

乳腺癌术后上肢淋巴水肿的研究进展

施权 邱国春

(西南医科大学附属中医医院血管乳腺甲状腺外科 四川泸州 646000)

摘要: 乳腺癌患者在术后有较大的概率会出现上肢淋巴水肿, 对于患者的肢体功能会产生不利影响, 同时容易造成患者的心理障碍, 严重降低患者的生活质量。基于此, 为了更好地对相关患者提供有效地临床治疗, 本文对乳腺癌术后上肢淋巴水肿的研究进展进行阐述。

关键词: 乳腺癌; 术后上肢淋巴水肿; 研究进展

乳腺癌 (BC) 的早期诊断和治疗提高了患者的生存率^[1], 然而, 术后大约 85% 的女性会出现肢体疼痛、活动范围受限和淋巴水肿^[2-3]。其中, 乳腺癌相关淋巴水肿是最常见的并发症之一, 会导致患者严重的功能和心理障碍^[4-6]。淋巴水肿是一种慢性疾病, 会带来多种问题, 导致疼痛、感觉丧失、肌肉无力和弹性下降, 使正常的日常活动变得困难, 最终因关节缺乏运动, 皮肤变厚, 使其更僵硬, 更容易受到感染。这会对个人的日常生活产生负面影响, 因为他们无法独立完成日常生活活动, 并且需要其他家庭成员的帮助^[7]。除乳腺癌外, 其余出现淋巴性水肿最常见的肿瘤包括肉瘤、妇科癌症和恶性黑色素瘤^[8]。

1 淋巴性水肿的病因及临床表现

乳腺癌术后发生淋巴性水肿的主要原因包括: (1) 腋窝淋巴结清扫^[9]; (2) 对乳房或腋窝、锁骨下或内乳淋巴结进行放射治疗; (3) 与手术伤口或引流管相关的感染或术后并发症; (4) 同侧静脉损害; (5) 晚期或复发性癌症; (6) 手臂的创伤; (7) 基于紫杉烷的化疗; (8) 阳性淋巴结数, 尤其是 8 个以上^[10]; (9) 肥胖使患者的风险增加; (10) 在一些研究中, 高血压也被报道为一个危险因素^[11-12]。其中, 腋窝淋巴结清扫和辅助放射治疗是乳腺癌术后淋巴性水肿的主要原因。腋窝淋巴结清扫引起解剖和生理变化。淋巴管具有旺盛的再生潜力, 研究表明, 当淋巴管受阻时, 可能会形成一条新的通路, 填补腋窝的淋巴间隙, 在通往锁骨上的过程中连接上臂外侧淋巴束。和/或锁骨下淋巴结, 并到达深部和/或完整的浅表淋巴管, 途中到达腋窝残留淋巴结^[13]。如果新通路不能输送足够的淋巴液, 淋巴水肿就会慢慢显现。当这种情况发生时, 积聚的高蛋白淋巴液会损害作为淋巴运输支柱的收集淋巴管。在电子显微镜下, 可见集合淋巴管外层平滑肌细胞退化, 并且这种变性似乎在阻塞后由近端向远端发展^[14]。淋巴管逐渐失去输送淋巴液的能力, 这种功能下降对应于淋巴水肿的阶段^[15]。

前哨淋巴结活检术将乳腺癌相关淋巴水肿的发生率降低到 6%~10%。大约 90% 的患者发生在治疗后的前 24 个月内^[16], 但其余病例发生在数年到几十年后^[17]。张喜平等认为有淋巴结转移的患者更易出现上肢淋巴水肿, 而 Ki-67 表达水平高且未发生淋巴结转移的患者在接受新辅助化疗后更容易获得病理完全缓解。在晚期乳腺癌患者中, 孕激素受体阴性且 Ki-67 高表达者预后较差^[18]。

在淋巴性水肿的最初阶段, 患者的手臂或手的表面结构会发生细微的变化, 或者可能有肢体沉重、不适或两者兼而有之的模糊感觉。临床症状随淋巴水肿的持续时间和严重程度而变化。最早可察觉的肿胀通常是柔软的, 并且很容易通过施加外部压力而移位 (称为凹陷性水肿)。前臂是最常见的初始肿胀部位, 其次是腋窝、肩胛骨区域和乳房。最终, 随着皮肤和皮下组织硬化和纤维化, 手臂可能会出现一些纹理。更严重的患者, 抬高肢体或外部施压也不再能有效减少肢体体积, 受影响的肢体可能会变得更加粗大。皮下结缔组织增生和脂肪肥大导致皮肤增厚和失去弹性。从凹陷性水肿发展到进行性结构扭曲是淋巴水肿的自然病程特征, 通常会持续数周至数月, 但在某些情况下会持续数年。在极少数情况下, 可能仅仅出现乳房或胸壁淋巴水肿, 而不会伴有手臂淋巴水肿。除了腋窝淋巴结清扫外, 乳房淋巴水肿的危险因素还包括 BMI 升高、乳房切口的位置和长度以及乳房活检或放疗史^[19]。除了乳房组织肿胀外, 典型的表现还包括皮肤增厚、红斑和不适感^[20]。

2 淋巴性水肿的诊断方法

诊断考虑淋巴性水肿的患者, 其中 10%~18% 的患者为脂肪水肿, 而非非淋巴性水肿, 脂肪水肿极少发生于单上肢。此外, 脂肪水肿患者的淋巴成像结果正常。粘液性水肿也可能类似于淋巴水肿, 但下肢通常是对称性水肿, 并与甲状腺功能减退的其他特征和促甲状腺激素水平显著升高有关。癌症患者水肿的原因需要警惕深静脉血栓形成, 其典型的临床表现为明显扩张的浅表静脉, 并常伴有疼痛不适。如果怀疑有深静脉血栓形成, 则需要进行彩超检查。

一般来说, 淋巴性水肿是通过测量双上肢周径而进行临床诊断。在大多数情况下, 不需要影像学来确诊。如果不确定, 诊断的标准方法是淋巴闪烁显像技术, 其中将放射性标记的硫酸胶体在手上进行皮下注射, 可以观察到淋巴液引流到腋窝淋巴结。磁共振成像在诊断中的应用越来越多, 据报道, 与淋巴闪烁显像技术相比, 其检出率分别为 66.7% 和 83.3%^[21]。

近红外荧光淋巴造影是评估淋巴性水肿的新方法, 用荧光光谱监测经皮注射的吲哚菁绿在淋巴管中的走形。尽管该方法在淋巴性水肿的早期阶段比淋巴闪烁显像技术更敏感, 但近红外荧光淋巴造影通常不用作诊断标准, 而是用做淋巴显微手术中的辅助工具, 其中必须准确显示淋巴引流通路以确保手术成功^[22]。

3 淋巴性水肿的治疗方法

四肢淋巴水肿的治疗方法, 包括根治性切除多余的患有严重淋巴水肿的患者软组织, 但目前最流行的手术治疗是通过显微外科手术方式进行淋巴分流。Charles 于 1912 年首次报道阴囊淋巴水肿手术, 并在同一篇文章中简要描述了其在下肢淋巴水肿中的应用^[23]。从那时起, 人们尝试了各种手术技术来治疗淋巴水肿。这些手术策略可分为两类: 消融手术和生理手术, 其目的均是通过创建新通道以增加运输淋巴液的能力。

手术治疗淋巴水肿的指征和最佳技术仍在争论中。脂肪抽吸减容手术已被淘汰, 生理性淋巴旁路手术越来越受欢迎, 选择功能性淋巴管对手术的成功很重要。研究表明, 使用显微外科技术进行的淋巴静脉分流手术在淋巴水肿的早期更有效。

既往研究表明目前没有特定药物可以有效缓解淋巴水肿。相反, 治疗措施往往涉及各种物理方法的干预。Mar í a Torres Lacomba 等认为早期物理治疗可有效预防女性腋窝淋巴结清扫术后至少 1 年而引起的继发性淋巴水肿^[24]。淋巴消肿疗法在很大程度上依赖于人工淋巴引流, 这是一种通过温和、定向拉伸皮肤来刺激淋巴管收缩的按摩技术。此外, 淋巴性水肿的治疗方法还包括皮肤护理及多层连续包扎。通常, 患者在 4~6 周内参加 15~30 次治疗, 一旦达到肢体体积的最低点, 患者就可以过渡到自我护理。荟萃分析表明, 在治疗乳腺癌腋窝淋巴结清扫术后淋巴水肿的加压和运动疗法中添加人工淋巴引流术不太可能显著减少受影响手臂的体积。研究发现接受或不接受人工淋巴引流术治疗的患者的淋巴水肿发生率没有显著差异。根据荟萃分析结果, 不建议将人工淋巴引流术添加到乳腺癌相关淋巴水肿患者的加压疗法中^[25]。

在某些情况下, 显微外科技术被用于尝试恢复淋巴功能, 尽管这些技术应被视为治疗淋巴水肿的标准治疗方法, 而淋巴-静脉吻合术是最常见的手术。越来越多使用的治疗方法涉及原位组织转移, 即应用带血管的淋巴结自体移植到水肿肢体中以促进功能恢复。显微外科手术现在也是被用于乳腺癌术后淋巴性水肿的预防中, 需要

在腋窝淋巴结清扫时则进行预防性淋巴管-静脉吻合术,从而减少乳腺癌术后淋巴性水肿的发生率^[26]。一项前瞻性研究表明,与标准腋窝淋巴结清扫术相比,采用这种手术方式使淋巴性水肿风险显著降低(中位随访时间为15个月,分别为3%和19%)^[27]。

4.淋巴性水肿的预防方法:

临床经验表明,感染、炎症、皮肤损伤或任何增加毛细血管滤过压都是导致淋巴性水肿的原因。目前对于降低淋巴性水肿的措施还存在争议。常见的建议包括避免高温环境以及患侧的静脉穿刺、注射和血压测量。然而,需要随机对照试验来评估这些方法的有效性。鉴于BMI与淋巴性水肿风险之间的关联,通常建议超重或肥胖的患者减轻体重,但并没有研究证实此类患者体重减轻对淋巴性水肿发生风险的影响。

5.结语:

乳腺癌术后淋巴性水肿是乳腺癌常见的术后并发症之一,其发病率越来越高,它严重影响患者的生活水平,因为它会导致肢体水肿,畸形和上肢功能障碍。尽管早期干预可以防止乳腺癌术后出现淋巴性水肿,但目前缺乏长期研究的数据结果。目前尚不清楚降低乳腺癌术后淋巴性水肿风险的推荐策略(例如,避免在受影响的手臂中进行静脉切开术、静脉穿刺和血压测量以及尽量减少航空旅行)是否有效。有研究者提出,将钽99注射到乳房和蓝色染料注射到有风险的手臂,可以通过术前区分乳房的腋窝淋巴引流与同侧手臂的淋巴引流来降低淋巴性水肿的发生率,但缺乏数据来直接比较接受该技术与前哨淋巴结活检的女性和仅接受前哨淋巴结活检的女性之间的结果。显微外科技术需要进一步研究,关于血管化淋巴管移植,手术失败的原因可能是由于吻合的血管-淋巴管不足,而最新的研究正通过使用增强淋巴管内皮细胞生长和迁移的生物支架来促进移植。

参考文献

- [1]Desantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014[J].CA Cancer J Clin.2014, 64(4): 252-271.
- [2]Sato F, Kuroda Y. Subjective Perception of Post-operative Functional Impairment of the Arm and Its Association with Quality of Life in Breast Cancer Survivors within the First Post-operative Year[J].Journal of Japan Academy of Nursing Science, 2008, 28(2): 28-36.
- [3]De Groef A, Kampen MV, Dieltjens E, et al. Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: a systematic review[J].Archives of physical medicine and rehabilitation, 2015, 96(6): 1140-1153.
- [4]Fu MR. Breast cancer-related lymphedema: Symptoms, diagnosis, risk reduction, and management[J].World journal of clinical oncology, 2014, 5(3): 241-247.
- [5]Testa A, Iannace C, Libero LD, et al. Strengths of early physical rehabilitation programs in surgical breast cancer patients: Results of a randomized controlled study[J].BMC proceedings, 2014, 7(1): 275-284.
- [6]Nielsen I, Gordon S, Selby A. Breast cancer-related lymphoedema risk reduction advice: A challenge for health professionals[J].Cancer Treatment Reviews, 2008, 34(7): 621-628.
- [7]Kubra Temura, Sevgisun Kapucu. The effectiveness of lymphedema self-management in the prevention of breast cancer-related lymphedema and quality of life: A randomized controlled trial - ScienceDirect[J].European Journal of Oncology Nursing, 2019, 40: 22-35.
- [8]Rezende LF, Pedras FV, Ramos CD, et al. Evaluation of lymphatic compensation by lymphoscintigraphy in the postoperative period of breast cancer surgery with axillary dissection[J].Tumori, 2011, 97: 309-315.
- [9]McLaughlin SA, DeSnyder SM, Klimberg S, 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[J].Annals of surgical oncology, 2017, 24(10): 2827-2835.
- [10]Ilyigun ZE, Duymaz T, Ilgun AS, et al. Preoperative lymphedema-related risk factors in early-stage breast cancer[J].Lymphat Res Biol, 2018, 16: 28-35.
- [11]Ireira RA, da Costa AM, de Souza JL, et al. Risk Factors for Arm Lymphedema in a Cohort of Breast Cancer Patients Followed up for 10 Years[J].Breast Care, 2016, 11(1): 45-50.
- [12]Wetzig N, Gill PG, Espinoza D, et al. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? Five-year outcomes of the RACS Sentinel Node Biopsy Versus Axillary Clearance (SNAC) 1 trial: assessment and incidence of true lymphedema[J].Ann Surg Oncol, 2017, 24: 1064-1070.
- [13]Hiroo S, David WC. Overview of Surgical Treatments for Breast Cancer Related Lymphedema[J].Plastic & Reconstructive Surgery, 2010, 126(6): 1853-1863.
- [14]Reichert FL. The regeneration of the lymphatics[J].Arch Surg, 1926, 13: 871-881.
- [15]Koshima I, Kawada S, Moriguchi T, et al. Ultrastructural observations of lymphatic vessels in lymphedema in human extremities[J].Plastic & Reconstructive Surgery, 1996, 97(2): 397-405.
- [16]Hayes S, Cornish B, Newman B. Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up[J].Breast Cancer Research & Treatment, 2005, 89(3): 221-226.
- [17]DiSipio T, Rye S, Newman B, et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J].Lancet Oncol, 2013, 14: 500-515.
- [18]Xiping Zhang, Binbin Tang, Dehong Zou, et al. Discussion of relationships among changes of pathological indicators, postoperative lymphedema of the upper limb, and prognosis of patients with breast cancer[J].Biosci Rep, 2019 Apr 16; 39(4): BSR20190231.
- [19]International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2009 consensus document of the International Society of Lymphology[J].Lymphology, 2009, 42: 51-60.
- [20]Boughey JC, Hoskin TL, Cheville AL, et al. Risk factors associated with breast lymphedema[J].Ann Surg Oncol, 2014, 21: 1202-1208.
- [21]Stanley G, Rockson. Lymphedema after Breast Cancer Treatment[J].New England Journal of Medicine, 2018, 379(20): 1937-1944.
- [22]Mihara M, Hara H, Araki J, et al. Indocyanine green (ICG) lymphography is superior to lymphoscintigraphy for diagnostic imaging of early lymphedema of the upper limbs[J].PLoS One, 2012, 7(6): e38182.
- [23]Charles RH. Elephantiasis Scroti.[M].London: Churchill, 1912.
- [24]María Torres Lacomba, María José Yuste Sánchez, Alvaro Zapico Goñi, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial[J].BMJ, 2010(12): 340: b5396.
- [25]Mining Liang, Qiongni Chen, Kanglin Peng, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema in patients after breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J].Medicine (Baltimore), 2020, 99(49): e23192.
- [26]Boccardo F, Casabona F, De Cian F, et al. Lymphatic microsurgical preventing healing approach (LYMPHA) for primary surgical prevention of breast cancer-related lymphedema: over 4 years follow-up[J].Microsurgery, 2014, 34: 421-424.
- [27]Ozmen T, Lazaro M, Zhou Y, et al. Evaluation of Simplified Lymphatic Microsurgical Preventing Healing Approach (S-LYPHA) for the prevention of breast cancer-related clinical lymphoedema after axillary lymph node dissection[J].Ann Surg, 2019, 270(6): 1156-1160.