

림프부종 환자에서 림프신티그라피의 임상적 적용

서울대학교 의과대학 핵의학교실

서민석

Clinical Application of Lymphoscintigraphy in Lymphedema

Minseok Suh, MD, PhD

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul Republic of Korea

Lymphoscintigraphy is a non-invasive imaging test that visualizes the functions of the lymphatic system by injecting a colloidal radiopharmaceutical having a relatively large particle size (15-100 nm) intradermally or subcutaneously. For lymphedema occurring after cancer treatment lymphoscintigraphy can be applied in 1) differential diagnosis of edema, 2) visualize the functional status and severity of the lymphedema in a qualitative and quantitative manner, 3) evaluate functional improvement of lymphatics after treatment, 4) predict and may guide the therapeutic effect of lymphedema treatment. In this review, we will introduce clinical application studies according to the indications of lymphoscintigraphy and discuss the technical considerations of lymphoscintigraphy.

Key Words: Lymphoscintigraphy • Lymphedema • Prognosis • Complex Decongestive Physical Therapy • Lymphaticovenular Anastomosis

서 론

림프신티그라피는 비교적 큰 입자 크기(15-100 nm)를 갖는 교질 방사성의약품을 피내 또는 피하 주사하여 림프계의 기능을 시각화 하는 비침습적 영상검사로 림프계 질환의 진단 및 중증도 평가에 있어 표준 검사로 활용되고 있다. 대한 림프부종학회에서 발간한 ‘암치료 후 발생한 림프부종 임상지침 권고안’에 따르면 림프신티그라피는 1) 림프부종과 다른 원인의 부종과 감별 진단이 필요한 경우, 2) 물리치료 전의 림프계

의 기능평가 및 치료 후 치료 효과에 대한 기능적인 평가, 3) 미세수술 전의 림프계의 기능평가 및 치료 후 치료 효과에 대한 기능적인 평가, 4) 물리치료의 효과 또는 예후에 대한 예측을 목적으로 촬영할 수 있다[1]. 본 종설에서는 림프신티그라피의 적응증에 따른 임상 활용 연구들을 소개하고 현재 림프신티그라피의 기술적 고려사항들에 대해 논하고자 한다.

본 론

1. 림프부종의 진단 및 중증도 평가

일반적으로 림프신티그라피는 사지 말단의 피내 또는 피하에 방사성의약품을 주사 후 1시간 또는 2시간째의 영상소견을 바탕으로 림프부종을 진단한다. 정상적인 하지 주림프관의 주행은 대복재정맥을 따르며 상지에서는 자쪽피부정맥의 주행

▶ Received: March 8, 2022, ▶ Accepted: April 1, 2022
Address for correspondence: **Minseok Suh**, MD, PhD
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, 03080, Republic of Korea
Tel: +82-2-2072-2534, Fax: +82-2-745-7690
E-mail: mandu3710@gmail.com

을 따라 각각 서혜부 림프절 및 액와림프절로 흘러간다. 림프신티그래피에서 림프부종을 시사하는 이상소견들은 림프절 섭취 감소 또는 부재, 주림프관 섭취 감소 또는 부재, 측부 림프관(collateral lymphatic vessel)의 관찰, 피부역류의 관찰 등이 있다. 이상소견들이 관찰되지 않고 림프절 섭취 및 림프관이 대칭적으로 잘 관찰되는 경우 정상으로 판단할 수 있다. 다만, 정상변이에 따른 측부 림프관이 관찰될 수 있으므로 임상소견 및 정상측 영상 소견을 바탕으로 판단이 필요하다. 영상소견을 바탕으로 림프부종과 다른 원인의 부종을 감별 진단하는데 있어 림프신티그래피의 예민도는 73-96%, 특이도는 100%로 높게 보고됐다[2-4].

림프신티그래피는 림프부종의 감별 진단뿐만 아니라 림프부종의 중증도 평가에도 활용 가능하다. 다양한 연구에서 분류 및 등급 체계를 제시하였으며, 임상 중증도와의 관련성을 보고하였다. Lee & Bergan 그룹에서는 220명의 림프부종 환자에서 림프절 섭취 여부, 피부 역류, 주림프관, 측부 림프관의 관찰, 주사 부위에서 방사성 동위원소의 제거되는 정도를 기준으로 림프신티그래피 4단계 등급 체계를 제시했다[5]. 초기 진단에서 부종, 피부 변화, 패혈증, 일상 활동 제한, 삶의 질을 바탕으로 분류한 4단계 임상 중증도와 비교 평가하였을 때 비교적 높은 일치율(65%)을 보였다. 55명(25%)의 환자에서 임상 중증도에 비해 림프신티그래피의 등급이 높게 평가됐는데 이 중 26명은 4년간의 경과관찰 기간 중 림프부종의 진행 및 악화 소견으로 최종 임상 중증도가 높게 평가됐다. Cheng 그룹에서는 림프절 섭취여부를 바탕으로 우선 3단계로 분류하고, 선형적 림프관의 관찰, 피부 역류 소견에 기초하여 7단계로 세분화하여 새로운 림프신티그래피 분류법(Taiwan Lymphoscintigraphy Staging)을 제시했다[6]. 해당 분류체계는 사지 둘레 차이, CT 기반 체적 차이, 봉와직염, 증상 지속 기간 등의 임상소견과 유의한 상관관계가 있음을 확인했다. 요약하면 림프신티그래피 소견을 바탕으로 평가한 등급은 진단 당시의 임상 중증도와 상관성이 높으며 병의 진행도 일부 예측할 수 있을 것으로 기대된다.

2. 림프부종의 치료 전 후 기능 평가

림프부종의 치료 후 효과를 판정하는 기준으로 사지의 부피 또는 사지 둘레 등의 임상지표를 사용하고 있지만 해당 지

표들은 림프계의 기능 호전을 직접적으로 반영하지 않는다. 이러한 관점에서 림프계의 기능을 영상화하는 림프신티그래피를 활용하여 림프부종의 치료 전 후 기능 평가를 수행한 연구들이 있다. Hwang 그룹에서는 복합림프물리치료(complex decongestive therapy, CDT) 전후에 시행한 림프신티그래피에서 CDT 이후 피부 역류 감소는 치료 이후 가장 일반적으로 나타나는 소견이며 물리치료에 대한 효과가 좋았던 환자군에서 더 많은 빈도로 관찰돼 치료 전후 림프계 기능 개선을 반영하는 지표로 유용할 것으로 보고하였다[7]. 림프관-정맥 문합술(Lymphatico-venous anastomosis, LVA), 림프절 이식술 등 수술적 치료는 림프의 흐름을 근본적으로 변화시키는 치료법이기 때문에 수술 이후 단기적 기능 변화를 평가하는데 있어 림프신티그래피가 유용할 수 있다. 수술 이후 피부 역류의 감소와 림프절-혈액 섭취비 증가가 기능 개선의 지표로 활용 가능하다[8]. 다만, 치료 이후 림프신티그래피 소견과 임상적 평가 사이의 상관관계에 있어 상반된 보고들이 존재한다. Weiss 그룹에서는 177명의 환자를 대상으로 자가 림프관 이식 후 장기간 추적 관찰에서 림프신티그래피를 통해 평가한 림프흐름 지수(Transport index) 개선과 사지 체적 변화 사이에 상관관계가 높다고 보고했다[9]. 다른 연구에서도 림프신티그래피 소견이 임상적 평가와 상관관계가 높음을 보고했다[10,11]. 다만, Hara 그룹의 연구에 따르면 치료 이후 임상적 악화가 있는 군에서 림프신티그래피 소견 또한 악화하는 경향이 있었지만 임상 증상의 변화와 수술 후 림프신티그래피 변화 사이에 유의한 상관성은 없었다[12]. 요약하면 림프신티그래피는 치료 후 림프관의 기능적 개선을 보여줄 수 있지만 임상적 증상 개선과 림프신티그래피 소견 사이에는 일부 불일치되는 보고가 있어 장기적 예후와의 비교 평가 연구가 필요하다. 또한 임상소견과 림프신티그래피 소견을 함께 고려한 평가기준을 마련한다면 치료 반응을 더 잘 예측할 것으로 기대된다[13].

3. 림프부종의 치료 효과 예측 및 치료법 선택

림프부종의 치료에는 CDT, 주사치료, 림프절 이식술, LVA 등 다양한 치료 방법이 있다. 하지만 임상 소견에 따른 특정 치료 방법의 선택에 대한 신뢰할 만한 증거 및 기준이 부족한 실정이다. 이에 림프신티그래피를 활용하여 림프부종의 치료

효과를 예측하고 치료법 선택의 기준을 마련하기 위한 연구들이 이루어지고 있다. 80명의 유방암 관련 림프부종 환자를 대상으로 CDT 치료 전 수행한 림프신티그라피 소견 상 액와림프절 섭취가 있는 경우 유의미하게 치료 효과가 높았다[14]. 이와 유사한 연구로 림프신티그라피에서 액와림프절 섭취 정도를 정량적으로 평가하였을 때 CDT 치료 후 체적 감소로 평가한 임상 증상 개선 정도와 높은 상관관계가 있었다[15]. 부인과암 치료 후 발생한 하지 림프부종 환자에서 CDT의 치료 효과를 예측하는 유의미한 인자는 림프신티그라피에서 피부 역류 소견의 정도, 임상 병기, 치료 순응도로 나타났다[16]. CDT의 치료 효과가 좋은 환자군은 치료 전 림프신티그라피상 피부 역류의 양이 나쁜 환자군보다 적었다. 성상신경절 차단술(stellate ganglion block)은 림프부종에 대한 비수술적 주사 치료법으로 대규모 무작위 임상 시험은 아직 이루어지지 않았지만 보존적 치료에 반응하지 않는 림프부종 환자에게 유망한 대안으로 평가 받고 있다[17]. Seo 그룹에서는 유방암 관련 림프부종 환자를 대상으로 림프신티그라피 소견과 관련하여 CDT와 성상신경절 차단술의 효과를 비교하고 림프신티그라피 소견을 바탕으로 최적의 치료 방법을 선택할 수 있을지 평가했다[18]. 림프신티그라피상 방사성의약품의 신호가 전반부에 국한되거나 액와림프절이 보이지 않는 군에서 성상신경절 차단술의 효과가 CDT에 비해 유의하게 높았다. 수술적 치료와 관련해서 Maegawa 그룹은 하지 림프부종에 대한 5가지 유형의 림프신티그라피 분류체계를 제시했고, 서해부 림프절이 관찰되지 않고 피부 역류 소견이 있을 때 LVA에 적합하다고 제안했다[19]. 이후 Mikami 그룹에서는 앞선 Maegawa 그룹에서 제시한 분류체계를 상지 림프부종 환자 평가에 적합하도록 수정하였고, 측부 림프관과 방사성동위원소의 섭취가 상완까지 관찰되는 경우 LVA에 적합하다고 제안했다[20]. 공통적으로 문합이 용이한 확장된 림프관이 존재하는 경우 LVA에 적합한 것으로 보고했다. 림프부종의 진행으로 피부 역류만이 관찰되거나 림프의 흐름이 주사부위에만 축적된 높은 등급의 림프신티그라피 소견이 관찰되는 경우에는 일반적으로 기능하는 림프관을 찾기 어려우며 림프절 이식술, 지방 흡입술 등이 제안된다[21,22]. 요약하면 림프신티그라피 소견을 바탕으로 림프부종 치료 효과를 예측할 수 있으며 최적의 치료 방법을 선택하는데 도움을 줄 수 있다.

4. 림프신티그라피의 기술적 고려사항

림프신티그라피의 영상 소견을 판독하고 연구 결과들을 비교 평가하기 위해서는 림프신티그라피의 기술적 고려사항에 대한 이해가 필수적이다.

림프신티그라피를 위한 방사성의약품으로는 황화콜로이드(Sulfur colloid), 알부민-나노콜로이드(Albumin-nanocolloid), 파이테이트(Phytate) 및 황화안티몬(Antimony sulfide)과 같은 ^{99m}Tc 표지 추적자가 일반적으로 사용된다. 방사성의약품은 다양한 입자 크기를 가지면 일반적으로 림프신티그라피 영상을 위한 최상의 입자 크기는 50-70 nm로 간주된다. 이 범위의 입자는 혈액 모세관이 아닌 림프관으로 들어갈 수 있으며 주사 부위에서 비교적 빠르게 제거될 수 있다. 방사성의약품은 주로 피내 또는 피하 주사를 한다. 피내 주사는 상지의 피부와 피하 조직을 주로 배수하는 표재 림프계를 잘 시각화 하여 피하 주사에 비해 빠른 림프 수송을 하는 것으로 알려져 있다[23]. 그러나 사지 림프부종 환자에서 피내 투여에 비해 피하 투여가 더 신뢰할 수 있는 결과를 제공한다는 보고도 있다[24]. 근막하 주사는 일상적으로 수행되지 않으며 심부 림프계에 대한 정보를 제공한다. 이렇게 방사성의약품 및 주사 방법의 다양성 및 상이한 영상 획득 방법 등으로 인해 현재 림프신티그라피 영상을 위한 표준화된 프로토콜이 부재하며 대규모 연구에도 제한이 있다[21]. 앞서 소개한 연구들에서 제시한 림프신티그라피 등급 분류체계를 임상에 적용하기 위해 해당 연구의 방사성의약품의 종류 및 주사 방법을 포함한 프로토콜 확인이 우선되어야 한다. 다기관 연구를 기획하기 위해서도 센터간 프로토콜의 통일이 우선 필요하다.

일부 센터에서는 림프신티그라피 주사 직후 영상과 지연 영상 획득 사이에 자극을 주는 프로토콜을 시행하고 있다. 상지 자극 조작에는 고무 공 쥐기, 마사지 또는 손잡이 사용 등이 포함되며 하지는 걷기, 자전거 운동 또는 마사지를 사용할 수 있다. 자극을 통해 방사성의약품이 림프관으로 흡수되는 것을 향상시킬 수 있다. 하지만 개별적으로 수행하는 운동은 그 강도에 있어 개인차가 발생할 수 있으며 주관적이다. 이에 본 연구팀에서는 펌프를 활용한 자극 연구를 전향적으로 수행하고 있다. 펌프를 이용하여 일관되고 객관적인 자극을 가할 수 있으며, 나아가 펌프 치료를 포함하는 CDT의 치료 효과를

잘 예측할 수 있을 것으로 기대된다.

결론

종합하여 림프신티그라피는 부종의 감별 진단에 효과적이며 림프부종의 기능적 상태와 중증도를 정성적 및 정량적 방식으로 시각화 할 수 있다. 아울러 림프신티그라피 소견을 바탕으로 치료 후 림프관의 기능적 개선을 평가할 수 있으며 치료 효과를 예측하고 치료 방법을 선택하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Korean Society of Lymphedema. Clinical practice guideline for lymphedema following cancer treatment. 2015 <http://www.ksymph.or.kr/file/151204.pdf> Accessed January 1, 2022.
2. Glociczki P, Calcagno D, Schirger A, Pairolero PC, Cherry KJ, Hallett JW, et al. Noninvasive evaluation of the swollen extremity: experiences with 190 lymphoscintigraphic examinations. *J Vasc Surg* 1989;9:683-689; discussion 690.
3. Hassanein AH, Maclellan RA, Grant FD, Greene AK. Diagnostic Accuracy of Lymphoscintigraphy for Lymphedema and Analysis of False-Negative Tests. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017;5:e1396.
4. Ter SE, Alavi A, Kim CK, Merli G. Lymphoscintigraphy. A reliable test for the diagnosis of lymphedema. *Clin Nucl Med* 1993;18:646-654.
5. Lee BB, Bergan JJ. New clinical and laboratory staging systems to improve management of chronic lymphedema. *Lymphology* 2005;38:122-129.
6. Cheng MH, Pappalardo M, Lin C, Kuo CF, Lin CY, Chung KC. Validity of the Novel Taiwan Lymphoscintigraphy Staging and Correlation of Cheng Lymphedema Grading for Unilateral Extremity Lymphedema. *Ann Surg* 2018;268:513-525.
7. Hwang JH, Kwon JY, Lee KW, Choi JY, Kim BT, Lee BB, et al. Changes in lymphatic function after complex physical therapy for lymphedema. *Lymphology* 1999;32:15-21.
8. Iimura T, Fukushima Y, Kumita S, Ogawa R, Hyakusoku H. Estimating Lymphodynamic Conditions and Lymphovenous Anastomosis Efficacy Using (99m)Tc-phytate Lymphoscintigraphy with SPECT-CT in Patients with Lower-limb Lymphedema. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3:e404.
9. Weiss M, Baumeister RG, Frick A, Wallmichrath J, Bartenstein P, Rominger A. Lymphedema of the upper limb: evaluation of the functional outcome by dynamic imaging of lymph kinetics after autologous lymph vessel transplantation. *Clin Nucl Med* 2015;40:e117-123.
10. Liu HL, Pang SY, Lee CC. Donor limb assessment after vascularized groin lymph node transfer for the treatment of breast cancer-related lymphedema: Clinical and lymphoscintigraphy findings. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2019;72:216-224.
11. Toyserkani NM, Jensen CH, Tabatabaeifar S, Jorgensen MG, Hvidsten S, Simonsen JA, et al. Adipose-derived regenerative cells and fat grafting for treating breast cancer-related lymphedema: Lymphoscintigraphic evaluation with 1 year of follow-up. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2019;72:71-77.
12. Hara H, Mihara M. Postoperative Changes in Lymphoscintigraphic Findings After Lymphaticovenous Anastomosis. *Ann Plast Surg* 2019;83:548-552.
13. 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.
14. Kim YH, Hwang JH, Bae JH, Choi JY. Predictive value of lymphoscintigraphy in patients with breast cancer-related lymphedema undergoing complex decongestive therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173:735-741.
15. Kim J, Jeon JY, Chae SY, Kwon S, Kim HJ, Yoo MR, et al. Prognostic Factors of Quantitative Lymphoscintigraphic Findings in Patients with Breast Cancer-Related Lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2020;18:400-405.
16. Yoo J, Choi JY, Hwang JH, Kim DI, Kim YW, Choe YS, et al. Prognostic value of lymphoscintigraphy in patients with gynecological cancer-related lymphedema. *J Surg Oncol* 2014;109:760-763.
17. Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT, Lu X, McLaughlin SA. Sympathetic Nerve Block in Lymphedema Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 2019;11:e5700.
18. Seo KS, Suh M, Hong S, Cheon GJ, Lee SU, Jung GP. The New Possibility of Lymphoscintigraphy to Guide a Clinical Treatment for Lymphedema in Patient With Breast Cancer. *Clin Nucl Med* 2019;44:179-185.
19. Maegawa J, Mikami T, Yamamoto Y, Satake T, Kobayashi S. Types of lymphoscintigraphy and indications for lymphaticovenous anastomosis. *Microsurgery* 2010;30:437-442.
20. 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.
21. Pappalardo M, Cheng MH. Lymphoscintigraphy for the diagnosis of extremity lymphedema: Current controversies regarding protocol, interpretation, and clinical application. *J Surg Oncol* 2020;121:37-47.

22. Patel KM, Lin CY, Cheng MH. A Prospective Evaluation of Lymphedema-Specific Quality-of-Life Outcomes Following Vascularized Lymph Node Transfer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2424-2430.
23. O'Mahony S, Rose SL, Chilvers AJ, Ballinger JR, Solanki CK, Barber RW, et al. Finding an optimal method for imaging lymphatic vessels of the upper limb. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:555-563.
24. Partsch H. Assessment of abnormal lymph drainage for the diagnosis of lymphedema by isotopic lymphangiography and by indirect lymphography. *Clin Dermatol* 1995; 13:445-450.