So Young Ahn, MD, PhD

Department of Physical & Rehabilitation Medicine, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Republic of Korea

Accurate classification and staging of a disease is crucial for understanding its current condition, including diagnosis, severity, and complications, to be explained in standardized language and the most appropriate treatment plan can be established. This review describes the traditional clinical classification and staging of lymphedema. Despite extensive international efforts to classify and stage lymphedema, there is still no single, standardized method that fully encompasses the disease's pathophysiology or offers a comprehensive view of lymphedema. Combining physical (phenotypic) findings with objective evaluation tool, disability grading, and inflammation assessment is important for forecasting the future evolution of staging.

Key Words: Lymphedema · Staging · Classification

서 론

질병의 정확한 분류 및 병기설정은 진단, 중증도, 합병증 등 현재 상태에 대하여 표준화된 언어로 설명하고, 가장 적절한 치료계획을 세울 수 있게 한다. 역사적으로 림프부종을 분류하고 병기를 설정하려는 수많은 국제적 노력이 있었지만, 여전히 질병의 병태생리학을 포함하거나, 림프부종에 대한 포괄적인 관점을 제공하는 표준화된 단일 방법은 없다. 본 종설에서는 전통적으로 사용되었던 림프부종의 분류와 병기설정에 대하여 기술하고, 나아갈 방향에 대하여 고찰해보고자 한다.

▸Received: October 18, 2023, ▸Accepted: May 10, 2024
Address for correspondence: **So Young Ahn,** MD, PhD
Department of Physical & Rehabilitation Medicine, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University College of Medicine, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Republic of Korea
Tel: +82-42-338-2460, Fax: +82-42-338-2461
E-mail: hitz97@hanmail.net

본 론

1. 분류(Classification)

전통적인 분류체계는 발병원인에 따라 원발성(primary)과 속발성(secondary) 림프부종으로 나눈다. 원발성 림프부종은 산발성(sporadic) 및 유전성(genetic) 뿐만 아니라 기타 증후군과 관련된 형태를 모두 포함한다. 속발성 림프부종은 악성(즉, 직접적인 종양 침범 및/또는 림프 채널 및 결절의 폐쇄와 관련됨)이거나 양성(감염, 외상, 비만, 또는 악성 종양의 수술 및 방사선 치료)이 원인이 될 수 있다. 그렇지만 지속적으로 임상 데이터가 쌓이고 의학이 발전하면서 원발성과 속발성의 림프부종을 구분하는 경계가 불분명해지고 있다.

오랫동안 원발성 림프부종의 진단은 주로 부종의 발현 연령(선천성, 사춘기 및 후기 발병)에 기준을 두었으며 표현형의

차이는 고려되지 않았었다. St. George 분류 알고리즘은 원발성 림프부종 및 기타 원발성 림프 질환에 대해 처음으로 표현형을 보다 명확하게 분류하였다[1]. 발병 연령은 여전히 중요한 기준이 되었지만, 영향을 받는 부위 및 관련 특징(예: 이형성증, 이질증(비정상 속눈썹), 정맥류, 혈관 기형 및 태아 수종, 장 림프관 확장증, 흉막 및 심낭 삼출, 유미 역류와 같은 내부 또는 전신 침범, 사지 과성장 등)이 유전 방식을 결정하면서, 림프부종의 가족력이 중요한 요소로 고려되었다[2](Fig. 1).

이차성(후천성) 림프부종은 해부학적, 기능적으로 정상적인 시스템을 변화시키는 많은 외부 요인으로 인해 발생할 수 있다[3,4]. 외상, 악성 종양, 정맥 질환, 감염, 염증, 부동, 기생충, 기타 수술 등 외인적인 요소가 주된 원인이다. 이차성 림프부종의 여러 가지 원인은 치료가 가능하고, 회복 가능성이 높으므로 부종의 정확한 원인을 파악하는 것이 가장 중요한 부분이다[5,6].

2. 병기(Staging)

림프부종의 임상적 중증도를 정의하기 위해 다양한 방법을 사용할 수 있다. 모든 형태의 림프부종을 단일 병기설정 시스템으로 설명할 수 없으며, 각 병기시스템에서 여러 가지 서로 다른 기준을 사용하여 병기를 결정한다.

1) ISL (International Society of Lymphology)

림프부종의 진단과 치료에 관한 합의문은 1995년 국제림프학회(ISL, International Society of Lymphology)에서 처음

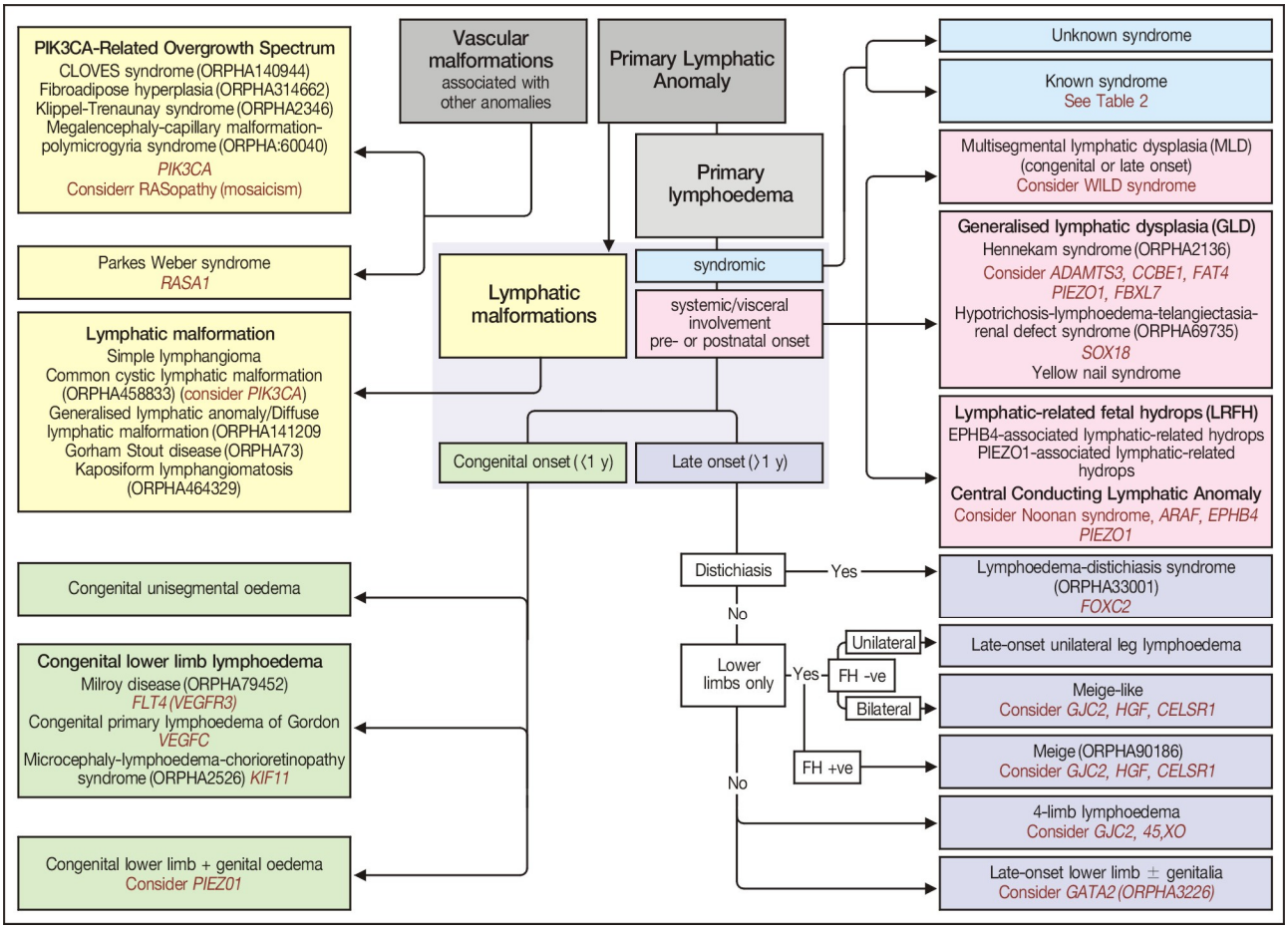


Fig. 1. St. George Algorithm.
(Image modified from "St George's Classification Algorithm" shared by St George's Lymphovascular Research Group under the CC BY-SA-4.0 International license[2]).

출판되었고 이후 지속적으로 개정되어 2020년에 가장 최근 합의문이 출판되었다. 현재까지 가장 널리 이용되는 도구이며, 암과 관련된 림프부종에 가장 관련성이 높다고 알려져 있다. 사지 중 부종이 가장 심한 부분에 대한 신체검사 결과를 기반으로 하여, 병기설정을 한다. 병기(staging)에 관한 설명은 2001년에 출판된 Lymphology의 ISL 합의 문서에 처음으로 기술되었다. I단계는 상대적으로 단백질 함량이 높은 체액의 초기 축적을 나타내며(정맥 부종과 비교할 때) 사지를 올려놓으면 부종이 호전을 보인다. II단계는 사지를 올려놓아도 조직 부종이 거의 감소되지 않고 함몰이 명백할 때를 의미하며, II단계 말기에는 조직 섬유증이 나타나게 된다. III단계는 피부가 움푹 들어가지 않고 극세포증, 지방 침전물 및 사마귀 과성장과 같은 피부 변화가 발생하게 된다.

각 단계의 중증도는 체적 차이에 따라 결정되는데, 사지 체적의 20% 이내로 증가 시 경증, 사지 용적이 20-40% 증가 시 중등도, 사지 용적의 40% 이상 증가 시 중증으로 정의된다.

2003년에 개정된 ISL 합의문에서 위험성, 국소 피부 변화 또는 부종의 심각도 및 정도에 따라 림프부종의 4단계를 설명하고 있는데, 이 개정판에는 림프 수송 장애에도 불구하고 부종이 분명하지 않은 잠재성 또는 준임상 상태로 기술된 0단계가 포함되었다. 그러나 당시 많은 림프 전문의는 0단계가 림프부종 발병 위험만을 나타내며, 향후 치료 계획에 대한 부적절한 기대를 유발할 수 있다고 주장하였다[7](Table 1).

2009년 개정된 합의문에서 대부분의 ISL 회원은 림프부종성 사지의 분류를 위해 3단계 척도를 이용하고 있으며, 0단계(또는 Ia)를 인식하는 숫자가 증가하고 있다고 보고하였다. 2016년 개정에서 초기 유체 변화의 평가는 생체 임피던스 분광법(BIS, Bioimpedamce spectroscopy) 또는 조직 유전 상수 분석(TDC, Tissue dielectric constant analysis)을 사용하여 수행할 수 있다고 하였다.

다만 위와 같은 단계는 상하지의 신체 상태만을 표현한다. 림프부종의 병인(예: 림프관 이형성의 성상이나 정도, 해부학적 특징과 생리학적 영상 및 검사에 의해 정의된 림프절 기능 장애 등)에 대한 이해도를 높이면서 보다 상세하고 포괄적인 분류를 개발할 필요가 있다. 점차 밝혀지고 있는 유전자 변형, 신체 소견과 기능적 림프 영상, 일상생활에서 장애의 정도, 염증 평가, 결절/혈관의 생검으로 결정되는 면역조직화학적 변화를 포함하는 분류 등을 결합한다면 림프부종 환자의 병기 및 분류가 더욱 발전될 수 있겠다. 일부 의료진은 국제기능 장애 및 건강 분류(ICF, International Classification of Functioning, Disability, Health)에 대한 세계보건기구의 지침을 활용하여 장애 정도를 중요하게 다루고 있으며 삶의 질 문제(심리사회적, 사회적, 정서적, 신체적 장애 등)도 일부에서 활용되고 있다.

2) Pitting edema scale (1995)

함요 부종(pitting)은 단순히 손가락으로 압력을 가했을 때 발생하는 피부의 함몰을 말한다. 부종은 간질액량이 정상보다 30%에 도달할 때까지 임상적으로 감지되지 않는다[8]. 함요 부종 척도는 다음과 같다.

1기 부종은 거의 감지되지 않음.

2기 압력을 가하면 약간의 움푹 들어간 부분이 생기고 잠시 남아 있음.

3기 압력을 가하면 더 깊이 움푹 들어간 부분이 생기지만 5~30초 이내에 피부는 원래대로 돌아옴.

4기 압력을 가하면 30초 이상 움푹 패인 부분이 남아 있음.

3) 사지 직경측정(1985)

팔다리의 직경 측정은 매우 간단하지만, 환자의 실제 상태

Table 1. Lymphedema staging by International Society of Lymphology (Table reproduced from Ostby et al.[7])

Stage	Description
0	A subclinical stage where swelling is not seen despite underlying changes in the lymphatic system
I	The initial stage of swelling which can be transient and where simple elevation can alleviate swelling
II	Swelling is constant and pitting without resolution using elevation
III	The tissue has become hard and fibrotic with associated skin changes
Severity	Based on volume differences between affected and contralateral limb in unilateral presentation Mild $\leq$ 20% increase; Moderate = 20%-40% increase, Severe $\geq$ 40% increase

를 적절하게 나타내지 못할 수 있다. 예를 들어, 몸통이나 안면 등의 림프부종은 측정이 어려우며, 양측에 부종이 발생한 경우 진단평가에 제한이 있다. 또한 질병 진행 기간, 피부 변화의 진행 등 적절한 치료 계획을 세우기 위해 필요한 사항을 고려하지 않는다[9]. 사지 직경에 따른 단계는 다음과 같이 결정된다.

경증: 이환 된 사지와 영향 정상 측 사지 사이의 차이가 3 cm 미만

중등도: 이환 된 사지와 정상 측 사지 사이에 3-5 cm 차이

중증: 사지의 차이가 5 cm 이상

4) LVF (location, volume, fibrosis) scale

이 도구는 림프부종의 단계를 결정하는 방법은 아니지만 치료 계획에서 가장 자주 초점을 맞추는 상태의 3가지 요소를 정량화하는 방법으로 환자의 임상상태에 대해 나타내고 있지 않은 점이 제한점이다[10](Table 2).

5) Proposed staging system

Lee BB는 만성림프부종의 관리를 위한 새로운 임상적 병기체계를 제안하였다. 여기에 사용되는 임상적 요인은 주로 피부 변화, 즉 피부섬유화증의 정도와 같은 피부 및 피하 연조직의 상태를 기준으로 한다[11]. 또한 국소 및/또는 전신 감염, 통증을 포함하는 주관적 증상에 의한 일상 활동 제한(ADL), 감각 이상(무거움, 답답함, 무감각), 수면 장애, 작업 수행, 집안일, 여가 활동 등을 포함한다(Table 3). 이환 된 사지의 힘, 부종의 양, 운동 범위 제한(예: 상완 신경총), 이동제한(예: 휠체어 사용)과 같은 객관적으로 측정 가능한 신체적 기능상태도 한 요인이다.

삶의 질 측정은 림프부종의 진단 및 치료에 필수적인 요소

Table 2. LVF (location, volume, fibrosis) scale (Table reproduced from Cornely et al.[10])

Location				Volumetric		Fibrosis	
Axilla		Inguinal		Increase			
S	Left	S	Left	V0	1.00-1.05	F0	〈1.25
D	Right	D	Right	V1	1.05-1.10	F1	1.25-2.00
L1	Trunk	L1	Trunk	V2	1.10-1.25	F2	2.00-3.50
L2	Lower arm	L2	Calf	V3	1.25-1.50	F3	〉3.50
L3	Lower arm & hand	L3	Calf & foot	V4	〉1.50	F4	+ color changes
L4	Upper & Lower arm	L4	Calf & t	—	—	F5	+ secondary complications
L5	Entire arm	L5	Entire leg	—	—	—	—
L6	Hand	L6	Foot	VX	Not defined more precisely		
		LX	+ Genitals				

Table 3. Clinical staging proposed by Lee BB (Table reproduced from Lee et al.[11])

Stage I
Edema (swelling): mild and/or easily reversible (+)
Skin changes: none without dermatofibrosclerosis (DFS) (-)
Sepsis (systemic and/or local): none (-)
Function limitations (FL): none (-)
Daily activity limitation (ADL): no limitation (-)
Stage II
Edema: moderate and/or reversible with effort (+)
Skin changes: none to minimal without DFS (±)
Sepsis: none to occasional (±)
Function limitations (FL): mild to moderate (+)
ADL: occasional and/or moderate limitations (±)
Stage III
Edema: moderate to severe and/or minimally reversible to irreversible (±)
Skin changes: moderate with significant DFS (+)
Sepsis: common (+) less than 4 times a year
Function limitations (FL): moderate to significant (+)
ADL: frequent and significant limitations (+)
Stage IV
Edema: severe and/or irreversible (-)
Skin changes: severe with advanced DFS (+)
Sepsis: very frequent (+) more than 4 times a year
Function limitations (FL): moderate to significant (+)
ADL: constant and severe limitations (+)
Clinical stage is established with a composite of 3 or more findings

라고 하였으며[12], 치료과정에서 매우 중요하지만 표준화하기에는 주관적이므로 단순화된 척도를 제안하였다(Table 4).

6) Bioimpedance spectroscopy (BIS)

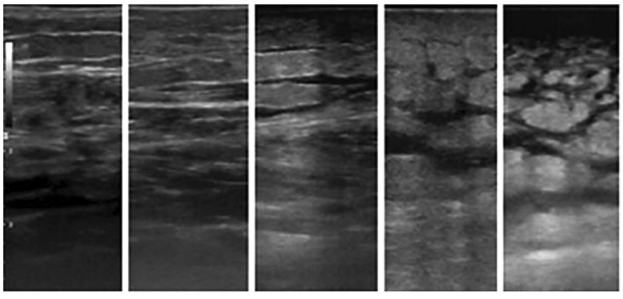
Coroneos 등은 L-Dex ratio와 limb volume 사이의 correlation을 확인하며 부종의 중증도 평가에 사용될 수 있음을 시사하였다[13]. Leigh 등은 BIS평가는 체액 축적보다는 지방 침착과 섬유증이 우세한 말기 림프부종의 변화를 감지하는 데 있어 덜 민감하다고 보고하였다[14]. BIS 단일 평가로 림프부종 단계를 확정적으로 분류할 수는 없지만, BIS는 림프부종의 병기 결정에 유용한 객관적인 보조 평가가 될 수 있겠다.

7) Staging via Ultrasound

임상에서 초음파로 부종의 병기설정을 하려는 노력이 계속 있었다. Yang등은 사지 분절의 부종평가를 함에 있어 초음파로 병리학적 조직상태평가의 정확성을 보고하였다[15]. Giray 등은 ISL 단계와 SEG (Subcutaneous Echogenicity Grade) 및 SEFS (Subcutaneous Echo-Free Space Grade) 간의 양의 상관 관계가 있으며, SEG 및 SEFS 평가자 내 및 평가자 간 신뢰성도 우수하다고 하였다[16](Fig. 2). Erdogan 등은 ISL 1단계와 2단계의 초기상태를 평가함에 있어 elastography를 이용한 shear wave velocity (SWV)도 유용하게 사용될 수 있

Table 4. Quality of life scale proposed by Lee BB (Table reproduced from Lee et al.[11])

Excellent	No limitation or difficulty on extra activity (e.g. hobby) physically, psychologically and/or socioeconomically in addition to the daily activity.
Good	Some limitation on extra activity but occasionally, physically, psychologically and/or socioeconomically but with no limitation to daily activity.
Fair	Significant limitation on extra activity but no limitation on daily activity physically, psychologically and/or socioeconomically, or occasionally some limitation on both daily and extra activity.
Poor	Significant frequent limitation on both daily activity and extra activity, physically, psychologically and/or socioeconomically.
Bad	Profound limitation on daily activity as well as extra activity or no daily activity feasible without assistance physically, psychologically and/or socioeconomically.



SEG	0	1	2
Echogenicity	Low	Increased	Increased
Echogenic lines	Clear	Unclear but identifiable	Unidentifiable
SEFS	**0**	**1**	**2**
Echo-free space (EFS)	No EFS	Horizontally oriented EFS only (<45° to the skin)	Presence of vertically oriented EFS (≥45° to the skin) Bridging the horizontally oriented EFS

Fig. 2. SEG (Subcutaneous Echogenicity Grade), SEFS (Subcutaneous Echo-Free Space Grade.(Image reproduced from "Suehiro et al.(2018)"[18])

다고 보고하였다[17].

결 론

림프부종의 "임상적" 분류 및 병기 결정은 임상에서 가장 널리 사용된다. 림프부종을 분류하고 단계화하려는 수많은 시도가 있었지만 병인 생리학을 정의하거나 기록된 단계 사이의 중요한 중첩을 설명하는 포괄적인 관점을 제공하는 단일 방법은 부족하며, 임상 소견과 객관적인 평가 도구, 장애 상태, 염증에 대한 평가 등을 통합하여 향후 병기 설정을 위한 지속적인 개발 노력이 필요하다.

REFERENCES

1. Gordon K, Mortimer PS, van Zanten M, Jeffery S, Ostergaard P, Mansour S. The St George's classification algorithm of primary lymphatic anomalies. Lymphatic Research and Biology 2021;19:25-30.
2. Gordon K, Varney R, Keeley V, Riches K, Jeffery S, Van Zanten M, et al. Update and audit of the St George's classification algorithm of primary lymphatic anomalies: a clinical and molecular approach to diagnosis. Journal of Medical Genetics 2020;57:653-659.
3. Olszewski W. Recurrent bacterial dermatolymphangioadenitis (DLA) is responsible for progression of lymphedema. Lymphology 1996;29:331-334.
4. Földi M, Kubik S. Textbook of lymphology. 1st ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2004.
5. Weissleder H, Schuchhardt C, Baumeister RGH. Lymphedema: diagnosis and therapy. 2nd ed. Bonn: Kagerer Kommunikation; 1997.
6. Daroczy J. Pathology of chronic lymphedema. Lymphology 1994;6:91-106.
7. Ostby PL, Armer JM, Dale PS, Van Loo MJ, Wilbanks CL, Stewart BR. Surveillance recommendations in reducing risk of and optimally managing breast cancer-related lymphedema. Journal of personalized medicine 2014;4:424-447.
8. Mortimer P. Managing lymphedema. Clin Exp Dermatol 1995;13:499-505.
9. Földi E, Földi M, Weissleder H. Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. Angiology 1985;36:171-180.
10. Cornely M. Lymphology. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2006;4:564-578.
11. Lee B, Bergan J. New clinical and laboratory staging systems to improve management of chronic lymphedema. Lymphology 2005;38:122-129.
12. Azevedo W, Boccardo F, Zilli A, Maccio A, Melocouto E, Stein C, et al. A reliable and valid quality of life in patients with lymphedema–version of the SF-36. Lymphology 2002;35:177-180.
13. Coroneos CJ, Wong FC, DeSnyder SM, Shaitelman SF, Schaverien MV. Correlation of L-Dex bioimpedance spectroscopy with limb volume and lymphatic function in lymphedema. Lymphatic research and biology 2019;17:301-307.
14. Ward LC, Koelmeyer LA, Moloney E. Staging breast cancer-related lymphedema with bioimpedance spectroscopy. Lymphatic Research and Biology 2022;20:398-408.
15. Yang EJ, Kim SY, Lee WH, Lim J-Y, Lee J. Diagnostic accuracy of clinical measures considering segmental tissue composition and volume changes of breast cancer-related lymphedema. Lymphatic Research and Biology 2018;16:368-376.
16. Giray E, Yağcı İ. Interrater and intrarater reliability of subcutaneous echogenicity grade and subcutaneous echo-free space grade in breast cancer-related lymphedema. Lymphatic research and biology 2019;17:518-524.
17. Erdogan Iyigun Z, Agacayak F, Ilgun AS, Elbuken Celebi F, Ordu C, Alco G, et al. The role of elastography in diagnosis and staging of breast cancer-related lymphedema. Lymphatic research and biology 2019;17:334-339.
18. Suehiro K, Morikage N, Ueda K, Samura M, Takeuchi Y, Nagase T, et al. Aggressive decongestion in limbs with lymphedema without subcutaneous echo-free space. Annals of Vascular Surgery 2018;53:205-211.