REVIEW ARTICLE

ISSN 2508-190X

CLL 6(1):9-14, 2021

www.kslymph.or.kr

유방암 및 부인암 환자의 방사선치료와 림프부종 발생

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실, 연세암병원 방사선종양학과

이준교, 김용배

Radiotherapy and Development of Lymphedema in Breast and Gynecologic Cancer Patients

Joongyo Lee, MD, Yong Bae Kim, MD

Department of Radiation Oncology, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Radiotherapy is an important treatment that improves the local control rate of tumors and the survival rate of patients. However, radiotherapy causes fibrosis of lymph nodes and decreases in flow and formation of lymphatic vessels, which in combination with postoperative inflammatory reactions or lymph node dissection causes lymphedema. Radiotherapy for breast cancer has been shown to be a risk factor for lymphedema through several prospective trials. In particular, the incidence of lymphedema significantly increased when extensive field of regional lymph nodes, including level 1, 2 axillary lymph node were irradiated. For gynecological cancer, radiotherapy is also known to increase the incidence lymphedema, among which external beam radiotherapy showed a higher incidence of lymphedema than intracavitary irradiation. The relationship between radiotherapy and lymphedema is an ongoing area of research, and efforts such as small field regional lymph node irradiation, hypofractionation, and intensity modulated radiotherapy were applied to minimize lymphedema. Moreover, efforts to reduce the incidence of lymphedema will be needed through appropriate multidisciplinary discussions among oncologists.

Key Words: Radiotherapy · Lymphedema · Breast Cancer · Gynecologic Neoplasms

서 론

방사선치료는 종양학의 오랜 역사와 함께하였으며, 종양의 국소제어율과 환자의 생존율을 연장시켜 주는 중요한 치료 요법이다. 그러나 방사선치료는 조사되는 정상 조직의 종류와 조사량에 따라 신경 손상, 섬유화, 만성 통증, 골절, 림프부종 등의 위험을 수반하며, 그 중 림프부종은 가장 흔하게 나타나는 방사선치료 관련 부작용이다[1].

방사선치료로 인한 림프부종은 다음과 같은 병태 생리학적인 기전으로 일어난다[2,3]. 우선 방사선으로 인해 림프절과 림프관이 각각 영향을 받게 된다. 림프절의 경우 방사선에 예민하며, 방사선으로 인해 림프절 내 림프구들이 사멸하고, 림프절 자체가 지방변화(fatty change) 되어 결국 섬유화된다. 섬유화된 림프절은 결국 림프액을 통과시키는 능력이 떨어질 뿐만 아니라, 림프액의 압력을 증가시킴으로써 림프부종을 유발하게 된다. 림프관의 경우 방사선으로 인한 즉각적인 변화는 없으며 대부분 지연 반응으로 나타나게 된다. 방사선으로 인해 림프관 주변의 연조직들이 치밀한 섬유조직으로 바뀌어

▸Received: April 21, 2021, ▸Accepted: May 4, 2021

Address for correspondence: **Yong Bae Kim,** MD, PhD
Department of Radiation Oncology, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Yonsei University Health System, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea
Tel: +82-2-2228-8095, Fax: +82-2-2227-7823
E-mail: ybkim3@yuhs.ac

Copyright © 2021 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/).

림프관을 누르게 된다. 또한 방사선은 림프관이 새롭게 형성되는 것도 방해한다. 이는 궁극적으로 림프액의 흐름을 막게 된다. 요약하면, 방사선치료는 림프절의 섬유화, 림프관의 흐름 저하 및 형성 저하를 유발하며, 수술 후 염증반응이나 림프절절제와 복합적으로 작용하여 림프부종을 유발하게 된다[4].

림프부종은 그 자체로도 환자에게 심미적, 심리적인 영향을 주지만, 기능적인 문제와 더 나아가 감염의 위험성을 증가시킨다. 따라서 림프부종을 줄이려는 노력이 이전부터 여러 치료 분야에서 계속되어 왔다. 본 종설은 유방암 및 부인암의 방사선치료와 림프부종의 발생의 연관성에 대해 논하고자 한다.

본 론

1. 방사선치료의 방법 및 일반적 원칙

방사선치료는 치료 부위와 방사선원의 위치에 따라 원격방사선치료(teletherapy)와 근접방사선치료(brachytherapy)로 나뉜다. 원격 방사선치료는 현재 사용되는 선형가속기(linear accelerator)를 이용하는 치료를 통칭하는 말이며, 근접방사선치료는 방사선원을 체내에 넣고 치료하는 방법으로 주로 부인암에 사용되는 강내근접치료(intracavitary brachytherapy)와 전립선암에 사용되는 조직내삽입치료(interstitial implantation)가 있다. 방사선치료 기술이 발전함에 따라, 다엽콜리메이터(multileaf collimator)를 이용한 세기조절 방사선치료(IMRT; intensity-modulated radiotherapy)가 도입되어 종양의 모양에 맞춰 더 정밀한 조사가 가능해지고 정상 조직의 조사량을 줄일 수 있게 되었다.

방사선치료를 진행하기 위해 우선 방사선종양학전문의의 진료가 필요하다. 진료 시 방사선치료가 필요한지 결정하고 어떠한 종류의 치료 기법을 적용할지 정한다. 다음으로 모의설계 과정을 진행한다. 먼저 전산화단층촬영(CT; computed tomography) 또는 자기공명영상(magnetic resonance imaging)을 이용하여 모의치료영상을 촬영하고, 다음으로 모의치료영상 슬라이스 별로 치료 표적과 보호해야 할 정상 장기를 그린다(segmentation). 치료 계획장치에서 전문의가 결정한 표적과 정상 장기 및 처방선량을 바탕으로 치료계획을 시행한다. 특히 IMRT의 경우, 시행한 치료 계획대로 방사선 치료기에서 방사선이 조사되는지 치료 전 quality assurance(delivery QA)를 시행한 후 기준을 통과하면 환자를 대상으로 치료를 시행한다.

2. 유방암 방사선치료와 림프부종

유방암 방사선치료는 국소제어율뿐 아니라, 생존율 향상에도 도움을 준다는 연구에 따라 표준치료로 시행되고 있다[5]. 조기 유방암은 유방보존술 이후 전유방방사선치료를 시행하고 진행성 유방암은 유방전적출술 후 흉벽과 영역림프절(쇄골상부림프절, 내유림프절, 액와림프절)에 방사선치료를 시행한다.

유방암 치료는 시대가 지남에 따라 단계적 축소(de-escalation)를 통해 부작용을 줄여 삶의 질을 유지하려는 경향이 뚜렷해졌다. 외과적 영역에서는 액와림프절절제술이 삶의 질에 가장 큰 영향을 주는 것으로 알려져 있다[6]. 1990년대 초 감시림프절 이라는 개념이 도입되었으며, 감시림프절 생검을 통해 추가적인 액와림프절절제술 시행 여부를 판단할 수 있게 되었다. 감시림프절 생검 결과 전이가 있을 경우 액와림프절절제술을 추가하면 재발률은 감소하지 않으나 림프부종을 유의하게 증가시켰다. 따라서 현재는 감시림프절 생검 결과 전이가 있더라도 액와림프절절제술을 시행하지 않는 것을 권하고 이는 림프부종의 발생을 의미 있게 줄일 수 있는 계기가 되었다.

내과적으로는 액와림프절 전이가 있는 환자에서 치료 효과가 입증된 docetaxel 항암제가 림프부종 발생을 유의하게 증가시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 온코타입 Dx같은 유전자발현검사로 불필요한 항암제 시행을 피할 수 있게 되었다[7].

방사선치료와 관련하여 우선 가장 주목할만한 연구는 European Organisation for Cancer Research and Treatment에서 시행한 AMAROS이다. 임상적으로 림프절 전이가 없지만, 감시림프절 생검 결과 림프절 전이가 확인되었던 유방암 환자를 액와림프절절제술과 액와림프절 방사선치료로 무작위배정하였다[8]. 그 결과 액와부 재발은 두 환자 군에서 유의한 차이가 없었다. 림프부종은 추적 관찰 5년 째 액와림프절절제술 환자군 중 23%, 액와림프절 방사선치료 환자군 중 11%에서 나타나서, 방사선치료 환자군에서 유의하게 적은 결과를 보였다. 이 결과는 현재 감시림프절 전이가 있는 환자에서 액와림프절절제술 대신 액와림프절 방사선치료를 시행할 수 있는 근거가 되었다.

방사선치료 영역에서는 치료선량과 범위를 적절히 설정함으로써 림프부종을 최소화 하고자 하였다. 우선 유방암에서의 치료선량 및 분할(fractionation)과 관련하여서는 소분할(hypofractionation) 치료가 도입되어 부작용을 줄이고 환자의 편의성을 증대하는 효과를 보여줬다[9]. 통상분할(conventional fractionation) 방식은 유방에 대해 50.4 Gy를 28번에 나눠 주는 방법이었지만, 소분할 방식은 40 Gy를 15번에 나누거나 26 Gy를 5번에 나누는 방법으로 모두 수준 1의 근거를 가진다. 소분할을 통하여 유방조사량이 줄어듦으로써 주변 장기에 산란되는 방사선의 절대량도 줄어들어 부작용 발생 가능성이 감소한다.

방사선치료 범위 설정이 림프부종 발생과 관련하여 중요한 요인이다. 액와림프절 전이 가능성이 높거나 전이가 있는 경우 영역림프절 방사선치료를 시행하는게 치료 결과를 향상시키는 것으로 증명되었으나, 림프부종 발생도 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 미국에서 진행한 전향적 코호트 연구에 따르면 1,476명의 유방암 환자 중에서 방사선치료를 하지 않은 환자군과 전유방 혹은 흉벽에 국한하여 방사선치료를 한 환자 군에서는 약 3%의 림프부종 발생률을 보였다[10]. 그러나 쇄골상부림프절을 포함한 영역림프절 방사선치료 환자군은 약 21%의 림프부종 발생률을 보여서, 영역림프절 방사선치료가 림프부종과 유의미한 연관성을 보였다. 국내에서 2014년 722명의 유방암 환자를 대상으로 시행한 후향적 연구에 따르면, 전체 환자에서 치료 5년 째 림프부종 발생률은 17%였다[11]. 림프부종의 발생에 영향을 주는 인자는 액와림프절절제 개수(10개 기준), 수술 후 항암치료 시행 여부, 쇄골상부림프절 방사선치료 여부가 있었다. 또한 2017년에 시행한 체계적 문헌고찰에서는 총 2,399개의 초록과 323개의 논문을 분석하여 유방암 치료와 림프부종의 연관성을 분석하였다[12]. 이 결과, 영역림프절 방사선치료를 시행할 경우가 유의미하게 림프부종의 빈도가 높았으며, 특히 감시림프절 생검이 아닌 액와림프절절제술을 시행한 환자 군에서 영역림프절 방사선치료까지 더해질 경우 그 효과가 크게 나타났다.

단순히 영역림프절 방사선치료 여부뿐만 아니라, 영역림프절 중에서 어느 범위까지 포함 하느냐가 림프부종에 영향을 미친다. Gross 등이 526명의 영역림프절 방사선치료를 받은 유방암 환자를 대상으로 조사 범위에 따라 림프부종 발생률의 차이를 보고하였다[13]. 액와림프절 I, II 수위(level)를 포함한 영역림프절 방사선치료를 받은 환자에서 5년 림프부종 발생률이 37.1% 이었으나, 액와림프절 I, II 수위를 제외한 쇄골상부/액와상부림프절 조사 환자에서 5년 째 림프부종 발생률이 7.7% 밖에 되지 않았다. 즉, 같은 영역림프절 방사선치료라 하더라도 어느 범위까지 포함 하느냐에 따라 차이가 났다.

림프부종을 유발하는 위험인자를 알아보고자 연세암병원의 5,549명 환자를 대상으로 분석하였다[14]. 유방암 수술을 받은 지 5년 림프부종 발생률은 12%였다. 다변량 분석 결과 환자 요인 중엔 체질량지수(body-mass index)가 높을수록, 수술 요인 중 림프절절제 개수가 많거나, 전유방절제술을 시행하였을 경우, 항암치료 요인 중 Taxane을 투여 하였을 때 위험성이 증가하였다. 방사선치료 요인 중에는 통상분할 치료보다 소분할 치료를 하였을 경우, 액와림프절 I, II 수위를 포함한 환자 군보다 액와림프절 I, II 수위를 제외하였을 경우 림프부종이 유의미하게 적게 발생했다(Fig. 1). 이 결과를 바탕으로 유방암 치료에서 림프부종의 발생률을 예측할 수 있는 노모그램(nomogram)을 제작하였으며 내부 데이터, 국내 타 기관과 서양 기관의 데이터로 검증한 결과 우수한 검증(calib-

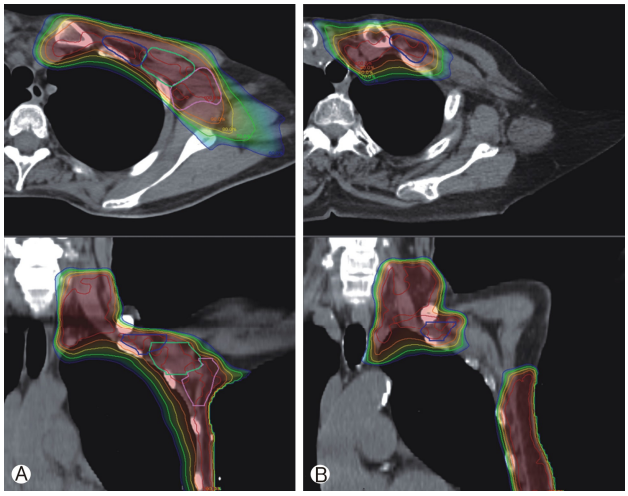


Fig. 1. Radiation therapy treatment target delineation and isodose line of regional nodal irradiation for breast cancer. Bold lines correspond to the following treatment target: Lateral white; axillary lymph node level 1, Middle white; axillary lymph node level 2, Medial black; axillary lymph node level 3. Thin lines correspond to the isodose line of the prescription dose. Ⓐ: Comprehensive regional nodal irradiation including supraclavicular lymph nodes and axillary lymph node levels I, II, and III. Ⓑ: Regional nodal irradiation excluding the axillary lymph node level I, II.

ration)과 변별도(discrimination)을 보였다. 이 결과를 바탕으로 웹 기반 nomogram을 제작 및 제공 중에 있다(https://mcuyonsei.shinyapps.io/nomogram/). 또한 후속 연구로 nomogram의 외부 검증을 위한 국내 다기관 연구를 진행하고 있다(KROG 20-05).

3. 부인암 방사선치료와 림프부종

부인암 방사선치료는 앞서 소개한 원격 방사선치료와 강내치료를 사용한다. 강내치료는 기구를 질 내부로 삽입하고 자궁경부 혹은 자궁절제술 후 봉합 부위에 위치시킨 뒤 방사선원을 기구 내로 넣어 치료한다. 부인암의 종류, 병기, 위험인자 등에 따라 두 가지 방사선치료를 병행하거나, 한 가지만 사용한다.

부인암의 하지림프부종은 유방암의 상지림프부종에 비해 상대적으로 밝혀진 위험인자가 적다. 수술과 관련해서는 골반림프절절제술을 하였을 때 절제한 림프절의 수가 많을수록 유의미하게 증가시킨다고 알려져 있다[15,16]. 부인암 항암치료는 유방암과 다르게 림프부종과의 연관성이 명확히 밝혀진 바가 없다.

방사선치료는 하지림프부종을 증가시키는 요인으로 작용한다. 국내에서 시행한 후향적 연구에서는 707명의 초기 자궁경부암 환자를 대상으로 림프부종과 방사선치료의 연관성을 조사한 결과 수술 후 방사선치료가 하지림프부종을 일으키는 유의미한 요인이라는 결과를 보였다[17]. 자궁내막암도 비슷한 결과를 보였는데, 일본에서 진행한 연구에 따르면 286명의 자궁내막암 환자를 대상으로 분석을 진행한 결과 수술 후 방사선치료, 31개 이상의 림프절절제, 장골회선림프절(circumflex iliac lymph node) 혹은 외장골림프절(external iliac lymph node) 제거가 림프부종을 유의미하게 증가시켰다[18]. 앞선 두 종류의 종양 보다 덜 흔하지만, 질암에서도 림프부종과 관련한 연구들이 진행되었고, 중국에서는 이를 모아 메타분석을 진행하였다[19]. 이 연구에 따르면 총 27개의 논문을 종합하여 분석한 결과 수술부위 감염, 서혜부와 대퇴부 림프절절제, 고령, 체질량지수, 방사선치료가 림프부종의 발생과 연관이 있었다.

같은 방사선치료라 하더라도 원격 방사선치료와 강내치료는 림프부종 발생률에서 큰 차이를 보인다. 국내에서 263명의 부인암 환자를 대상으로 성향점수 매칭(propensity score matching)을 시행하여 비교한 결과 3년 누적 림프부종 발생률이 강내치료 환자군에서는 10.1%인 반면, 원격 방사선치료 환자군에서는 27.4%로 2배 이상 높은 발생률을 보였다[20]. 이와 같은 차이가 나는 이유는 강내치료는 기구 주변에 국한하여 조사가 이루어지므로 주변 장기나 골반 내 림프절 영역의 조사선량을 줄이기 때문이다(Fig. 2). 그러나 원격 방사선치료 기술의 발전으로 앞서 언급한 IMRT를 통하여 치료 표적에만 최대한 방사선이 집중되고, 그 주변으로는 가능한 적은 선량이 조사되는 것이 가능해졌기 때문에, 과거에 비해서 부작용을 상당히 줄일 수 있다(Fig. 3).

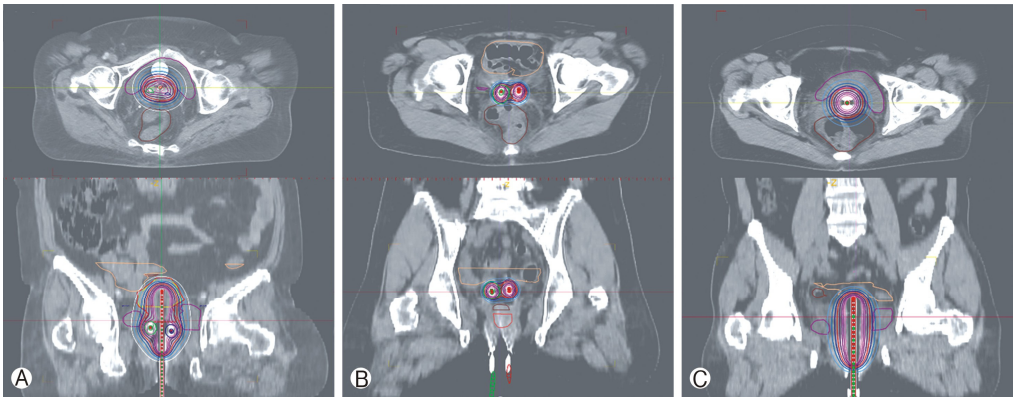


Fig. 2. Isodose line according to applicators used for intracavitary brachytherapy in gynecological cancer. Bold lines correspond to the following normal organs: Anterior black; bladder, Posterior black; rectum, Anterior gray; small bowel. Intracavitary brachytherapy using Ⓐ tandem-ovoid, Ⓑ ovoid alone, and Ⓒ cylinder alone.

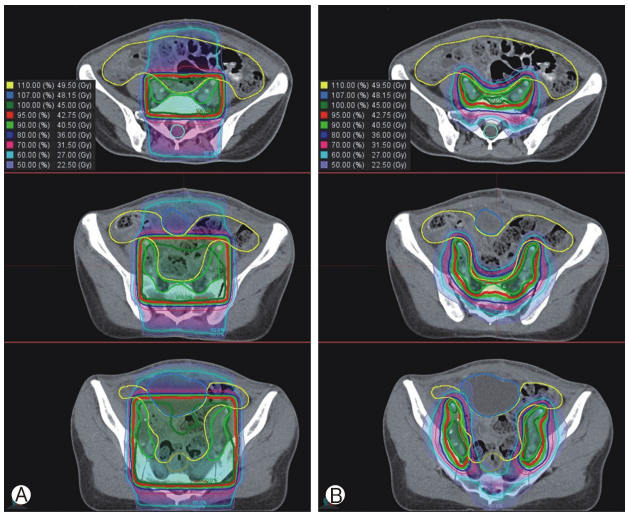


Fig. 3. Comparison of isodose line and normal organ irradiation when irradiating pelvic lymph node in Ⓐ three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) and Ⓑ intensitymodulated radiotherapy (IMRT). Bold lines correspond to the following normal organs: Anterior white; small and large bowel, Anterior gray; bladder, Posterior white; cauda equina. The thickest dark gray line indicates the isodose line of 95% of the prescription dose. IMRT results in lesser irradiation to the small bowel.

결 론

유방암과 부인암의 림프부종은 림프절절제, 항암치료, 방사선치료 등에 의해 발생하며 특히 치료가 복합적으로 이루어질 때 발생 가능성이 더욱 커진다. 방사선치료와 림프부종 간의 관계는 지속적으로 연구가 진행 중인 분야이며, 최소화 하기 위해 선량 혹은 범위를 줄이거나 IMRT를 시도하고 있다. 암환자의 삶의 질을 저하시키는 림프부종의 발생을 줄이기 위해서는 수술, 항암치료, 방사선치료 전문가간 다학제적 논의가 필요하다.

Conflict of Interest:

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Meek AG. Breast radiotherapy and lymphedema. Cancer 1998;83:2788-2797.
2. Lenzi M, Bassani G. The effect of radiation on the lymph and on the lymph vessels. Radiology 1963;80:814-817.
3. Ariel IM, Resnick MI, Oropeza R. The effects of irradiation (external and internal) on lymphatic dynamics. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1967;99:404-414.
4. Lockwood-Rayermann S. Lymphedema in gynecologic cancer survivors: An area for exploration? Cancer Nurs 2007; 30:E11-E18.
5. Group EBCTC. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011;378:1707-1716.
6. Yu JH. Axillary Surgery in Breast Cancer. CLL 2020;5:4-8.
7. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifentreated, node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2004;351:2817-2826.
8. 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, openlabel, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol 2014;15: 1303-1310.
9. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Lancet Oncol 2013;14:1086-1094.
10. Warren LE, Miller CL, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, et al. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: A prospective cohort study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:565-571.
11. Kim M, Kim SW, Lee SU, Lee NK, Jung S-Y, 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.
12. Shaitelman SF, Chiang Y-J, Griffin KD, DeSnyder SM, Smith BD, Schaverien MV, et al. Radiation therapy targets and the risk of breast cancer-related lymphedema: A systematic review and network meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2017;162:201-215.
13. Gross JP, Sachdev S, Helenowski IB, Lipps D, Hayes JP, Donnelly ED, et al. Radiation therapy field design and lymphedema risk after regional nodal irradiation for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;102:71-78.
14. Byun HK, Chang JS, Im SH, Kirova YM, Arsene-Henry A, Choi SH, et al. Risk of Lymphedema Following Contem-

porary Treatment for Breast Cancer: An Analysis of 7617 Consecutive Patients From a Multidisciplinary Perspective. Ann Surg. 2019;doi: 10.1097/sla.0000000000003491.
15. Füller J, Guderian D, Köhler C, Schneider A, Wendt TG. Lymph Edema of the Lower Extremities after Lymphadenectomy and Radiotherapy for Cervical Cancer. Strahlenther Onkol 2008;184:206-211.
16. Mitra D, Catalano PJ, Cimbak N, Damato AL, Muto MG, Viswanathan AN. The risk of lymphedema after postoperative radiation therapy in endometrial cancer. J Gynecol Oncol 2016;27:e4.
17. Kim JH, Choi JH, Ki EY, Lee SJ, Yoon JH, Lee KH, et al. Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after radical surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2012;22:686-691.
18. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. Gynecol Oncol 2010;119:60-64.
19. Huang J, Yu N, Wang X, Long X. Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017;96:e8722.
20. Chang WI, Kang HC, Wu HG, Kim HJ, Jeon SH, Lee M, et al. Lower Extremity Lymphedema in Gynecologic Cancer Patients: Propensity Score Matching Analysis of External Beam Radiation versus Brachytherapy. Cancers (Basel) 2019; 11:1471. doi: 10.3390/cancers11101471.