

Lymfedém – komplikace komplexní léčby karcinomu prsu

Martin Wald

Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Sekundární lymfedém, onemocnění chronické a progredující, je častou komplikací komplexní léčby karcinomu prsu. Jeho výskyt stoupá v souvislosti s použitím radioterapie a v závislosti na rozsahu chirurgického výkonu v axile. Může postihnout veškeré měkké tkáně drénované do spádové oblasti axilárních lymfatických uzlin. Cílem léčby by měl být záchyt časných stadií lymfedému opírající se především o anamnézu, klinické vyšetření a lymfoscintigrafii. Základem léčby je komplexní dekongestivní terapie (CDT). V časných stadiích je možno použít v monoterapii per os aplikované proteázy. V pozdních stadiích provázených lipohypertrofií a fibrózou přichází v úvahu i chirurgické řešení (liposukce, debulking).

Klíčová slova: sekundární lymfedém, výskyt, etiopatogeneza, diagnóza, léčba.

Lymphedema – complication of complex breast cancer treatment

Secondary lymphedema, a chronic and progressive disease, is a frequent complication in the complex treatment of breast cancer. The incidence of lymphedema increases after radiotherapy, and its severity is also dependent on the extent of axillary lymph node dissection. Lymphedema can affect all soft tissues which are drained by the respective axillary lymph nodes. The primary goal of the therapy should be detection of the early stages of lymphedema, which are founded foremostly upon personal history, clinical examination, and lymphoscintigraphy. Standard therapy involves Complex Decongestive Therapy (CDT). Peroral administration of proteases can be used as a one-drug-only therapy (monotherapy) in the early stages of disease. In later stages complicated by lipohypertrophy and fibrosis, surgical treatment is the only rational treatment option (liposuction, debulking).

Key words: secondary lymphedema, incidence, aetiopathogenesis, diagnosis, treatment.

Onkologie 2009; 3(1): 32–35

Úvod

Porucha lymfatické drenáže spádové oblasti – lymfedém – je logickou komplikací nejen komplexní léčby karcinomu prsu, ale i řady jiných malignit v nejrůznějších lokalitách. Lymfedém je závažnou komplikací léčby karcinomu prsu, protože postihuje ženy v produktivním věku. Často je právě lymfedém a nikoli základní choroba důvodem dlouhodobě snížené kvality života a socio-ekonomického i estetického handicapu (1).

V laické i odborné veřejnosti přezívá představa, že lymfedém je synonymum pro elefantiázu. Porucha lymfatické drenáže má však řadu variant a stadií, které do sebe mohou přecházet, nebo se vyskytovat současně. Další důležitou skutečností je, že lymfedém, nebyl-li zastížen a léčen v počátečním stadiu, je poruchou chronicky progredující, která v konečném důsledku vede k chronickým zánětlivým změnám postižených měkkých tkání, které mohou vyústit až do jejich fibrotické přestavby.

V České republice se podařilo vytvořit pod vedením České lymfologické společnosti ČLS JEP síť lymfologických převážně ambulantních ale i lůžkových pracovišť. Náplní jejich činnosti je diagnostika, komplexní léčba a dispenzarizace pacientů s poruchou lymfatické drenáže v souladu s Programem kvality a standard léčebných

postupů (2) i s doporučeními Evropské a Světové lymfologické společnosti.

Výskyt

Sekundární lymfedém (nebo v nejšířším slova smyslu porucha lymfatické drenáže) se v souvislosti s komplexní léčbou Ca prsu může objevit v kterékoli části spádové oblasti axilárních lymfatických uzlin. Výskyt lymfedému závisí především na použitých léčebných modalitách karcinomu prsu, na schopnosti ošetřujícího lékaře identifikovat časná stadia lymfedému včetně správného výběru diagnostické metody a v neposlední řadě na délce doby, po kterou je pacient z hlediska možného výskytu lymfedému sledován. V literatuře je velmi dobře dokumentován výskyt lymfedému horní končetiny. Již velmi málo prací se zabývá tzv. „nekončetinovým“ lymfedémem, který nejčastěji postihuje samotný prs (v případě konzervativních chirurgických výkonů), axilu, hrudní stěnu, oblast lopatky a epigastrium. Stejně tak poměrně málo prací se věnuje záchytu latentního stadia lymfedému.

V poslední době při rozvoji konzervativních výkonů v rámci chirurgické léčby Ca prsu (prs šetřící výkon, disekce sentinelové uzliny) je často slyšet názor, že dochází k dramatickému poklesu lymfedému horní končetiny. Je třeba si však uvědomit, že v závislosti na stadiu choroby respektive schopnosti

časné detekce Ca prsu, jsou lymfatické axilární uzliny včetně sentinelové bez průkazu metastáz (pN0) asi u 50–60% léčených. U všech ostatních je nutné po disekci sentinelové uzliny dokončit lymfadenektomii I. a II. etáže axily a/nebo axilu ozářit. Mimo to v důsledku konzervativních chirurgických výkonů a následné radioterapie reziduální prsní žlázy může dojít i k ozáření I. event. II. etáže axilárních uzlin zejména u primárních nádorů uložených v horním zevním kvadrantu. Tedy obecně je možno říci, že v neselektovaném souboru nemocných s Ca prsu je možno zavedením konzervativních chirurgických postupů snížit výskyt lymfedému horní končetiny asi „jen“ o 50%. Při záchytu časného stadia Ca prsu a za použití disekce sentinelové uzliny (a její negativitě) se nám u konkrétní pacientky však snížilo riziko lymfedému horní končetiny 10×!

Souhrnně o výskytu lymfedému v souvislosti s léčbou karcinomu prsu lze říci:

- lymfedém paže po provedené axilární lymfadenektomii I. a II. etáže a/nebo radioterapii se objeví až u 56% léčených (3, 4),
- pravděpodobnost vzniku lymfedému paže roste s rozsahem chirurgického výkonu v axile (disekce sentinelové uzliny vs. sampling vs. lymfadenektomie I. a II. etáže) (5, 6),
- disekce pouze sentinelové uzliny v indikovaných případech výrazně redukuje vznik lymfedému horní končetiny (7),

- pravděpodobnost vzniku lymfedému roste kombinací axilární lymfadenektomie resp. disekce sentinelové uzliny a radioterapie axily (8, 9, 10, 11),
- významnou roli při vzniku lymfedému horní končetiny má radioterapie axily (12),
- prevalence lymfedému roste s dobou od ukončené léčby Ca prsu (13, 14),
- rozvoj nekončetinového lymfedému v různém časovém odstupu od ukončení léčby Ca prsu je možno zjistit u 10% léčených (15, 16),
- závažnost neléčeného lymfedému je v přímé souvislosti s délkou trvání symptomů (17),
- lymfedém prsu po konzervativním chirurgickém výkonu s jeho následnou radioterapií lze očekávat u 10% léčených (18).

Etiopatogeneza sekundárního lymfedému

Sekundární lymfedém po komplexní léčbě Ca prsu vzniká v důsledku porušení toku lymfy směrem centripetálním. Příčinou je odstranění a/nebo ozáření lymfatických uzlin a lymfatických cév v oblasti axily. Dalším důvodem může být fibrotická přestavba měkkých tkání operované/ozářené axilly, která komprimuje tenkostěnné lymfatické cévy.

Vždy se jedná o vysokoproteinový otok způsobený zmenšenou transportní a proteolytickou kapacitou lymfatického systému v postižené oblasti. I když nedochází ke zvýšení lymfatické nálože, neboli ke zvýšené tvorbě intersticiální tekutiny, porušený lymfatický systém není schopen tuto fyziologickou nálož tekutiny z intersticia periferně od překážky odstranit (tzv. nízkobjemové městnavé lymfatické selhání). Důsledkem je hromadění tekutiny, proteinů a produktů buněčného metabolismu v mezibuněčném prostoru s následnými chronickými zánětlivými změnami zejména v epifasciálních měkkých tkáních. Stázou lymfy dochází k poškození chlopní a endotelu lymfatických cév, zvyšuje se jejich propustnost, zpomaluje se tok lymfy a vznikají fibrinové zátky. Následkem edematózního prosáknutí tkání se stázou bílkovin a fibrinu se množí fibroblasty, dochází k neovaskularizaci, přibývá i buněk typických pro chronické záněty. Nakonec se zvětšuje počet kolagenních vláken a začíná sklerotizace tkáně. Všechny tyto mechanismy se navzájem potencují a vedou k bludnému kruhu onemocnění.

Akutní lymfedém vzniká obvykle jako bezprostřední reakce na operaci nebo ozáření. Jeho výskyt je méně častý na horní končetině, ale častý v oblasti prsu v souvislosti s jeho radioterapií.

Chronický lymfedém je charakterizován pozvolným nástupem, bez akutní epizody otoku. Oba

typy lymfedému mohou mít prodromální stadium charakterizované přepětím a bolestivostí aferentní lymfatické cévy ve spádové oblasti (overload nebo WEB syndrom).

Fibróza měkkých tkání se vyvíjí u chronického lymfedému jako konečné stadium patologických procesů pojivové tkáně. Je charakterizována ultrastrukturální depozicí materiálu, který představuje směs dvou typů mikrofilament zakotvených do jemně granulovaných substancí. Prvá mikrofilamenta 1–2 nm v průměru, rigidní a krátká, pravděpodobně představují spíše abnormální produkt fibroblastů než degenerovaný kolagen. Druhá jsou hyalinní mikrofilamenta 5–10 nm v průměru, která nejsou rozkládána hyaluronidázou, nýbrž částečně jsou rozkládána trypsinem. Relativní množství kolagenu při fibróze stoupá. Elastická vlákna mizí. Dilatované lymfatické cévy obklopené granulofilamentózní substancí jsou řídké. Vtokové chlopně mezi endoteliálními buňkami jsou obvykle otevřené a intraluminální chlopně se zkracují v důsledku fibrózy jejich skeletu pojivové tkáně.

Jakým procentem přispívá ke vzniku lymfedému chemoterapie není úplně vyřešenou otázkou. Je však pravděpodobné, že zasáhne-li chemoterapie do fáze reparace lymfatických cév respektive vzniku kolaterál, může být tendence k selhání lymfatického systému vyšší. Jedním z nežádoucích účinků některých cytostatik je fibróza (např. bleomycin, cyklofosamid). Ta může po jejich podání akcelarovat právě v oblasti, která je primárně postižena poruchou lymfatické drenáže.

U lymfedému prsu po konzervativním chirurgickém výkonu s následnou radioterapií, kdy spádová uzlina/y je odstraněna, radioterapie postihne především iniciální lymfatika měkkých tkání. Výsledkem je difuzní porucha lymfatické drenáže prsu obvykle s výrazně vyjádřenou zánětlivou složkou a tendencí k časnému nástupu fibrotické přestavby. Výsledkem je ztráta dynamiky měkkých tkání, vtažená jizva a různý stupeň bolestivosti.

Stadia a komplikace lymfedému

1. stadium – latentní lymfedém: neurčitě bolesti, pocit napětí, tlaku nebo tíže v příslušné oblasti – nejčastěji končetině, výraznější únavnost proti druhé straně.

2. stadium – reverzibilní lymfedém: kvalitativně stejná, ale vystupňovaná symptomatologie a navíc se přidává diskretní večerní prosáknutí končetiny, které do rána spontánně zcela ustoupí.

3. stadium – ireverzibilní lymfedém: tuhý, bledý, špatně stlačitelný edém s objektivním omezením hybnosti příslušné krajiny či končetiny. Kůže je ztlustělá s ložisky hyperkeratózy, podkoží s projevy fibrózy různého stupně.

4. stadium – elefantiáza: charakterizována monstrózním edémem se zcela fibrotickým podkožím, úplným omezením hybnosti příslušných kloubů.

Overload (WEB syndrom): přepětí nebo přetlak v aferentní lymfatické cévě, která tvoří bolestivý pruh (nikoli lymfangoitida) probíhající přes axilu na vnitřní stranu paže dále přes loketní jamku na předloktí, zápěstí a někdy až do prstů a omezující abdukcí resp. extenzi v příslušných kloubech. Diferenciálně diagnosticky je někdy obtížné odlišit od epikondylitidy nebo karpálního tunelu.

Lymfatická píštěl – lymphorrea: může vzniknout při výraznějším či náhle vzniklém přetlaku lymfy v postižené oblasti. Důvodem nejčastěji bývá prudká progresse uzlinového postižení nádorovým procesem nebo souběžná dekompenzace jiného systému (srdce, ledviny).

Stewart-Treves syndrom: u pacientů s mnohaletým lymfedémem se výjimečně může vyvinout v lymfostatické oblasti lymfangiosarkom, který se klinicky projevuje tmavě fialovými uzlíky uloženými v kůži a podkoží.

Erysipel: může být prvou známkou poruchy transportní kapacity lymfatického systému bez klinických projevů otoku (latentní stadium). Recidivující erysipel může být součástí všech stadií lymfedému.

Verrucis lymphostatica: u chronického lymfedému mohou vzniknout na kůži postižené oblasti shluky drobných exofyticky rostoucích bradavičnatých útvarů.

Diagnóza

Protože terapie lymfedému a zejména jeho pozdních stadií je velmi svízelná a trvalé vyléčení pozdních stadií dokonce nemožné, je třeba položit důraz především na diagnostiku časných stadií lymfedému (latentního a reverzibilního). Pro ošetřujícího lékaře může být zavádějící diskrepance mezi výraznými subjektivními obtížemi udávanými pacientkou a negativním klinickým nálezem ve smyslu změny objemu. Zásadní význam má pečlivá anamnéza. Informace o provedené lymfadenektomii a/nebo radioterapii v kombinaci s nástupem neurčitých bolestí, pocitu napětí, tlaku, tíže, nebo výrazné únavnosti zejména ve srovnání s kontralaterální stranou nebo recidivující erysipel ve spádové lymfatické oblasti nás musí jednoznačně směřovat k podezření na latentní stadium lymfedému. Zda se jedná o poruchu lymfatické drenáže nebo potíže vycházející například z pohybového aparátu, rozhodne lymfoscintigrafie (radionuklidová lymfografie) (19, 20, 21). U akutních stavů, kdy dominujícím příznakem je otok, stojí v popředí především diferenciální diagnóza mezi

postižením lymfatického a žilního systému (HŽT). V těchto případech je vhodné doplnit lymfoscintigrafii ultrasonografickým vyšetřením hlubokého žilního systému paže, podpažní a podklíčkové žíly. Samozřejmě by při náhlém objevení se lymfedému mělo být onkologické vyšetření zaměřené na možnou uzlinovou recidivu.

Léčba

Za zlatý standard léčby lymfedému je dnes celosvětově považována „**Komplexní dekon- gestivní terapie**“ (CDT – Complex Decongestiv Therapy) doplněná dlouhodobou farmakoterapií. Ve zcela přesně indikovaných případech přichází v úvahu i léčba chirurgická.

Cílem CDT je především podpora dosud zachované resorpční a transportní funkce lymfatického systému a udržení dosažené redukce objemu. Zahnuje manuální a přístrojovou lymfodrenáž, kompresivní bandáž resp. návleky a speciální cvičení (22).

Medikamentózní léčba poruch lymfatické drenáže prodělává stálý vývoj. **Léčba diuretiky** je dnes považována za obsolentní. Pouze výjimečně je indikována u symptomatické léčby maligního lymfedému. Pohled na **benzopyrony** se u různých autorů liší. Obecně lze říci, že od použití kumarinů (alfa-benzopyrony) bylo pro jejich možnou toxicitu upuštěno (11), flavonoidy (gama-benzopyrony) mají své pevné místo v léčbě žilních onemocnění. U některých je též dokumentován vliv na lymfatický systém (mikronizovaný diosmin/hesperidin, rutin, rutosidy) (23).

Proteázy mohou zasahovat přímo do patofyziologie progredující lymfatické insuficience svým proteolytickým a fibrinolytickým efektem, ovlivněním hladin prozánětlivých cytokinů a zvýšením aktivity makrofágů. Obvykle jsou podávány v kombinaci s gama-benzopyrony (Wobenzym) (24). Zásadní úlohu mohou proteázy sehrát u latentního stadia lymfedému, kdy je možno po 6měsíční léčbě Wobenzymem v monoterapii dosáhnout normalizace lymfoscintigrafického nálezu (25).

Všechny dosud uvedené léčebné modalit mají své limity. Maximální efekt mají u lymfedému, kde městnající tekutinu v intersticiu je možno prokázat jednoduchým pitting testem (jedná se tedy o otok v pravém slova smyslu). Ve chvíli, kdy dojde v důsledku výše uvedených léčebných modalit k dosažení nového rovnovážného stavu mezi tvorbou a drenáží intersticiální tekutiny a kdy zvětšený objem měkkých tkání není způsoben městnající tekutinou nýbrž epifasciální lipohypertrofií, dosáhly výše uvedené léčebné modalit maximum svého léčebného

efektu. Je však nezbytné v udržovací léčbě především pomocí CDT pokračovat. Nedodržení léčebného režimu, přetížení, úraz, zánět apod. ihned poruší dosaženou rovnováhu a znovu se objeví městnání v měkkých tkáních.

V současnosti používané **chirurgické metody** lze rozdělit z hlediska vztahu k patofyziologii lymfedému do 2 skupin: výkony kauzální (mikrochirurgické), které se snaží řešit poruchu lymfatické drenáže náhradou nebo bypassem insuficientní části lymfatik, a výkony symptomatické (resekce, liposukce, debulking), které řeší „pouze“ následky chronického lymfedému redukcí lipohypertrofií postižených měkkých tkání (26).

Závěr

Chronický lymfedém neovlivňuje délku přežití pacientek, které prodělaly karcinom prsu. Jen vzácně se může vyskytnout v oblasti postižené lymfostázou lymfangiosarkom.

Sekundární komplikace plynoucí z omezení funkce pohybového aparátu, recidivujících mikrobiálních i plísňových onemocnění a až monstrózní lipohypertrofie event. elefantiázy však mohou výrazně snížit kvalitu života nemocných. Estetické deformace vedou často pacienta k těžkému psycho-sociálnímu handicapu.

Za optimální přístup k diagnostice a terapii sekundárního lymfedému bychom měli považovat záchyt latentního stadia a zahájení časné komplexní léčby. To znamená, že by lymfoscintigrafie měla být indikována ve chvíli, když si pacientka začne stěžovat i na zcela nespecifické obtíže: pocit tíhy, napětí, bolesti a tlaku v končetině nebo při recidivujícím erysipelu. To platí i s odstupem mnoha let po ukončení terapii základního onemocnění. Po zvládnutí akutního lymfedému nebo stabilizaci lymfedému chronického je vždy nezbytné pokračovat v udržovací léčbě s trvalou dispenzarizací, protože opětovná dekompenzace funkce lymfatického systému je velmi častá.

Literatura

1. Bendová M, Benda K. Dotazník k vyhodnocení psychosociální kondice nemocných s lymfedémem. *Prakt. flebol.* 1999; 6(2): 57–65.
2. Benda, et al. Lymfedém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáže a doplňující léčebná péče. Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně 2007.
3. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, et al. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(2): 96–111.
4. Hayes, et al. Lymphedema After Breast Cancer: Incidence, Risk Factors, and Effect on Upper Body Function. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3536–3542.
5. Kiel KD, Rademacker AW. Early-stage breast cancer: arm edema after wide excision and breast irradiation. *Radiology.* 1996; 198: 279–283.
6. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, et al. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph

node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 608–614.

7. Del Bianco P, et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinel-la-GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34(5): 508–513.

8. Aitken RJ, Gaze MN, Rodger A, et al. Arm morbidity within a trial of mastectomy and either nodal sample with selective radiotherapy or axillary clearance. *Br J Surg.* 1989; 76: 568–571.

9. Borup ChS, Lundgren E. Sequelae of axillary dissection vs. axillary sampling with or without irradiation for breast cancer. A randomized trial. *Acta Chir Scand.* 1989; 155: 515–519.

10. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, et al. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg.* 1986; 73: 580–584.

11. Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: Current Issues in Research and Management. *CA Cancer J Clin.* 2000; 50: 292–307.

12. Coen JJ, Taghian AG, Kachnic LA, et al. Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 1, 55(5): 1209–1215.

13. Mortimer PS, Bates DO, Brassington HD, et al. The prevalence of arm oedema following treatment for breast cancer. *Q J Med.* 1996; 89: 377–380.

14. Tasmuth T, von Smitten K, Kalso E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br J Cancer.* 1996; 74: 2024–2031.

15. Wald M, Eliska O, Krizova H. Non-extremity lymphedema following axilla dissection and radiotherapy and its relationship to the postmastectomy syndrome. *Progress in Lymphology XIX.* *Lymphology* 2004; 37(Suppl.): 1–717.

16. Wald M, Eliska O, Hoch J, et al. Thoracic- and Abdominal Wall Lymphedema following Surgery of the breast and Axilla. *Progress in Lymphology XVIII-2.* *Lymphology.* 2002/3; 35 (Suppl 2): 1–472.

17. Casley-Smith JR. Alterations of untreated lymphedema and its grades over time. *Lymphology.* 1995; 28: 174–185.

18. Goffman TE, Laronga Ch, Wilson L, et al. Lymphedema of the Arm and Breast in Irradiated Breast Cancer Patients: Risks in an Era of Dramatically Changing Axillary Surgery. *Breast J.* 2004; 10(5): 405–411.

19. Křížová H, Bechyně M. Přínos lymfoscintigrafie pro diagnostiku lymfedému končetin. *Česko-Slovenská pediatrie.* 2001; 56(3): 116–119.

20. Křížová H, Wald M, Barkmanová J. Lymfoscintigrafie u pacientek s nekončetinovým lymfedémem po disekci axily a radioterapii. *Klinická Onkologie* 2006; 5: 252–255.

21. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus document of the International Society of Lymphology Executive Committee. *Lymphology* 1995; 28(3): 113–117.

22. Földi M, Kubik S. *Lehrbuch der Lymphologie.* Gustav Fischer Verlag, 2. Auflage 1991.

23. Navrátilová Z. Možnosti farmakologické terapie lymfedému. *Remedia.* 2003; 13(4).

24. Wald M, et al. Proteázy v medikamentózní léčbě lymfedému. *Praktická flebologie.* Suppl. 2000: 11–14.

25. Wald M, Houdová H, Křížová H, et al. An early (latent) stage of secondary arm lymphedema and its successful treatment with exogenous proteinases. *Lymphology* 2004; 12: 41.

26. Wald M. Klasifikace, principy diagnostiky a léčby poruch lymfatické drenáže. In: Štvrtinová V, et al. *Choroby ciev,* 2008: 921–922.

MUDr. Martin Wald

Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha
martin.wald@telecom.cz