

# Lymfedém jako komplikace terapie karcinomu prsu: nový přístup ke starému problému

Screening na lymfedém u pacientek s karcinodem prsu umožňuje včasné zjištění problémů a přijetí opatření pro zamezení jeho progresu. Onkologové by zde měli hrát důležitou úlohu, zvláště vzhledem k tomu, že lze očekávat nárůst výskytu lymfedému v důsledku intenzivnějšího využívání regionální radioterapie.

**U** minulosti se lymfedém v důsledku léčby karcinomu prsu vyskytoval u žen poměrně často. Vážná forma lymfedému – označovaná jako 50procentní lymfedém – může způsobit až jedenapůlnásobný nárůst objemu horních končetin. Naštěstí se s tak vážným lymfedémem setkáváme v dnešní době poměrně zřídka.

Tento přehledový článek chce přispět ke změně způsobu nahlížení na lymfedém spojený s karcinodem prsu. Rád bych přispěl k prosazení včasné detekce otoku, na úrovni okolo 7–10 %, jež zvyšuje naději na jeho úspěšnou léčbu.

Jak v současné době vnímáme lymfedém? Jako určitý defekt. To znamená, že když lymfedém uvidíme, začneme jej léčit. Léčba je u vážnějších případů většinou neúspěšná a lékaři mají tendenci se jí vyhýbat. Jakmile si všimneme otoku, prostě pošleme pacienta k fyzioterapeutovi, aby mu udělal masáž nebo poskytl jinou formu terapie. Úspěšnost je však velmi nízká. Mezi důvody tohoto stavu patří skutečnost, že nemáme k dispo-



## e-grandround Evropské školy onkologie

Evropská škola onkologie (The European School of Oncology) pořádá každých čtrnáct dní e-grandrounds, jež účastníkům umožňují diskutovat s vůdčími evropskými experty celou škálu významných problémů. Jeden vybíráme a publikujeme v každém vydání *Cancer World*.

V tomto vydání se Alphonse Taghian z Massachusetts General Hospital v Bostonu věnuje problémům spojeným s výskytem lymfedému v důsledku léčby karcinomu prsu. Autor navrhuje nový přístup k léčbě lymfedému s využitím screeningu zaměřeného na zlepšení jeho rané diagnózy a léčby.



Záznam tohoto a dalších e-grandrounds je přístupný na adrese [www.e-eso.net](http://www.e-eso.net).

## LYMFEDÉM V DŮSLEDKU LÉČBY KARCINOMU PRSU



zici obecně přijímanou definici lymfedému ani dostatečně přesnou metodou jeho měření, navíc neexistují evidence I. úrovně – randomizované studie fáze III – jak nejlépe lymfedém léčit.

Rád bych změnil panující přístup k lymfedému na model založený na screeningu, podle něhož nebudeme čekat na to, až pacientkám otečou horní končetiny. Místo toho se zaměříme na vyhledávání problémů, včasnou detekci a určení nejlepší modalit léčby. Onkologové by se měli stát průkopníky tohoto přístupu, neboť přicházejí do kontaktu s pacientkami hned na začátku jejich léčby, zatímco fyzioterapeut je uvidí až v okamžiku, kdy už je problém na světě.

Je nezbytná spolupráce odborníků na nalezení definice lymfedému, musíme určit, jaký stupeň otoku již budeme nazývat lymfedémem, a optimální metodu jeho měření. Je také třeba stanovit, kdy bychom měli zasáhnout: v případě minimálního otoku, např. při 3–5% rozdílu v objemu, nebo 5–10%, či snad při více než 10%? Prostřednictvím randomizovaných studií fáze III musíme rovněž získat evidence

I. úrovně, umožňující stanovit standardy léčby. A nesmíme samozřejmě zapomenout na náklady na léčbu.

Naše oddělení se lymfedému věnuje delší dobu a došlo k závěru, že jediným způsobem dosažení pokroku v této oblasti je týmová práce. Tým věnující se lymfedému v Massachusetts General Hospital, vytvořený v roce 2005, zahrnuje onkologa-radioterapeuta se zaměřením na rakovinu prsu, fyzioterapeuta, onkologického chirurga, koordinátora klinického výzkumu a obhájce práv pacientů. Všichni se pravidelně scházejí a zvažují nejlepší formy léčby lymfedému.

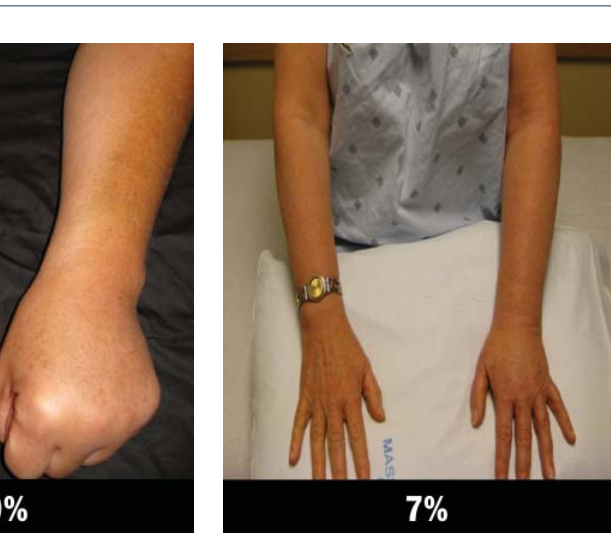
Cíle jsou následující:

- identifikovat lymfedém v co nejranější fázi
- posílit postavení pacientů, aby léčba lymfedému pro ně představovala co nejmenší zátěž, přičemž jejich cíle musí být v centru lékařských rozhodnutí
- přispět k vědeckým podkladům získáváním evidencí I. úrovně
- zjistit, zda časná detekce vede ke včasné intervenci, a zda jsou díky tomu výsledky lepší

### Co víme o lymfedému?

Incidence klinického edému u pacientů po disekci axilárních uzlin je 20–25 % a 5–9 % u pacientů podstupujících mapování sentinelové uzliny. Se subklinickým edémem se setkáváme téměř u poloviny pacientů po disekci axilární uzliny (47 %) a u 15 % pacientů podstupujících mapování sentinelové uzliny. Stále dokonalejší chirurgické metody nepochybně přispěly k výraznému snížení rizika vzniku lymfedému, to je však nadále vysoké v oblastech užívajících disekci lymfatických uzlin.

Mezi zjištěné rizikové faktory řadíme axilární disekce, infekce ran, ozáření axily a vysoký index tělesné hmotnosti (BMI). Hodnoty BMI 30 a výše výrazně zvyšují riziko (*Breast Cancer Res Treat* 2013, 142: 59–67). Potenciální rizikové faktory zahrnují počet odstraněných uzlin (tento fakt však nebyl potvrzen u pacientů podstupujících pouze biopsii sentinelových lymfatických uzlin, *Ann Surg Oncol* 2010, 17: 3278–86) a počet pozitivních sentinelových uzlin (*JCO* 2008, 26: 3536–42).



Negativní dopad lymfedému na kvalitu života pacientů je velmi dobře zdokumentovaný. Může negativně ovlivňovat i vnímání vlastního těla, pacientka je nucena žít s neustále oteklou paží připomínající, že trpí karcinomem prsu. Je-li lymfedém hodně výrazný, omezuje funkčnost horních končetin a tím rovněž snižuje kvalitu života.

Celá řada studií prokazuje, že cvičení je pro pacienty s lymfedémem prospěšné a problém nijak nezhoršuje (*NEJM* 2009, 361: 664–673; *Breast Cancer Res Treat* 2008, 109: 9–26; *Biol Res Nurs* 2008, 10: 34–43). Ohledně lymfedému panuje celá řada mýtů, např. že opakovaný pohyb paží může zvýšit produkci lymfy, narušovat lymfatickou drenáž a tím přispívat k nárůstu otoku. Byť se do dnešních dnů objevují v brožurkách, které dáváme pacientkám, víme už, že jsou zcela chybné. Získaná data podporují praktikování cvičení, zvláště cvičení s činkami prováděné pečlivě kontrolovaným způsobem s postupně narůstající zátěží.

### Jaká je nejlepší metoda měření změny objemu paží?

V literatuře jsou popsány čtyři různé techniky.

**Měřicí páska.** Nejpoužívanější způsob měření lymfedému spočívá ve změření obvodu paže pomocí měřicí pásky (*Cancer Investigation* 2005, 1: 76–83). Lékaři však často bohužel nebývají příliš pečliví a měří pouze na jednom či dvou místech paže, např. deset centimetrů nad loktem nebo deset centimetrů pod loktem. Tato metoda není příliš spolehlivá a neumožňuje změřit otok ruky či prsu. Pečlivější metoda spočívá v měření obvodu paže každé čtyři centimetry a výpočtu objemu paže pomocí speciálního počítačového programu.

**Výtlak vody.** Druhý nejpoužívanější způsob měření lymfedému vyžaduje, aby pacientka umístila svou paži do velkého skleněného válce s vodou. Vytlačená voda udává objem paže. Tato metoda se běžně používá při klinických testech, je však nehygienická, vyžaduje hodně času a spolehlivost je pochybná.

**Bioimpedance.** Tato relativně nová metoda byla vyvinuta v Austrálii. Umožňuje měřit hodnotu impedance, jež vyjadřuje schopnost elektrického proudu procházet tkáněmi. Jde o rychlou a velmi jednoduchou metodu, k níž je nutný pouze malý přístroj, snadno přenosný z jedné ordinace do druhé. Protože je však poměrně nová, nemáme zatím dostatek dat.

**Perometr.** Tento přístroj využívá pro změření objemu paže infračervené paprsky. Pacient musí natáhnout paži vodorovně a pod ní se pohybuje snímací zařízení, které vytváří obraz objemu paže na obrazovce počítače (viz obrázek na další stránce). Ten je možné porovnat s obrazem druhé

ruky či se základními naměřenými hodnotami a určit tak procentuální míru otoku. V současné době tuto techniku využíváme v našem programu screeningu lymfedému. Je jednoduchá a dostatečně přesná, zařízení je však třeba nainstalovat do předem určené místnosti.

### Jaká je definice lymfedému?

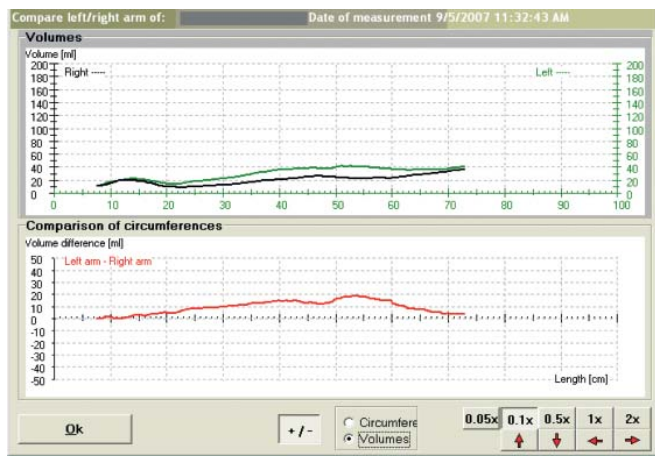
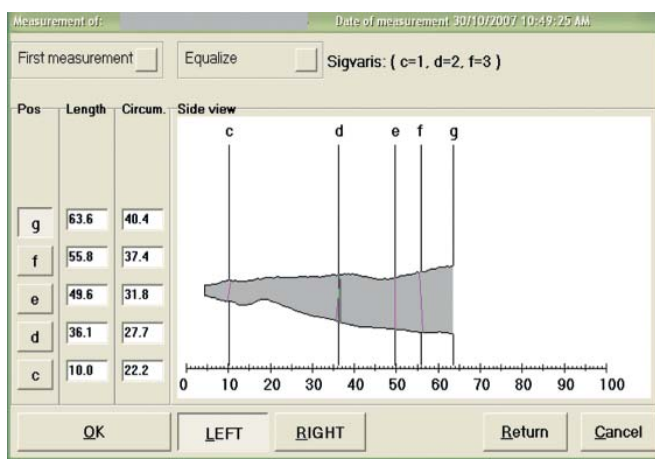
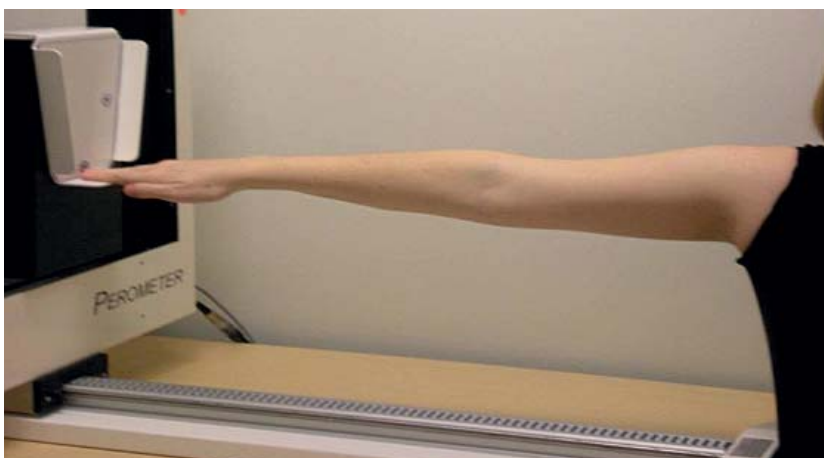
V námi používané literatuře panuje konsenzus, že za lymfedém lze považovat desetiprocentní nárůst objemu paže v porovnání s objemem paže na neléčené straně těla. Současně se však používá celá řada jiných definic, které osobně považuji za méně užitečné.

O lymfedému se často hovoří např. v případě, že měřicí páskou zjistíme více než dvoucentimetrový rozdíl v objemu paže na určitém místě (*Lymphat Res Biol* 2005, 3: 208–217), nebo tehdy, narostl-li objem o 150–250 ml (*Mayo Clin Proc* 2005, 80: 1480–84). V obou případech se jedná o absolutní hodnoty, jež nejsou příliš užitečné, neboť nepřihlížejí k velkým rozdílům ve velikosti normální paže. Pacientka s tenkou paží a nárůstem objemu o 180 ml nebude splňovat definiční vymezení 200 ml navzdory tomu, že její paže má díky otoku o 15 % větší objem než druhá končetina. Nebude proto u ní diagnostikován lymfedém a nebude zahájena léčba. Na druhou stranu, pacientka s objemnou paží může vykazovat nárůst objemu o 220 ml a tím splňovat požadavky definice, třebaže rozdíl v porovnání s druhou končetinou činí pouze 3,5 %. Taková pacientka proto může být léčena zcela zbytečně (*Breast Cancer Res Treat* 2012, 135: 145–152).

Mnohem užitečnější je definice lymfedému na základě procentuálního nárůstu objemu. Byly navrženy různé prahové hodnoty (viz níže); konsenzus v literatuře uvádí 10 %, což je hodnota, k níž se přikláníme i my.



## VYUŽITÍ PEROMETRU K URČENÍ OBJEMU LYMFEDÉMU



Perometr využívá infračervené paprsky k určení obvodu paže v intervalech mezi 4–6 cm (horní obrázek). To umožňuje výpočet objemu paže (prostřední obrázek) za účelem porovnání objemu postižené paže s druhou horní končetinou (spodní obrázek) či se standardními hodnotami získanými před operací.

### Jakým způsobem počítáme objem lymfedému?

Mnoho lidí často zapomíná na jednu důležitou věc: nejméně jedna žena z pěti má jednu paži objemnější než druhou a u jedné z dvaceti se rozdíl v objemu vůči základní hodnotě pohybuje ve výši 10 %. Když na tento fakt budeme zapomínat, můžeme podcenit či naopak přecenit stupeň lymfedému. Provedli jsme studii celkem u 677 pacientek podstupujících jednostrannou chirurgickou léčbu rakoviny prsu. Měřili jsme relativní změnu objemu (v procentech) ohrožené paže s porovnání s předoperačními základními hodnotami a s využitím objemu druhé paže jako kontrolní hodnoty. Výsledky vedly k následujícímu vzorci pro výpočet relativní změny objemu (relative volume change, RVC):

$$RVC = (A_2 U_1) / (A_1 U_2) - 1$$

kde  $A_1$  a  $A_2$  jsou objemy rizikové paže při předoperačním měření a pooperační kontrole a  $U_1$  a  $U_2$  jsou objemy druhé paže měřené ve stejnou dobu jako koreponující hodnoty u rizikové paže (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011, 79: 1436–43).

V případě oboustranného karcinomu prsu nemáme k dispozici žádnou kontrolní paži a obě končetiny jsou oteklé. Z tohoto důvodu jsme ve studii zahrnující 265 pacientek podstupujících jednostranný chirurgický zákrok měřili změny v objemu rizikové paže ve srovnání s předoperačními základními hodnotami a získali jsme následující vzorec pro výpočet změny objemu přihlížející k hmotnosti (weight-adjusted volume change, WAC):

$$WAC = (A_2 W_1) / (A_1 W_2) - 1$$

kde  $A_1$  a  $A_2$  jsou objemy rizikové paže při předoperačním měření a pooperační

## MĚŘIT BY SE NEMĚLA ABSOLUTNÍ, ALE RELATIVNÍ ZMĚNA OBJEMU



Objem paže: 1200 ml + 180 ml = 1380 ml = 15% nárůst  
klasifikovaný jako „žádný lymfedém“



Objem paže: 6000 ml + 210 ml = 6210 ml = 3,5% nárůst  
klasifikovaný jako „lymfedém“

**Použití absolutní hodnoty 200 ml nárůstu objemu paže jako definice lymfedému znamená, že žena s hubenější paží bude nedostatečně diagnostikována a žena s větším objemem paže bude diagnostikována falešně.**

kontrole a  $W_1$  a  $W_2$  jsou hmotnosti pacientek měřené ve stejnou dobu jako korespondující hodnoty u rizikové paže (*Lymphology* 2013, 46: 64–74).

### Jak určit, kdy zahájit intervenci?

Cílem je zasáhnout v raných fázích, dříve než dojde k příliš velké změně objemu pacientčiny paže. Měli bychom začít s léčbou při 3%, 5%, 10% či 20% nárůstu objemu? Prozatím nevíme.

Různí vědečtí pracovníci na základě výzkumu navrhli jako hranici pro započetí léčby změnu objemu o 10% (*Palliat Med* 2005, 19: 300–313); 20% (*Eur J Cancer* 2003, 39: 2165–67); 200 ml (*Breast Cancer Res Treat* 2002, 75: 51–64); 250 ml (*Am J Surg* 1999, 178: 311–315); případně změny v objemu paže o 2 cm. Všechny tyto hodnoty jsou příliš vysoké. Studie amerického Národního zdravotního institutu (NHI), která zahrnovala pouze 43 pacientů, započala

intervenci při zvětšení objemu o 3% (*Cancer* 2008, 112: 2809–19). Považujeme tuto hodnotu za příliš malou, protože zvýšení objemu paže o 3–5% může představovat dočasný otok po chirurgickém zákroku.

Pokusili jsme se určit práh pro lékařskou intervenci ve studii přirozené historie nejméně 1500 pacientů, které jsme sledovali v průběhu času a prováděli u nich pravidelná měření. Nezahájili jsme léčbu u pacientů s rozdílem v objemu menším než 10%. Zjistili jsme, že u žen s 5–10% otokem (některé z nich s minimálním, subklinickým otokem) se postupně rozvinul vážnější lymfedém. Většina pacientek s nárůstem objemu menším než 3% se uzdravila. Tato data ukazují, že práh pro lékařskou intervenci by mohl být někde mezi 5–10% nárůstem objemu, je však zapotřebí další studie, určující, zda léčba těmito pacientům přináší nějaký užitek, či nikoli. Studie by měla randomizovat pacientky s nárů-

tem objemu paže v uvedeném rozmezí pro další pozorování či lékařskou intervenci.

Nesmíme zapomínat, že přechodný lymfedém, který se postupně ztratí bez nutnosti lékařského zákroku, je poměrně běžný. Studie zahrnující 918 pacientek prokázala výskyt přechodného lymfedému u 71% pacientek s relativní změnou objemu o 5 a více procent po dobu nejméně tří měsíců. Lymfedém přetrvával u zbývajících 29% pacientek (J O'Toole et al, Congress of Lymphology, International Society of Lymphoedema, 19–23 September 2011).

### Proč je dnes lymfedém tak důležitý?

Dvě rozsáhlé studie, jedna provedená v Kanadě a druhá v Evropě, ukázaly, že ženy s malým počtem pozitivních lymfatických uzlin (1–3 pozitivní lymfatické uzliny) či vysoce rizikovými

negativními uzlinami dobře reagují na lokální ozáření (T Whelan et al, ASCO 2011 Abstract LBA 1003), to však zvyšuje riziko vzniku lymfedému.

Lze proto očekávat častější využívání lokálního ozařování, což zřejmě v nejbližších 5–10 letech zvýší počet pacientek s lymfedémem.

Na základě analýzy získaných dat jsme určili následující rizikové faktory lymfedému (definovaného jako nárůst objemu paže o 10 % a více):

**Hodnota změn objemu paže**

(kde RVC = relativní změna objemu):

- RVC 3 % – < 10 % v prvních třech měsících po chirurgickém zákroku značí vysoké riziko vzniku lymfedému
- RVC 5 % – < 10 % kdykoli po třech měsících po chirurgickém zákroku značí možné riziko vzniku lymfedému

**Klinické faktory a faktory spojené s léčbou:**

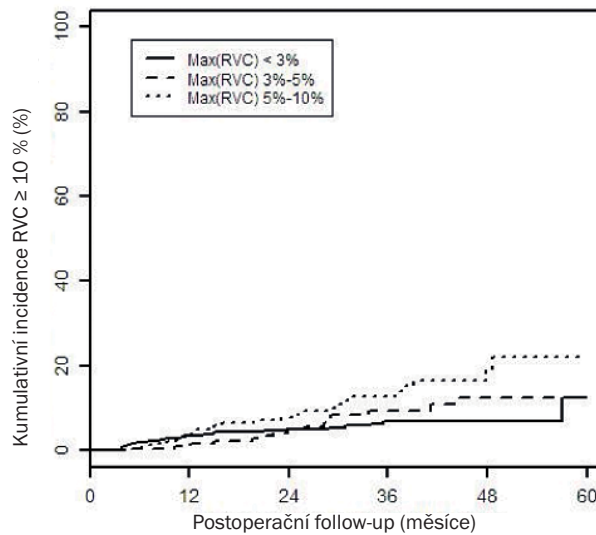
- BMI ≥ 30 v době chirurgického zákroku
- Disekce axiálních lymfatických uzlin
- Radioterapie regionálních lymfatických uzlin

Obecně platí, že u každé čtvrté až páté pacientky s těmito rizikovými faktory se objeví lymfedém.

**Jaká je vhodná léčba nízkobjemového lymfedému?**

Otázka pro budoucí studie zní: Zabrání včasný lékařský zásah progresi lymfedému do mnohem vážnějších forem? V současné době zvažujeme provedení studie, v níž by byly pacientky s časně vzniklým otokem randomizovány do tří skupin:

**JAKÁ ZMĚNA OBJEMU PAŽE PREDIKUJE PROGRESI LYMFEDÉMU?**



Pacientky s maximální relativní změnou objemu (RVC) 5–<10 % po více než třech měsících po operaci mají největší míru progresu ≥ 10 %.

Zdroj: MC Specht et al. (2013) Breast Cancer Res Treat 140:485–494. Převzato s laskavým svolením Springer Science and Business Media.

	HR	95% CI	HODNOTA P
3–<5 % RVC	1,55	0,92–2,61	0,10
5–<10 % RVC	2,97	1,75–5,04	<0,0001
Počet měření/rok	1,29	1,16–1,44	<0,0001

- kontrolní skupina se standardním přístupem (jako je poradenství a tělesné cvičení), ale bez specifické léčby. Budeme sledovat, zda dojde ke vzniku lymfedému.
- skupina léčená pomocí kompresivních návleků nošených nejméně dvanáct hodin denně po dobu dvanácti týdnů
- skupina podstupující speciální cvičení zabraňující progresi lymfedému, zahrnující kardiovaskulární trénink a cvičení s činkami s postupným zvyšováním zátěže (30 minut, 3–4 krát každý týden, celkem po dobu dvanácti týdnů).

**Závěr**

Je třeba změnit způsob léčby lymfedému. Vzhledem k negativním vlivům na kvalitu života pacientky po zbytek jejího života není přípustné, abychom čekali až do okamžiku, kdy se výrazně zvýší objem její horní končetiny.

Kompresivní návleky neléčí, představují pouze kontrolní opatření pomáhající zmírnit probíhající problém.

Musíme se spíše zaměřit na včasnou detekci lymfedému a lékařskou intervenci s cílem zabránit jeho progresi. Náléhavě potřebujeme studie sledující dopad časně intervence, abychom získali důkazy I. úrovně, např. pomocí randomizovaných studií. ■