

유방암 환자에서 근거기반의 림프부종 예방관리

국립암센터 재활의학과¹, 유방암센터²

유지성¹, 정승현¹, 정소연²

Evidence Based Precaution of Lymphedema in Breast Cancer

Ji Sung Yoo, MD¹, Seung Hyun Chung, MD¹, So-Youn Jung, MD²

¹Department of Rehabilitation Medicine, ²Center for Breast Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea

Breast-cancer related arm-lymphedema (BCRL) is one of the most common and severe side effects of breast cancer treatment and results in a negative impact on the quality of life. High body mass index, type of axillary surgery, number of excised axillary lymph nodes, types and cycles of chemotherapy, and extent of radiotherapy have been reported to increase risk of BCRL. Almost of BCRL has been reported to occur during the first 2-3 years after surgery. In the life styles, air travel, ipsilateral arm blood pressure measurements, and skin/veno puncture have had no effect of BCRL. Extreme temperature such as sauna, and cellulitis would increase risk of BCRL. Clinicians need to educate their patients with evidence-based precaution guideline.

Key Words: Breast cancer • Lymphedema • Precaution, Risk factor

서 론

림프부종은 림프 순환의 장애나 림프액 흡수의 결핍으로 간질액이 축적되는 병적 현상으로, 겨드랑 림프절 절제술을 포함하는 유방암 치료 후 가장 흔한 합병증으로 알려져 있고, 보고에 따라 5-50% 정도 발생하는 것으로 알려져 있다[1]. 유방암 환자에서 림프부종은 불안, 우울을 포함한 삶의 질 저하를 초래하는 것으로도 보고되고 있다[2].

유방암 환자에서의 림프부종 발생과 관련한 기전을 살펴보면 수술로 인해 총 림프 순환 수요량(total lymphatic capacity)

이 감소하는데 대부분은 회복되고, 그 중 완전히 회복되지 않은 잠재적 림프부종군이 전반적 림프부종군이 될 것으로 여겨지고 있다[3]. 이 과정에서 항암이나 방사선 치료 및 생활 요인들이 주요 악화요인으로 작용할 수 있는데, 기전으로는 림프액의 생성이 증가하는 요인이나 림프 순환을 저하하는 요인에 의해 림프부종이 발생하는 것으로 이해되고 있다[1,4]. 림프 생성이 증가하는 요인으로 비행과 같이 저기압의 환경에 장시간 노출되는 경우, 항암 치료로 인한 전신부종, 과도한 운동, 반복된 감염, 더운 환경에 노출되는 상황을 들 수 있고, 림프 순환이 저하된 상황으로는 수술 이외에도 방사선 치료로 인한 주변조직의 섬유화, 활동량 저하 등을 들 수 있다. 또한 이 두 가지의 기전이 복합적으로 림프부종을 유발, 악화시킬 수 있을 것으로 받아들여지고 있다[1,4,5].

이에 본 연구에서는 유방암 환자에서 림프부종의 임상병리적 위험요인과 호발 시기 및 유방암 치료 후 생활습관과 림프부종 발생에 대한 연구들을 살펴보고, 이를 기반으로 한 맞춤형

▶ Received: November 3, 2019, ▶ Accepted: November 15, 2019
Address for correspondence: **So-Youn Jung**, MD, PhD
Center for Breast Cancer, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro,
Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea
Tel: +82-31-920-1681, Fax: +82-31-920-1759
E-mail: goje1@ncc.re.kr

예방 지침의 근거를 제시하고자 한다.

본 론

1. 림프부종의 임상병리학적 위험요인

유방암 환자에서 환자가 가진 요인들과 치료의 종류들이 림프부종의 위험을 높일 수 있다고 알려져 있다. 진단 당시 과체중인 경우(HR 1.4, RR 5.5 in higher BMI [6], BMI 1 증가시 OR 1.05 [7])이나 수술 후 월 10파운드 (lb.)의 체중변화가 있는 경우 림프부종 발생이 증가한다는 보고들이 있다[8].

유방암 치료의 방법들도 림프부종에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 수술의 경우, 유방 전절제술을 받은 경우(RR, 1.42 [9]), 겨드랑 림프절 광청술을 받은 경우(RR, 3.07 [9]), 수술로 제거된 림프절의 개수가 많을수록(10개 이상 제거된 경우, HR, 2.81[10]) 전이된 림프절의 개수가 많을수록(RR, 1.54 [9]) 림프부종의 위험이 높아지는 것으로 보고되었다.

항암 치료의 경우, 항암 치료를 받지 않은 경우에 비해 수술 후 항암 치료를 받은 경우(HR 4.14 [10], OR 2.7-7.4 [6]), 수술 후 항암치료보다 선행항암을 받은 경우(HR 1.39 [11]), taxane 계열의 항암이 이루어진 경우(HR 2.07 [11])에 림프부종 위험이 증가했다는 연구들도 있었다.

방사선 치료의 경우 방사선을 받지 않은 환자에 비해 방사선 치료를 받은 경우(RR, 1.92; 1.62-2.28 [9]), 겨드랑 부분을 포함한 방사선 치료를 받은 경우(RR, 2.97; 2.06-4.28 [9]), 쇄골 상부를 포함한 방사선을 받은 경우에(HR 3.2; 2.14-4.90 [10]) 림프부종 발생이 증가하는 것으로 나타났다.

유방재건과 림프부종에 관해서는 연구 결과들이 다양하게 나타나는데, 유방 보형물을 넣지 않은 유방암 환자의 26.7%에서 림프부종이 나타났고, 자가조직을 이용한 유방재건을 받은 환자에서 9.9%, 유방 보형물을 이용한 유방재건 환자에서 4%의 림프부종이 발생한다는 결과를 바탕으로 동시재건을 환자에서 림프부종 발생이 적다는 연구도 있었으나[12], 재건이 림프부종 발생이나 예방에 상관이 없다는 보고도 있었다[13]. 또한 국내 연구에 따르면, 자가조직을 이용한 재건술을 받은 환자에서 보형물을 이용한 재건술을 받은 환자보다 림프부종이 적었다는 보고도 있었다[14].

이러한 위험요인들을 기반으로 림프부종 발생을 예측할 수 있는 모델들도 제시된 바 있는데, 겨드랑 림프절 광청술을 받은 환자에서 5년 이내의 림프부종 발생 예측모델(www.lymphedemaris.com)에서는 나이, 체질량지수, 항암 치료 회수, 겨드랑 림프절 절제술의 범위, 방사선 치료의 범위, 장액종(seroma) 여부, 초기 부종 발생 여부를 기반으로 하였고[15], 국내 연구에서 제시한 림프부종 발생 모델에서는 제거된 겨드랑 림프절의 개수, 항암 여부, 방사선 범위를 기반으로 제시하였다[10].

2. 림프부종의 호발시기

유방암 수술 후 림프부종 예방과 관련하여 어느 시점까지 주의해야 하는지, 평생 주의를 해야 하는지에 대한 질문에 대해 어떤 양상으로 발생하고 어느 시점까지 호발하는지에 대한 연구가 그 대답을 일부 대신할 수 있다. 림프절 양성인 385명의 환자를 대상으로 10.1년간 림프부종의 발생을 관찰한 연구에서 23.5%의 환자에서 림프부종이 발생하였고, 방사선 치료 후 첫 2년 안에 87.1%가 발생하였고, 그 이후에는 발생속도가 감소하는 것을 확인하였다[16]. 겨드랑 림프절 광청술을 한 772명의 유방암 환자에서도 5년간 17%의 림프부종을 보고하였는데, 이중 수술 후 2년 이내에 76%, 3년 이내 발생한 경우가 91%에 이르렀다[10]. 이러한 결과는 다른 연구들에서도 유사한 결과를 보였다[6,16,17].

3. 림프부종의 생활습관 관련 위험요인

치료 후 림프부종 발생과 관련된 다양한 생활습관에 대한 연구들이 진행된 바 있다. 비행이 림프부종의 위험을 높이는가에 대해서는 대부분의 연구들이 관련이 없음을 보고하고 있다[1]. 327명의 양측 유방 수술을 받은 유방암 환자에서 림프부종과 관련된 생활습관을 조사한 결과 혈압측정, 채혈, 정맥주사, 비행회수가 림프부종과 관련이 없음을 보였다[18]. 632명의 유방암 환자들을 관찰한 결과에서도 비행회수, 비행시간, 혈압측정, 채혈, 정맥주사는 림프부종의 위험을 높이지 않았고, 봉와직염 발생만 림프부종의 위험을 높이는 것으로 나타났다[5]. 또한, 정기적인 운동을 하지 않은 경우(OR 2.1-6.1)

림프부종의 위험이 증가한다는 보고들이 있었다[6]. PAL (Physical Activity and Lymphedema) 연구에서는 30가지의 생활 습관과 림프부종의 발생을 살펴본 결과, 사우나 이용만이 림프부종의 유의한 위험습관(OR 6.67; 1.36-32.56)으로 나타났다[19].

Asdourian 등의 연구에 따르면 기존의 연구 결과 중 level II [20] 이상의 수준의 연구들을 기반으로 살펴보았을 때, 비행과 유방암 환자에서 림프부종 발생을 본 3개의 level II 연구에서 모두 림프부종의 발생에 영향이 없음을 보고하였고, 혈압 측정과 림프부종과의 관련성을 살펴본 2개의 연구와 체혈이나 정맥주입이 림프부종에 미치는 영향을 살펴본 3개의 연구에서 모두 림프부종의 위험을 높이지 않는 것으로 보고되었다[1]. 다만, 수술 받은 팔의 염증 발생과 림프부종 발생과의 연구 3개 중 2개에서는 염증은 림프부종 발생을 높이는 것으로 보고하였다[1]. 운동과 림프부종과의 관련성을 살펴본 연구들에서도 저항성 운동이나 근력운동 및 유산소 운동 모두 림프부종의 위험과 상관없는 것으로 나타났다[4].

도수림프배출법(manual lymphatic drainage)가 림프부종을 예방할 수 있는지를 살펴본 160명을 대상으로 한 무작위배정 연구에서 다양한 방법으로 림프부종을 평가했을 때 예방효과가 없는 것으로 보고되었다[21]. 10개의 기존 연구들을 메타 분석한 결과에서도 도수림프배출이 림프부종 예방에 효과가 없는 것으로 동일하게 보고된 바 있다[22].

이러한 연구들을 기반으로 현재 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 권고안을 포함한 다른 지침들에서도 비행, 혈압측정, 운동은 유지하되 염증이 발생한 경우 즉각적으로 치료하고 적절한 체중을 유지할 것을 권장하고 있다 [23,24].

결론

유방암 환자에서 림프부종의 발생은 수술, 항암, 방사선 치료 등의 치료요인과 비만, 체중의 급격한 변화 등의 환자요인이 영향을 미칠 수 있다. 또한 치료 후 2-3년 이내에 급격히 발생한 이후 발생이 감소하기 때문에 호발하는 시기에 특별한 주의가 필요하겠다. 치료 후 림프부종을 예방하기 위해서는 사우나와 같은 고온에 노출되는 상황을 피하고, 봉와직염과 같은 염증을 예방하고 발생한 경우 즉각적이고 적절한 치료가

이루어져야 하겠다. 반면, 비행, 체혈, 혈압측정과 같은 요인은 림프부종에 큰 영향을 미치지 않는다는 연구결과를 바탕으로 불필요한 제한이 발생하지 않도록 적절한 교육이 이루어져야 할 것이다.

Acknowledgments

This research was supported by National Cancer Center Grant NCC-1910241 by the National Cancer Center, Republic of Korea.

REFERENCES

- Asdourian MS, Skolny MN, Brunelle C, Seward CE, Salama L, Taghian AG. Precautions for breast cancer-related lymphoedema: risk from air travel, ipsilateral arm blood pressure measurements, skin puncture, extreme temperatures, and cellulitis. *Lancet Oncol* 2016;17:e392-405.
- Ahmed RL, Prizment A, Lazovich D, Schmitz KH, Folsom AR. Lymphedema and quality of life in breast cancer survivors: the Iowa Women's Health Study. *J Clin Oncol* 2008;26:5689-5696.
- Foldi E, Foldi M, Clodius L. The lymphedema chaos: a lancet. *Ann Plast Surg* 1989;22:505-515.
- McLaughlin SA, DeSnyder SM, Klimberg S, Alatrisme M, Boccardo F, Smith ML et al. Considerations for clinicians in the diagnosis, prevention, and treatment of breast cancer-related lymphedema, recommendations from an expert panel: Part 2: Preventive and therapeutic options. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2827-2835.
- Ferguson CM, Swaroop MN, Horick N, Skolny MN, Miller CL, Jammallo LS et al. Impact of ipsilateral blood draws, injections, blood pressure measurements, and air travel on the risk of lymphedema for patients treated for breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:691-698.
- DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:500-515.
- Gross JP, Whelan TJ, Parulekar WR, Chen BE, Rademaker AW, Helenowski IB et al. Development and validation of a nomogram to predict lymphedema after axillary surgery and radiation therapy in women with breast cancer from the NCIC CTG MA.20 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:165-173.
- Jammallo LS, Miller CL, Singer M, Horick NK, Skolny MN, Specht MC et al. Impact of body mass index and weight fluctuation on lymphedema risk in patients treated for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;142:59-67.
- Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK,

- Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1959-1972.
10. Kim M, Kim SW, Lee SU, Lee NK, Jung SY, Kim TH et al. A model to estimate the risk of breast cancer-related lymphedema: combinations of treatment-related factors of the number of dissected axillary nodes, adjuvant chemotherapy, and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86: 498-503.
11. Jung SY, Shin KH, Kim M, Chung SH, Lee S, Kang HS et al. Treatment factors affecting breast cancer-related lymphedema after systemic chemotherapy and radiotherapy in stage II/III breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148:91-98.
12. Miller CL, Colwell AS, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, O'Toole JA et al. Immediate implant reconstruction is associated with a reduced risk of lymphedema compared to mastectomy alone: A prospective cohort study. *Ann Surg* 2016;263:399-405.
13. Basta MN, Fischer JP, Kanchwala SK, Silvestre J, Wu LC, Serletti JM et al. A propensity-matched analysis of the influence of breast reconstruction on subsequent development of lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2015;136:134e-143e.
14. Lee KT, Bang SI, Pyon JK, Hwang JH, Mun GH. Method of breast reconstruction and the development of lymphoedema. *Br J Surg* 2017;104:230-237.
15. Bevilacqua JL, Kattan MW, Changhong Y, Koifman S, Mattos IE, Koifman RJ et al. Nomograms for predicting the risk of arm lymphedema after axillary dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2580-2589.
16. Rupp J, Hadamitzky C, Henkenberens C, Christiansen H, Steinmann D, Bruns F. Frequency and risk factors for arm lymphedema after multimodal breast-conserving treatment of nodal positive breast Cancer - a long-term observation. *Radiat Oncol* 2019;14:39.
17. Norman SA, Localio AR, Potashnik SL, Simoes Torpey HA, Kallan MJ, Weber AL et al. Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms. *J Clin Oncol* 2009;27:390-397.
18. Asdourian MS, Swaroop MN, Sayegh HE, Brunelle CL, Mina AI, Zheng H et al. Association between precautionary behaviors and breast cancer-related lymphedema in patients undergoing bilateral surgery. *J Clin Oncol* 2017;35: 3934-3941.
19. Showalter SL, Brown JC, Cheville AL, Fisher CS, Sataloff D, Schmitz KH. Lifestyle risk factors associated with arm swelling among women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:842-849.
20. Cemal Y, Pusic A, Mehrara BJ. Preventative measures for lymphedema: separating fact from fiction. *J Am Coll Surg* 2011;213:543-551.
21. Devoogdt N, Geraerts I, Van Kampen M, De Vrieze T, Vos L, Neven P et al. Manual lymph drainage may not have a preventive effect on the development of breast cancer-related lymphoedema in the long term: a randomised trial. *J Physiother* 2018;64:245-254.
22. Huang TW, Tseng SH, Lin CC, Bai CH, Chen CS, Hung CS et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol* 2013;11:15.
23. Clinical practice guidelines in oncology - v.1. 2019. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF.
24. Ahn S, Port ER. Lymphedema precautions: Time to abandon old practices? *J Clin Oncol* 2016;34:655-658.