REVIEW ARTICLE

ISSN 2508-190X

CLL 5(1):12-16, 2020

www.kslymph.or.kr

수술 후 림프 흐름의 변화: 서술적 검토

울산대학교 공과대학 전기공학부 의공학과, 충남대학교 의과대학 세종 충남대학교병원 재활의학과

황 창 호

Post-Operative Change of Lymphatic Flow: A Narrative Review

Chang Ho Hwang, MD

Department of Biomedical Engineering, University of Ulsan, Ulsan, Korea and Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Chungnam National University Sejong Hospital, Chungnam National University College of Medicine, Sejong, Korea

Apart from lymph node dissection or not, any kinds of soft tissue-injuring operation can make lymphatic system be modified during postoperative period. These kinds of lymphatic system changes have dynamically progressed over the whole body, including internal organs, in gross level as times goes on. In terms of homeostatic maintenance trial, either of regeneration and aggravation occurs simultaneously. The wider is degree of operation or lymphatic system injury, the more powerful is regeneration trial induced. The postoperational state of lymphatic system can be affected by external factors such as rehabilitation or drugs as well as by whether success or failure of regeneration. Because postoperational regeneration commonly occurs during acute or subacute period following surgery, any sorts of regeneration-aiming treatments should be provided to patients in accordance with time-strategy. However, newly developed collateral lymphatic pathways can be used as a metastatic pathway of cancer cells following operation.

Key Words: Lymphatics · Lymphedema · Surgery

서 론

림프부종은 림프절 전이, 방사선치료 후, 부인과암, 유방암, 전립선암, 두경부암을 포함한 다양한 종양 수술 후와 그 밖의 암 관련 상황에서 다양하게 발생한다[1-7]. 또한 발병 후 일정 환자군에서 지속적으로 표피, 진피, 피하지방, 근육에 걸쳐 변화를 보일 수 있다[8]. 이러한 악화에는 TGF-β, TNF-α, IL-6, IL-8 등 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine) 등 매우 많은 분자생물학적 요소와 병태생리학적 요소들이 관여하는 것으로 알려져 있다[9,10]. 하지만 이러한 변화는 질병 발생 이후뿐 아니라, 수술과 같은 림프계통(lymphatic system)의 급격한 변화 후에도 발생할 수 있다. 더불어 이러한 악화가 재활치료에 대한 무반응을 의미하는 것이 아니기 때문에[11,12], 수술 후 발생한 림프계통의 변화에 대한 이해가 필요하다. 이러한 이해를 증가시키기 위하여 아래에서 서술형 검토를 하고자 한다.

▸Received: May 22, 2020, ▸Accepted: May 27, 2020

Address for correspondence: **Chang Ho Hwang,** MD, PhD
Department of Biomedical Engineering, University of Ulsan, Ulsan, Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Chungnam National University Sejong Hospital, Chungnam National University School of Medicine, 20, Bodeum 7-ro, Sejong 30099, Korea
Tel: +82-44-995-4715, Fax: +82-44-995-4715
E-mail: chhwang1220@cnu.ac.kr/chhwang1220ciba@gmail.com

본 론

Akita 등이 발표한 좌측 유방암 진단 후 유방절제술과 액와 림프절 절제술을 시행 받은 38세 여자 환자의 증례는 수술 후

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/).

림프계통의 변화에 대한 독자들의 환기에 대한 필요성을 보여준다. 해당 환자는 수술 전 환측 상지에 임상적 부종 소견은 없었으며, Indocyanine green 림프조영술 상 linear pattern을 보이는 정상 소견이었다. 수술 후 3개월 환측 상지에서 무거운 감을 호소하였으나 의미 있는 부종 소견은 관찰되지 않았고, Indocyanine green 림프조영술 상 splash pattern이 관찰되었다. 수술 12개월 후 환측 상지 부피의 의미 있는 증가가 관찰되었으며, Indocyanine green 림프조영술 상 stardust pattern로 악화되었다[13]. 이러한 증례처럼 림프계통은 수술 후에도 매우 역동적으로 변화함을 알 수 있다. 같은 연구자가 진행한 수술 전 Indocyanine green 림프조영술 상 정상 소견을 보였던 196개의 유방암(189 환자)을 대상으로 한 전향적 관찰연구를 참조하면 이러한 변화무쌍한 수술 후 변화를 이해할 수 있다. 수술 후 초기 146개의 환측 상지에서 Indocyanine green 림프조영술 상 linear pattern이 보였다. 하지만 24개의 환측 상지는 splash pattern을 보였으며, 이러한 소견은 시간의 경과에 따라 9개의 linear pattern과 6개의 splash pattern, 9개의 stardust pattern로 변화되었다. 초기부터 Indocyanine green 림프조영술 상 stardust pattern을 보인 20개의 상지와 앞에서 언급된 splash pattern에서 stardust pattern로 변화한 9개의 상지는 평균 20개월의 압박 치료 후 6개의 상지에서 linear pattern으로 호전되고, 3개의 상지는 splash pattern으로 호전되었다. 초기 Indocyanine green 림프조영술 상 no flow를 보였던 5개의 상지는 압박 치료 후 2개의 상지는 linear pattern으로 호전되었고, 3개의 상지는 stardust로 변화되었다. 결론적으로 유방절제술과 액와림프절 절제술 후 17.9%에서 치료가 요구되었으며, 최종적으로 12.2%에서 치료에 무반응을 보이는 등 시간의 경과와 치료에 따른 역동적 변화를 보여주었다[13].

수술 후 림프계통의 변화는 사지 말단뿐 아니라, 신체 내부 장기에서도 관찰될 수 있다. Nohara 등이 발표한 12개체의 돼지를 대상으로 한 내시경적 점막하 절제술 전 주입된 Indocyanine green에 대한 관찰연구에서 근거를 찾을 수 있다. 수술 4주 후 진행된 Indocyanine green 림프조영술 상 11개체에서는 림프 흐름의 변화가 관찰되지 않았으나, 1 개체에서 우측 위대망동맥(gastroepiploic artery)을 따라 배출(drainage)되던 림프 흐름이 위 중간 부위에서 사라지고 대신 위 하단부에서 새로이 생성되는 것을 관찰할 수 있었다[14]. 림프절 절제술이 동반되지 않은 국소 부위의 수술만으로도 본래의 림프계통의 흐름이 변화할 수 있음을 유추할 수 있다.

이러한 림프계통의 변화는 수술뿐 아니라, 외상 또는 조직 손상 후에도 발생할 수 있다. Hara 등이 발표한 유방절제술 및 방사선 치료의 과거력을 가진 77세 환자에서 수술 22년 후 발생한 부종에 대한 정맥-림프관 문합술(lymphaticovenous anastomosis) 중 수행한 Indocyanine green 림프조영술 상 전완 중간부위까지 배출되던 linear pattern이 갑자기 차단되고, 차단부위 직전에서 위축(atrophy)된 림프관과 근위부에서 림프관의 확장을 관찰하였다[15]. Zanten 등이 비골 골절 후 골 및 연부 재건술을 시행 받은 17명을 대상으로 한 건측 비교 전향적 관찰 연구에서 저하된 림프관 기능과 진피 역류(dermal backflow)등 림프부종 발현 시 관찰되는 Indocyanine green 림프조영술 패턴이 관찰되었다[16]. 림프부종의 발현에 기여하는 인자로서 종양 수술만이 아니라, 연부 조직을 손상시킬 수 있는 여러 종류의 수술은 모두 림프계통의 변화를 유발할 수 있음을 시사한다.

이러한 수술 중 림프부종이 가장 흔하게 발생하는 수술은 유방절제술이다. 유방절제술 후 림프계통 변화에 대하여 이해를 위하여 Oliveira 등의 전향적 관찰 연구를 참조할 수 있다. 유방절제술을 받은 105명의 환자를 대상으로 수술 전과 수술 후 2개월에 시행된 림포신티그래피(lymphoscintigraphy) 양상을 비교한 결과 유방절제술 후 액와림프절 섭취율(uptake)이 감소하고 림프절 시각화(visualization) 속도가 지연되는 대신 간(liver) 섭취율은 증가하였으며, 진피 역류나 곁순환(collateral circulation)의 의미 있는 변화는 없었다. 또한 이러한 변화는 임상적 소견과 의미 있는 연관성을 보이지 않았다[17]. 이를 통하여 수술 후 림프계통의 변화는 전신에 걸쳐 수개월에 걸쳐 진행되나, 무척 다양하며 임상적 소견과 일치되지 않은 채 진행될 수 있다는 점을 유추할 수 있다. Estourgie 등은 유방절제생검(excision biopsy)을 받은 25명의 최소 2주간의 수술 전 후 림포신티그래피 전향적 비교 연구에서 17명의 환자에서 림프 흐름의 배출 패턴 변화를 보고하였다. 이 중 액와림프절 배출 변화는 13명에서 관찰되었으며, 내젖샘 림프사슬(internal mammary lymphatic chains)의 변화는 13명에서 관찰되었다[18]. 이를 고려 시 림프절 절제 여부와 수술의 범위

와 무관하게 림프계통은 변화될 수 있음을 유추할 수 있다. Akita 등은 유방절제술과 액와림프절 절제술 후 림포신티그래피 비교를 통한 전향적 관찰 연구에서 81.9%에서 재활치료가 필요 없었으며, 치료군 또한 31.8%에서 압박 치료에 반응 하였다고 보고하였다[13]. 이를 고려 시 수술 후 발생하는 림프계통의 변화는 일방향(unidirectional) 악화만 존재하는 것은 아니며, 경과 또한 치료에 따라 변형될 수 있음을 시사한다.

이러한 수술 후 림프계통의 변화는 거시적 규모에서 새로이 재편될 수 있다. Plego 등은 다양한 유방암 수술 병력을 가진 115명의 감시림프절(sentinel lymph node) 절제술 관련 전향적 연구에서 84%에서 감시림프절이 관찰되었다. 이중 70%는 액와에서 관찰되었고, 37%는 한 곳 이상에서 관찰되었으며 16%에서 관찰되지 않았다. 이러한 액와 외 감시림프절률은(51%) 유방암 수술 병력이 없는 유방암 환자군의 비율(33%)보다 의미 있게 높은 것이며, 미발견율(16%) 또한 수술 병력이 없는 유방암환자군(3.5%)보다 의미 있게 높은 것이다[19]. 이러한 전신적 림프계통의 변화는 수술이 아닌 경우에도 발생할 수 있다. Plego 등은 맨틀(mantle) 방사선치료 과거력을 가진 22명에게 시행된 최대 49개월간의 감시림프절 절제술 관련 전향적 연구에서 감시림프절은 86%에서 관찰되었고, 41%에서 액와 외로 배출되었다고 보고하였다. 이러한 액와 외 감시림프절율(41%) 또한 유방암 수술을 받지 않은 유방암 환자군의 비율(33%)보다 의미 있게 높았으며, 미발견율(14%) 또한 유방암 수술 병력이 없는 유방암환자군(3.5%)보다 의미 있게 높게 관찰되었다[20]. 비슷한 맥락으로 수술 후 림프계통 변화는 내부 장기인 간의 림프 흐름에도 영향을 줄 만큼 전신에 걸쳐 새롭게 재편될 수 있다[17].

이러한 수술 후 림프계통의 전신적 변화는 경우에 따라 림프계통의 재생을 시도한다. Blum 등은 쥐를 이용한 감시림프절/액와림프절/다리오금림프절(popliteal lymph node) 절제술 후 4주간의 관찰 연구를 보고하였다. 감시림프절 절제술은 림프계통의 의미 있는 변화를 유발하지 않았으나, 액와림프절 절제술은 기존에 알려진 림프계통의 악화 소견 외에도 추가적으로 신생 곁림프관(collateral lymphatic vessels) 생성을 통한 림프 흐름의 재경로화(rerouting)가 관찰되었으며, 이러한 재경로화는 절제된 액와림프절과 멀리 존재하는 서혜부림프절(inguinal lymph node)로 배출되었다[21]. 이는 손상 정도가 적은 수술은 림프계통 보상을 위한 재생 촉발이 불충분할 수 있으며, 손상 정도 또는 림프 흐름의 악화 수준이 인체 항상성(homeostasis) 유지를 위한 재생 촉발에 영향을 줄 수 있고, 이러한 시도는 전신 수준에서 발생함을 시사한다. Kwon 등은 쥐를 대상으로 단일 액와림프절 절제술 후 근적외선 형광검사(near infrared fluorescence)를 이용한 림프계통 재생 연구를 보고하였다. 수술 후 6일부터 서혜부-액화 림프절간 집합림프관(intermodal collecting duct)에서 분지하는 측면(lateral) 및 역방향(retrograde) 림프 흐름이 새로이 관찰되었다. 또한, 공기 압박 치료 후 서혜부-액화 림프절간 집합림프관의 흐름이 일부 증가하며, 혈관내피성장인자-C (vascular endothelial growth factor [VEGF]-C) 투입으로 부적절한 림프 배출이 교정되었다[22]. 즉 림프계통 재생 시도는 재활 치료 또는 외부 약물 투입을 통하여 조절할 수 있음을 시사한다. Kwon 등은 쥐를 대상으로 다리오금림프절 절제술에 이은 하지에 흑색종(melanoma) 착상 후 근적외선 형광검사를 이용한 림프계통 관찰 연구를 보고하였다. 림프절제술 부근에서 림프관의 재생 용적(capacity) 및 수축력 증가와 곁림프경로(collateral lymphatic pathway)의 발달이 한시적으로 관찰되었으며, 이러한 재생 시도는 13일 이후 감퇴하였다. 또한 흑생종 전이는 새로이 생성된 곁림프경로를 통하여 이루어졌다. 이를 통하여 림프계통 재생 관련 치료는 급성기에 선행되어야 하며, 경우에 따라 이러한 재생 시도가 수술 후 암 전이의 하나의 경로로 작용할 수 있음을 유추할 수 있다[23]. 이러한 자발적 재생의 시도는 인간을 대상으로 한 사체 연구에서도 보고되었다. Suami 등은 방사선동의원소 주입 후 방사선 촬영 기반 일측 전유방절제술과 액와림프절 절제술 병력의 사체 부검 연구를 보고하였다. 환측 상지에서 섬유화와 폐쇄로 인하여 완관절(elbow) 근위부 표층 림프관망(lymphatic network)이 소실되고 차단된 표층 림프관망을 우회하여 심부 림프계통으로 배출되는 우회(circuitous) 림프경로가 발현되어 잔존하는 액와림프절로 최종 배출되었다[24].

수술 후 림프계통 변화를 평가하는데 영상의학 검사가 매우 중요하게 사용된다. 이러한 검사법의 장단점과 해석의 오류를 아는 것이 수술 후 림프계통 변화를 해석하는데 근간이 된다. Indocyanine green 림프조영술과 림포신티그래피가 이러한 목적으로 많이 사용되고 있다. Indocyanine green 림프

조영술은 2007년 처음 도입되어 저렴하게 평가가 가능하다는 장점이 있지만, 2 cm 이상의 피하지방 하 림프관 구분이 불가능하여 피검사자 선정에 제한이 있다[13]. 림포신티그래피는 비만 여부에 상관없이 전신의 림프 기능을 평가할 수 있어 가장 많이 사용된다. 하지만 개인 간 및 개인 내 사지 간 림프 흐름의 수준과 속도가 다를 수 있어 객관화에 어려움이 있다[25]. Rossi 등은 16명의 흑색종 환자와 10명의 건강군에게 조영제 주사 후 120분 간의 감시림프절 림포신티그래피는 비교 연구를 보고하였다. 흑색종 환자군 37.5%에서 좌우 불일치가 관찰되었으며, 정상군 50%에서 좌우 불일치가 관찰되었다[26]. 세부 진단기준에서 유방절제술과 액와림프절 제거 후 림프부종의 림포신티그래피 진단 기준은 쇄골하(infraclavicular)/쇄골상(supraclavicular) 림프절의 섭취 소실과 진피 역류로 알려져 있지만[27], 액와림프절의 조영제 섭취만으로는 정상적 림프계통이라고 단정할 수 없다[28]. 이론적으로는 액와림프절 절제술 후 액와림프절 섭취는 관찰되면 안되지만, 림프 기능이 일부 남아 있거나 절제가 불충분한 경우 관찰될 수도 있다. 또한 수술 후 12개월 간의 관찰 증례에서 보듯이 팔머리동맥(brachiocephalic artery)을 따라 새로운 집합림프계(collecting lymphatics)가 생성되어 액와림프절을 우회하여 쇄골상 림프절로 배출되는 경우도 발생할 수 있으므로[25], 액와림프절의 조영제 섭취는 매우 조심스런 해석이 필요하다[28]. 림포신티그래피와 PET 또는 CT를 결합하면 심부 림프계통을 자세히 평가할 수 있다는 장점이 있으나 아직 실험 단계이다[29,30].

결 론

림프절 절제술 동반 여부와 관계없이 연부 조직 손상이 발생하는 수술은 범위에 무관하게 림프계통의 변화를 유발할 수 있다. 림프계통은 손상 이후 신체 내부 장기를 포함한 전신에서 거시적 수준으로 시간의 경과에 따라 변화한다. 이러한 변화는 인체 항상성 유지를 위한 시도로 악화와 재생이 동시에 진행되며, 수술의 절제 범위나 림프 흐름의 손상 정도에 비례하여 재생 시도가 발생한다. 재생의 성공 여부에 따라 수술 후 경과는 변화될 수 있으며, 약물 및 재활 치료와 같은 외부 인자도 영향을 줄 수 있다. 재생은 손상 초기에 발생하므로 관련 치료는 수술 후 급성기와 아급성기에 집중되어야 한다. 하지만 재생된 림프계통은 수술 후 암 세포 전이의 통로가 될 수도 있다.

Acknowledgements

This work was supported by research fund of Chungnam National University.

Disclosure

The author declares no conflict of interests.

REFERENCES

1. Spector ME, Gallagher KK, McHugh JB, Mukherji SK. Correlation of radiographic and pathologic findings of dermal lymphatic invasion in head and neck squamous cell carcinoma. AJNR Am J Neuroradiol 2012;33:462-464.
2. Wang J, Iranmanesh AM, Oates ME. Skeletal scintigraphy in radiation-induced fibrosis with lymphedema. Clin Nucl Med 2017;42:231-234.
3. Deura I, Shimada M, Hirashita K, Sugimura M, Sato S, Sato S, et al. Incidence and risk factors for lower limb lymphedema after gynecologic cancer surgery with initiation of periodic complex decongestive physiotherapy. Int J Clin Oncol 2015;20:556-560.
4. Yost KJ, Cheville AL, Al-Hilli MM, Mariani A, Barrette BA, McGree ME, et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. Obstet Gynecol 2014;124:307-315.
5. O'Toole J, Jammallo LS, Miller CL, Skolny MN, Specht MC, Taghian AG. Screening for breast cancer-related lymphedema: the need for standardization. Oncologist 2013;18:350-352.
6. Sisman H, Sahin B, Duman BB, Tanriverdi G. Nurse-assisted education and exercise decrease the prevalence and morbidity of lymphedema following breast cancer surgery. J BUON 2012;17:565-569.
7. Rasmusson E, Gunnlaugsson A, Blom R, Bjork-Eriksson T, Nilsson P, Ahlgen G, et al. Low rate of lymphedema after extended pelvic lymphadenectomy followed by pelvic irradiation of node-positive prostate cancer. Radiat Oncol 2013;8:271.
8. Yoo JS, Chung SH, Lim MC, Kim YJ, Kim KG, Hwang JH, et al. Computed tomography-based quantitative assessment of lower extremity lymphedema following treatment for gynecologic cancer. J Gynecol Oncol 2017;28:e18.
9. Rockson SG. The lymphatics and the inflammatory response: lessons learned from human lymphedema. Lymphat Res Biol 2013;11:117-120.
10. Alitalo K, Tammela T, Petrova TV. Lymphangiogenesis in development and human disease. Nature 2005;438:946-953.

11. Monnin-Delhom E ME, IM Bruel. Predictive CT criteria of response to lymphatic drainage in lymphedema of the lower limbs. Lymphology 1998;31(suppl):330-334.
12. Tenenbaum A, Brorson H, Johansson E, Perbeck L, Steen-Zupanc U. Lower risk of fat formation and fibrosis if lymphedema is treated in time. Lakartidningen 2005;102:2220-2225.
13. Akita S, Nakamura R, Yamamoto N, Tokumoto H, Ishigaki T, Yamaji Y, et al. Early detection of lymphatic disorder and treatment for lymphedema following breast cancer. Plast Reconstr Surg 2016;138:192e-202e.
14. Nohara K, Goto O, Takeuchi H, Sasaki M, Maehata T, Yahagi N, et al. Gastric lymphatic flows may change before and after endoscopic submucosal dissection: in vivo porcine survival models. Gastric Cancer 2019;22:723-730.
15. Hara H, Mihara M. Blocking of the lymphatic vessel in lymphedema. Eplasty 2017;17:e11.
16. van Zanten MC, Mistry RM, Suami H, Campbell-Lloyd A, Finkemeyer JP, Piller NB, et al. The Lymphatic response to injury with soft-tissue reconstruction in high-energy open tibial fractures of the lower extremity. Plast Reconst Surg 2017;139:483-491.
17. de Oliveira MM, Sarian LO, Gurgel MS, Almeida Filho JG, Ramos CD, de Rezende LF, et al. Lymphatic function in the early postoperative period of breast cancer has no short-term clinical impact. Lymphat Res Biol 2016;14:220-225.
18. Estourgie SH, Valdes Olmos RA, Nieweg OE, Hoefnagel CA, Rutgers EJ, Kroon BB. Excision biopsy of breast lesions changes the pattern of lymphatic drainage. Br J Surg 2007;94:1088-1091.
19. van der Ploeg IM, Oldenburg HS, Rutgers EJ, Baas-Vrancken Peeters MJ, Kroon BB, Valdes Olmos RA, et al. Lymphatic drainage patterns from the treated breast. Ann Surg Oncol 2010;17:1069-1075.
20. van der Ploeg IM, Russell NS, Nieweg OE, Oldenburg HS, Kroon BB, Olmos RA, et al. Lymphatic drainage patterns in breast cancer patients who previously underwent mantle field radiation. Ann Surg Oncol 2009;16:2295-2299.
21. Blum KS, Proulx ST, Luciani P, Leroux JC, Detmar M. Dynamics of lymphatic regeneration and flow patterns after lymph node dissection. Breast Cancer Res Treat 2013;139:81-86.
22. Kwon S, Price RE. Characterization of internodal collecting lymphatic vessel function after surgical removal of an axillary lymph node in mice. Biomed Opt Express 2016;7:1100-1115.
23. Kwon S, Agollah GD, Wu G, Sevick-Muraca EM. Spatiotemporal changes of lymphatic contractility and drainage patterns following lymphadenectomy in mice. PloS One 2014;9:e106034.
24. Suami H, Pan WR, Taylor GI. Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: radiographic and anatomical study in a human cadaver. Plast Reconstr Surg 2007;120:982-991.
25. Akita S, Mitsukawa N. Comparison of preoperative and postoperative lymphatic function is essential to understand the changes in lymphatic function. Plast Reconstr Surg 2017;140:239e-240e.
26. Rossi M, Grassi R, Costa R, Di Rosa L, D'Arpa S, Moschella F, et al. Evaluation of the upper limb lymphatic system: A prospective lymphoscintigraphic study in melanoma patients and healthy controls. Plast Reconstr Surg 2016;138:1321-1331.
27. Mikami T, Hosono M, Yabuki Y, Yamamoto Y, Yasumura K, Sawada H, et al. Classification of lymphoscintigraphy and relevance to surgical indication for lymphaticovenous anastomosis in upper limb lymphedema. Lymphology. 2011;44:155-167.
28. Rossi M, D'Arpa S, Costa R, Moschella F, Cordova A. Reply: Comparison of preoperative and postoperative lymphatic function is essential to understand the changes in lymphatic function. Plast Reconstr Surg 2017;140:240e-242e.
29. Yamada K, Shinaoka A, Kimata Y. Three-dimensional imaging of lymphatic system in lymphedema legs using interstitial computed tomography-lymphography. Acta med Okayama 2017;71:171-177.
30. Pecking AP, Alberini JL, Wartski M, Edeline V, Cluzan RV. Relationship between lymphoscintigraphy and clinical findings in lower limb lymphedema (LO): toward a comprehensive staging. Lymphology 2008;41:1-10.