

· 论著 ·

乳腺癌患者术后上肢淋巴水肿的危险因素分析

郑建伟 蔡淑艳 宋慧敏 王云雷 韩晓风 吴浩良 邱繁荣

【摘要】 目的 探讨乳腺癌患者术后上肢淋巴水肿的发生率及危险因素。**方法** 回顾性分析 2006 年 1 月至 2014 年 3 月在北京朝阳医院京西院区诊断为单侧乳腺癌并行乳腺癌改良根治术的 348 例患者临床资料。评估患者上肢淋巴水肿的发生情况,测定患肢上臂、前臂、手腕部周径差异,患肢周径超过健侧周径 2 cm,即诊断为上肢淋巴水肿。分析上肢淋巴水肿的相关危险因素,如年龄、体质指数、T 分期、腋窝淋巴结转移、腋窝淋巴结清扫范围、乳房切除方式、术后辅助放射治疗等,采用 χ^2 检验进行单因素分析,采用 Logistic 回归分析方法进行多因素分析。**结果** 在 348 例患者中,有 88 例(25.3%)被诊断为术后上肢淋巴水肿,260 例未发生上肢淋巴水肿。患者术后 5 年上肢淋巴水肿发生率为 25.3% (88/348)。单因素分析显示,在上肢淋巴水肿组患者中,年龄 ≥ 60 岁、体质指数 ≥ 25 、腋窝淋巴结转移、淋巴结转移数目 4 枚以上、行腋窝淋巴结清扫及放射治疗者分别占 31.1% (46/148)、41.0% (43/105)、40.4% (53/131)、37.5% (33/88)、40.6% (88/247)、85.2% (23/27),明显高于非上肢淋巴水肿组的 21% (42/42)、18.5% (45/243)、16.1% (35/217)、21.2% (55/260)、0 (0/101)、20.2% (65/321),组间差异均有统计学意义($\chi^2 = 4.575, 19.531, 25.592, 15.886, 48.163, 55.585, P$ 均 <0.050)。多因素分析显示,体质指数、腋窝淋巴结清扫和术后腋窝局部放射治疗是乳腺癌治疗相关上肢淋巴水肿的危险因素($OR=3.124, 95\% CI: 1.927 \sim 5.064, P<0.001$; $OR=2.017, 95\% CI: 1.240 \sim 3.282, P=0.005$; $OR=2.512, 95\% CI: 1.495 \sim 4.222, P=0.001$)。上肢负荷过重、外伤、感染是形成上肢淋巴水肿的诱因。**结论** 上肢淋巴水肿是乳腺癌术后严重的并发症。对于体质指数 ≥ 25 、术中行腋窝淋巴结清扫以及术后行放射治疗的患者,在治疗中应高度重视,以便及早干预,避免淋巴水肿发生。

【关键词】 乳腺肿瘤; 淋巴水肿; 淋巴结切除术; 危险因素

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Risk factor analysis for upper extremity lymphedema after breast cancer surgery Zheng Jianwei, Cai Shuyan, Song Huimin, Wang Yunlei, Han Xiaofeng, Wu Haoliang, Qiu Fanrong. Department of General Surgery, Jingxi Branch of Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China
Corresponding author: Cai Shuyan, Email:bjcycsy@163.com

【Abstract】 Objective To explore the occurrence of upper extremity lymphedema in breast cancer patients and risk factors. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 348 patients who were diagnosed with unilateral breast cancer and underwent modified radical mastectomy in Jingxi Branch of Beijing Chaoyang Hospital from January 2006 to March 2014. The upper extremity lymphedema was assessed in all patients; the circumferences of upper arm, forearm and wrist were detected; if the circumference in unaffected extremity was 2 cm longer than that of affected extremity, it was regarded as upper extremity lymphedema. The risk factors related to lymphedema were analyzed, including age, body mass index, T stage, axillary lymph node metastasis, axillary lymph node dissection, approach of breast resection and postoperative adjuvant therapy. χ^2 test was used for univariate analysis, Logistic regression for multivariate analysis. **Results** In 348 cases, 88 cases (25.3%) were diagnosed with postoperative upper extremity lymphedema. The incidence of lymphedema was 25.3% (88/348) in 5 years after operation. Univariate analysis showed that in upper extremity lymphedema group, the rate of the patients with age > 60 years, body mass index ≥ 25 , axillary

lymph node metastasis, metastatic lymph nodes ≥ 4 , axillary lymph node dissection and postoperative axillary radiotherapy was 31.1% (46/148), 41.0% (43/105), 40.4% (53/131), 37.5% (33/88), 40.6% (88/247) and 85.2% (23/27) respectively, significantly higher than 21% (42/42), 18.5% (45/243), 16.1% (35/217), 21.2% (55/260), 0(0/101) and 20.2% (65/321) in the patients without upper extremity lymphedema ($\chi^2 = 4.575, 19.531, 25.592, 15.886, 48.163, 55.585$; all P values < 0.050). Multivariate analysis showed that body mass index, axillary lymph node dissection and postoperative loco-regional radiotherapy were risk factors of upper extremity lymphedema for breast cancer patients ($OR = 3.124, 95\% CI: 1.927-5.064, P < 0.001$; $OR = 2.017, 95\% CI: 1.240-3.282, P = 0.005$; $OR = 2.512, 95\% CI: 1.495-4.222, P = 0.001$). Upper extremity overload, trauma and infection were the main causes of upper extremity lymphedema. **Conclusions** Upper extremity lymphedema is a serious postoperative complication in breast cancer patients. The physicians should pay more attention to the patients with body mass index ≥ 25 , axillary lymph node dissection and postoperative radiotherapy in order to prevent lymphedema as early as possible.

【Key words】 Breast neoplasms; Lymphedema; Lymphadenectomy; Risk factors

乳腺癌位居女性恶性肿瘤的首位^[1]。目前,随着综合治疗及早期检测手段的进展,乳腺癌治疗状况已发生根本性改变,患者的生存率较其他恶性肿瘤明显提高,乳腺癌治疗关注的焦点也转变为术后并发症的治疗,如上肢淋巴水肿^[1]。上肢淋巴水肿是乳腺癌术后常见并发症之一,发生率为 20%^[2]。其原因是腋窝手术或放射治疗损伤了腋窝淋巴组织,影响淋巴液正常回流,导致患肢末端淋巴液积聚,出现上肢水肿^[3]。患肢淋巴水肿可带来诸多问题,如上肢外观异常、反复感染、肢体活动受限、诱发上肢淋巴肉瘤、患者生活质量下降等^[4]。上肢淋巴水肿一旦形成,缺乏有效的治疗手段,短期内很难治愈。有效干预其影响因素,可能会降低术后上肢淋巴水肿的发生率,减轻水肿程度,有利于水肿消退。本研究回顾性分析乳腺癌患者术后可能引发上肢淋巴水肿的相关因素,旨在筛选出相关危险因素,以利于预防。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2006 年 1 月至 2014 年 3 月在北京朝阳医院京西院区被诊断为单侧乳腺癌且行乳腺癌改良根治术的 348 例患者资料,其中 88 例患者术后出现同侧上肢淋巴水肿(上肢淋巴水肿组),260 例未发生上肢淋巴水肿(非上肢淋巴水肿组)。上肢淋巴水肿组患者年龄为 25~87 岁(平均 56 岁),非上肢淋巴水肿组患者年龄为 27~85 岁(平均 57 岁)。

排除标准:(1)确诊或随访时发生第二原发肿瘤或有远处转移、肿瘤复发者;(2)双侧乳腺癌患者;(3)临床资料或随访资料严重缺失者;(4)有上肢或颈部重大外伤史、手术史及感染史的患者。

1.2 上肢淋巴水肿的诊断和测量

上肢淋巴水肿诊断方法^[5-6]:采用周径测量法,测量患者左、右上臂(肘关节上 10 cm)、前臂(肘关节下 5 cm)及腕关节的周径,左右周径差值 ≥ 2 cm 即可诊断为术后上肢淋巴水肿。术后上肢周径的随访时间为 1~96 个月(中位时间为 27 个月)。

1.3 数据获得途径

以调查问卷形式,通过电话询问、上门随访和门诊随访进行调查:(1)由医务人员按上述水肿测量方法取得患者双上肢臂围差值;(2)查阅患者住院病历资料,统计可能与术后上肢淋巴水肿发生的相关因素。每 3 个月或半年随访 1 次。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件包对数据进行描述性分析,采用 χ^2 检验进行单因素分析,用非条件 Logistic 回归进行多因素分析。本研究选取 6 个因素作为自变量,分别为患者年龄、体质指数、腋窝淋巴结是否转移、转移数目、腋窝淋巴结是否清扫、术后是否放射治疗,是否发生上肢水肿为应变量,各变量赋值情况见表 1。以 $P < 0.050$ 为差异有统计学意义。

表 1 非条件 Logistic 回归分析变量赋值表

变量	变量名称	变量分类及赋值
组别	Y	非上肢淋巴水肿组 = 0, 上肢淋巴水肿组 = 1
体质指数	X1	$< 25 = 0, \geq 25 = 1$
腋窝淋巴结清扫	X2	无 = 0, I ~ III 水平腋窝淋巴结清扫 = 1
淋巴结转移	X3	阴性 = 0, 阳性 = 1
放射治疗	X4	无 = 0, 有 = 1
年龄	X5	≤ 60 岁 = 0, > 60 岁 = 1
淋巴结转移数目	X6	1~3 枚 = 0, ≥ 4 枚 = 1

2 结果

2.1 乳腺癌患者手术及术后上肢淋巴水肿的情况

在 348 例患者中,乳腺部分切除 171 例,全乳房切除 177 例;腋窝部位术后放射治疗 27 例(7.8%);淋巴结阴性 217 例(62.4%),淋巴结阳性 131 例(37.6%)。发生上肢淋巴水肿者 88 例,未发生淋巴水肿者 260 例。随访 1、3、5 年时,上肢淋巴水肿的发生率分别为 8.4%(29/348)、20.9%(73/348)和 25.3%(88/348)。

2.2 单因素分析

单因素分析显示,在上肢淋巴水肿组中,年龄>60 岁、体质指数 ≥ 25 、腋窝淋巴结转移、淋巴结转移数目 4 枚以上、行腋窝淋巴结清扫及放射治疗者分别占 31.1%(46/148)、41.0%(43/105)、40.4%(53/131)、37.5%(33/88)、40.6%(88/247)、85.2%(23/27),明显高于非上肢淋巴水肿组的 21%(42/42)、18.5%(45/243)、16.1%(35/217)、21.2%(55/260)、0(0/101)、20.2%(65/321),组间差异均有统计学意义(表 2)。

2.3 多因素分析

多因素分析显示,体质指数、腋窝淋巴结清扫和术后腋窝局部放射治疗是乳腺癌治疗相关上肢淋巴水肿的危险因素(表 3)。另外,上肢淋巴水肿的发病诱因:88 例淋巴水肿有明确诱因 15 例,其中患肢过度负重 5 例,腋窝淋巴结复发 2 例,患肢骨折 2 例,患肢挫伤 2 例,紫外线照射 2 例,关

节炎 1 例,虫咬伤 1 例。

3 讨论

腋窝淋巴结清扫术在乳腺癌手术中较为常见,可并发患肢淋巴水肿、活动受限及疼痛、麻木、皮肤硬化等损害^[7],其中,上肢淋巴水肿,严重降低患者的生活质量^[8]。目前,诊断上肢淋巴水肿没有统一的标准,临床文献中多以上肢左、右周径之差为依据,可相差 1~3 cm,存在较大的差异。一般将两侧上肢周径差 ≥ 2 cm 作为上肢淋巴水肿的诊断标准^[6]。

乳腺癌腋窝淋巴结清扫时,分离腋静脉周围组织可能会切断淋巴管,从而阻碍上肢与颈部及乳腺间的淋巴引流,特别是损伤沿头静脉走行的淋巴管后,会造成淋巴液回流受阻,这是形成上肢淋巴水肿的主要原因^[9]。另外,术中还可能损伤交感神经,导致上肢血流增加,而回流又受限,进而导致淋巴水肿。本组患者中,接受 I~III 水平腋窝淋巴结清扫者 247 例,发生上肢淋巴水肿者 88 例;101 例未行腋窝淋巴结清扫,则无上肢淋巴水肿。本研究结果提示,术中腋窝淋巴结清扫是乳腺癌患者术后发生上肢淋巴水肿的独立危险因素。患肢淋巴水肿,可出现患肢功能障碍、皮温下降、皮肤苍白,日常生活明显受限^[5]。本研究发现,患者发生淋巴水肿的危险因素为年龄>60 岁、体质指数 ≥ 25 、腋窝淋巴结清扫和局部放射治疗,

表 2 上肢淋巴水肿组与非上肢淋巴水肿组乳腺癌患者的临床病理特征比较(例)

组别	例数	年龄		体质指数		T 分期			淋巴结转移	
		≤60 岁	>60 岁	<25	≥25	T ₁	T ₂	T ₃	无	有
上肢淋巴水肿	88	42	46	45	43	45	31	12	35	53
非上肢淋巴水肿	260	158	102	198	62	134	110	16	182	78
χ ² 值		4. 575		19. 531		0. 004			25. 592	
P 值		0. 032		<0. 001		0. 948			<0. 001	

组别	例数	淋巴结转移数目				腋窝淋巴结清扫			乳房切除方式		放射治疗	
		0 枚	1~3 枚	4~9 枚	>10 枚	无	I / II 水平	Ⅲ水平	部分切除	全切	无	有
上肢淋巴水肿	88	29	26	24	9	0	70	18	49	39	65	23
非上肢淋巴水肿	260	147	58	49	6	101	130	29	122	138	256	4
χ ² 值		15. 886				48. 163			2. 018		55. 585	
P 值		<0. 001				<0. 001			0. 155		<0. 001	

表 3 348 例乳腺癌患者术后发生上肢淋巴水肿的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% 置信区间
体质指数	1.139	0.247	21.353	< 0.001	3.124	1.927~5.064
腋窝淋巴结清扫	0.702	0.248	7.983	0.005	2.017	1.240~3.282
放射治疗	0.921	0.265	12.091	0.001	2.512	1.495~4.222
常量	-1.152	0.191	36.526	< 0.001	0.316	

且上肢负荷过重、外伤、感染是形成淋巴水肿的诱因。术后感染、延迟愈合及护理不当,可妨碍淋巴管重建及侧支循环的建立,加重或引起上肢淋巴水肿。文献报道,体质指数是乳腺癌治疗相关淋巴水肿的危险因素^[10],本研究结果与之一致。肥胖患者需要过多的血液及淋巴液循环,导致负荷加大,循环失去平衡;另外,肥胖患者易发生脂肪坏死、延迟愈合及感染,从而加重上肢淋巴水肿。

放射治疗是上肢淋巴水肿发生的独立危险因素,乳腺癌改良根治术后辅助放射治疗,上肢水肿的发生率从 9% 上升至 26%^[8]。放射范围过大,特别是对腋窝有 4 枚及以上淋巴结转移的患者,锁骨上野除常规照射外,过早地对腋窝施行放射治疗,会引发淋巴管扩张、水肿、结缔组织增生、炎性细胞浸润、淋巴管纤维化,最终导致淋巴回流障碍,发生上肢淋巴水肿^[11]。本组病例中,术后行辅助放射治疗者 27 例,发生上肢淋巴水肿者 23 例(86.0%);未接受术后放射治疗者 321 例,发生水肿者 65 例(20.2%);接受术后放射治疗的患者上肢淋巴水肿的发生率明显高于未接受放射治疗者。

早期发现并及时治疗上肢淋巴水肿,可以防止病情进一步发展,但重症患者较难医治,长期遭受病痛折磨,生活质量低下。目前常用治疗方法为保守疗法、药物疗法和手术疗法。其中,保守疗法:(1)抬高患肢;(2)患肢功能锻炼及按摩;(3)压迫疗法;(4)患肢压迫驱动运动疗法。总之,保持患肢抬高,早期进行功能锻炼,促进患肢血液、淋巴流动,维持患肢体温,可以明显缓解上肢水肿体征,还可使用弹力绷带、袖带、外部加压驱动泵加压,并采用按摩、理疗、温热疗法等。上肢淋巴水肿重在积极预防,目前认为乳腺癌是一种全身性疾病,手术范围可以适当缩小,尽量避免影响淋巴引流,保持回流通畅,积极采用前哨淋巴结活检技术,缩小腋窝淋巴结清除范围,可有效避免术后上肢淋巴水肿^[6]。对于术后上肢淋巴水肿重症患者,可考虑行淋巴管移植术。Felmerer 等^[12]选取大腿部约 30 cm 的淋巴管,桥接上肢与锁骨下区淋巴管,术后患肢平均缓解率为 23.8%,随访 10 年以上,缓解率达到 32.5%,具有长期稳定效果。随访患者时,应注意处理外伤、感染等诱因,嘱患者术后早期进行患肢功能锻炼,可减少上肢淋巴水肿发生。上肢淋巴水肿的危险因素已十分明确,对于高发患者应高度重视,必要时

可早期使用弹性袖带等加以预防。

综上所述,乳腺癌患者手术后,如果年龄>60 岁、体质指数 ≥ 25 且施行过腋窝淋巴结清扫术,则很容易发生上肢淋巴水肿,如果再行区域淋巴结放射治疗,发生上肢淋巴水肿的可能性会更大。对于具有上肢淋巴水肿风险的患者,有必要建立随访制度,加强健康教育,必要时采取及早干预措施,可明显降低上肢淋巴水肿发病率。

参 考 文 献

- [1] Fu MR, Rosedale M. Breast cancer survivor's experiences of lymphoedema-related symptoms[J]. J Pain Symptom Manage, 2009, 38(6): 849-859.
- [2] 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(6): 500-515.
- [3] Normén C, Tammela T, Petrova TV, et al. Biological basis of therapeutic lymphangiogenesis [J]. Circulation, 2011, 123(12): 1335-1351.
- [4] Norman SA, Localio AR, Kallan MJ, et al. Risk factors for lymphedema after breast cancer treatment [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(11): 2734-2746.
- [5] 香川直樹, 福田康彦, 下村学, ほか. 乳癌術後上肢リンパ浮腫の予測因子[J]. 日臨外会誌, 2007, 68(5): 1082-1087.
- [6] Shah C, Vicini FA. Breast cancer-related arm lymphedema: incidence rates, diagnostic techniques, optimal management and risk reduction strategies[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(4): 907-914.
- [7] Morrow M. Management of the axillary nodes [J]. Breast Cancer, 1999, 6(1): 1-12.
- [8] Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, et al. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors [J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(7): 1959-1972.
- [9] Card A, Crosby MA, Liu J, et al. Reduced incidence of breast cancer-related lymphedema following mastectomy and breast reconstruction versus mastectomy alone [J]. Plast Reconstr Surg, 2012, 130(6): 1169-1178.
- [10] Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, et al. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema[J]. Support Care Cancer, 2011, 19(6): 853-857.
- [11] Zhu YQ, Xie YH, Liu FH, et al. Systemic analysis on risk factors for breast cancer related lymphedema[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(16): 6535-6541.
- [12] Felmerer G, Sattler T, Lohrinann C, et al. Treatment of various secondary lymphedemas by microsurgical lymph vessel transplantation [J]. Microsurgery, 2012, 32(3): 171-177.

(收稿日期:2015-07-05)

(本文编辑:罗承丽)