

头颈部癌症患者淋巴水肿风险因素及评估与管理研究进展

王朝霞¹, 路潜²

Risk factors, assessment, and management of lymphedema in patients with head and neck cancer: a literature review Wang Zhaoxia, Lu Qian

摘要:从头颈部癌症患者淋巴水肿风险因素(包括肿瘤好发部位、肿瘤不同治疗方式、患者体重指数及血清炎症因子水平)、评估(以主观评估结合临床客观检查为主),预防与治疗3个方面进行综述,提出选择合适的评估工具,寻找早期预防策略、开展以随机对照和效果客观检测为主的大样本最佳治疗方案是今后研究重点。

关键词:头颈部肿瘤; 淋巴水肿; 风险因素; 评估; 预防; 治疗; 综述文献

中图分类号:R473.6 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2022.04.106

头颈部癌症是我国常见恶性肿瘤之一,手术及化疗是最主要的治疗方法。头颈部有丰富的淋巴管和300多个淋巴结(约占人体淋巴结的三分之一),抗肿瘤治疗后极易导致淋巴管损伤和淋巴液回流受阻,造成淋巴水肿^[1-2],是常见且不易早期发现的并发症。临床表现为局部肿胀、感觉异常、功能障碍;若未及时发现和处理,会发生永久性纤维化,造成不可逆的功能损害,严重影响患者生活质量^[3-4]。根据部位不同头颈部淋巴水肿分为外淋巴水肿和内淋巴水肿,两者可单独存在也可同时(混合型淋巴水肿)存在。由于检查方法、评估时间、治疗方法、随访周期、评估者差异及患者异质性等因素,淋巴水肿发生率变化范围极大,外淋巴水肿(皮肤和软组织)发生率为12%~90%,内淋巴水肿(口腔、咽部、喉部)为15%~89%,混合型淋巴水肿为29.0%~80.9%^[5-10]。目前国外相关研究较多,国内对此关注很少。本文从头颈部癌症患者淋巴水肿的风险因素、评估和管理方面进行综述,旨在为临床相关工作提供参考。

1 头颈部癌症患者淋巴水肿的风险因素

1.1 疾病与治疗相关因素

1.1.1 部位与侵犯范围 头颈部癌症涵盖范围广,包括口腔、鼻腔、咽喉等部位。Deng等^[11]发现咽部癌症比其他部位癌症更容易发生淋巴水肿,类型为外淋巴水肿和混合型淋巴水肿。Tribius等^[12]发现头颈部癌症多会侵犯周围淋巴组织,存在淋巴结包膜外侵的患者在治疗后容易出现严重的淋巴水肿。

1.1.2 治疗方式 头颈部癌症多采用多模式联合治疗,即手术联合放化疗;较少患者采用单一方法。不同治疗方法发生淋巴水肿的风险及类型也不同。Ridner等^[5]发现手术前后内、外淋巴水肿发生率没有统计学差异,但纤维化发生率有明显差异,这可能说明手术是纤维化发生率的危险因素。行颈部淋巴清扫患者容

易出现外淋巴水肿,切除数目越多,发生水肿的风险越高^[5,11]。Deng等^[11]发现手术后放疗区域再行挽救性手术比单纯手术治疗发生淋巴水肿的风险高。放疗是淋巴水肿的独立危险因素,剂量越高、天数越长越容易出现淋巴水肿^[11-12]。一般放疗剂量为60~70 Gy,为减少周围组织损伤,现均采用强度调适放疗技术(IM-RT)^[13-14]。螺旋断层放疗技术在急性毒性期(放疗结束后的3个月)和慢性期(放疗3个月后至3年)均可有效降低淋巴水肿严重度。IMRT联合每日成像指导(Image Guidance Radiotherapy,IGRT)可能会减少放疗体积和颈部软组织的残余剂量,减轻颈部淋巴水肿的发生。多项研究结果^[11-12,15]显示,接受多种治疗方法比单一治疗更容易出现混合型淋巴水肿。比如单纯同步放化疗多出现且只出现内淋巴水肿,而手术联合同步放化疗则会出现内、外两种淋巴水肿^[12,15]。因此,在满足治疗的前提下,应尽可能选择治疗种类少的治疗方案以减少淋巴水肿发生。

1.2 患者因素

1.2.1 BMI BMI与淋巴水肿的关系研究结论不一致,且BMI界定值也不统一。德国一项研究显示,高BMI(BMI≥25)比低BMI(BMI<25)更容易出现严重度高的淋巴水肿^[12]。但Deng等^[11]发现肥胖(BMI≥30)与淋巴水肿发生率无关。

1.2.2 炎症因子 Ridner等^[16]发现淋巴水肿与体内炎症因子也存在相关性,淋巴水肿严重程度与炎症因子水平一致。中重度淋巴水肿患者血清白介素6(IL-6)水平明显高于无或轻度水肿患者,甚至在治疗1年后仍呈持续增高状态;血清IL-1β则在重度外淋巴水肿患者较高,在治疗1年后也呈持续轻度增高状态。

1.2.3 年龄 年龄与淋巴水肿的研究结果并不一致,Tribius等^[12]发现年龄是预测淋巴水肿的风险因素,而其他研究^[5,11]则发现年龄与淋巴水肿的发生无关,关于这一结论,仍需继续验证。

2 头颈部癌症患者淋巴水肿的评估

2.1 患者主观评估 头颈部淋巴水肿患者可出现诸多症状,包括头面部肿胀、麻木、刺痛、紧绷、僵硬等感

作者单位:1.山西医科大学第二医院急诊科(山西 太原,030001);2.北京大学护理学院

王朝霞:女,主管护师,硕士在读

通信作者:路潜,luqian@bjmu.edu.cn

收稿:2021-09-19;修回:2021-11-20

觉异常;睁眼、吞咽、咀嚼、颈部活动受限等功能障碍;头面部畸形引起身体形象受损和生活工作质量下降等社会心理症状。头颈部淋巴水肿和纤维化症状目录(Head and Neck Lymphedema and Fibrosis Symptom Inventory, HN-LEF Symptom Inventory)是 Deng 等^[17]于 2020 年开发的症状评估工具,共 33 个条目,7 个症状群,从不同方面反映患者身体功能、心理状况和社会活动等相关症状。所有条目均根据症状发生率和严重程度进行了严格筛选,具有很好的内容效度。头颈部淋巴水肿症状强度和痛苦调查 2.0 (Lymphedema Symptom Intensity and Distress Surveys-Head and Neck Version 2.0, LSIDS-H&N V 2.0)是 Ridner 等^[18]于 2019 年通过电子数据采集系统形成的调查表,共 31 个条目,7 个症状集。该表有很好的信效度,总的 Cronbach's α 系数为 0.94,各症状集为 0.83~0.95;仅需 5~7 min 完成,可用于临床实践。但该调查表缺乏水肿体积客观测量,无法判断水肿程度与症状关系。

患者症状评估工具能及时准确反映早期症状,可用于症状初筛和治疗效果持续监测,但以上工具均为英文版,尚无中文版。

2.2 临床客观检查 目前关于外淋巴水肿的检查方法较多,内淋巴水肿的方法较少。

2.2.1 外淋巴水肿检查

2.2.1.1 尺测法和数码摄影 尺测法是根据头面部不同体表标志分别测量颈面部长度或周长,目前存在多种测量方法^[19-21],以美国安德森癌症中心^[20]的 17 个测量长度最为详细。但 Purcell 等^[21]研究发现,尺测法不能敏感区分健康人群与水肿患者,与安德森淋巴水肿分级标准并不一致。因此不能作为淋巴水肿的单一检查方法,需与其他方法相结合。数码摄影通过连续记录水肿轮廓和皮肤颜色来反映水肿变化情况,但易受头面部软组织及体质量变化影响,不易早期识别^[22]。以上两种方法简单易行、价格低廉,但仅显示外观状况,不能反映水肿体积容量变化^[23],不能用于诊断,多用于治疗效果评价。

2.2.1.2 组织介电常数 利用超高频电磁波(300 MHz)探头测量皮下组织含水量,敏感区分水肿组织与无水腫组织区域。Purcell 等^[21]研究发现该方法评估者内部一致性和评估者间一致性很高,与安德森分级标准有较好一致性,可有效区分健康人群与水肿患者。该方法简单易操作,可用于淋巴水肿诊断和效果评价,但需控制年龄、性别、BMI 等混杂因素;同时需对测量位置进行严格设定,以减少局部组织的干扰,该方法费用较高且需要专业设备。

2.2.1.3 淋巴成像技术 淋巴显像是淋巴成像的传统方法,空间分辨率低,不能清晰显示微小淋巴管;SPECT/CT 或核磁淋巴管造影可以清楚显示淋巴管,但属于侵入性操作,需使用放射性或金属追踪剂

介导成像。以上技术在头颈部淋巴水肿人群并不多用^[24]。近红外荧光成像技术^[24-25]可实时观察淋巴解剖结构、淋巴管收缩功能、反流情况,侵入性小,应用广泛;可早期诊断淋巴水肿、指导手法按摩、进行治疗效果监测和淋巴静脉吻合术中引导,但仅显示皮下不超过 3~4 cm 的表浅淋巴管,是一种新兴的检查方法,需要专业的仪器设备和操作技术。

2.2.1.4 软组织评估法 B 超、CT、MRI 是评价软组织的主要方法,其中 B 超临床应用较多。Deng 等^[17]根据头颈部解剖位置,结合皮肤、皮下组织、肌肉、骨骼对应界限界定了 10 个具体检测范围,可准确判断外淋巴水肿区域。Aulino 等^[26]发现 CT 并不能准确鉴别和测量外淋巴水肿,费用昂贵及适用性窄也限制了临床使用,核磁检查无相关报道。

2.2.2 内淋巴水肿检查 内窥镜检查是内淋巴水肿最常用的方法,专业医师或护士培训后便可操作,可清晰显示舌根、咽后壁、会厌、杓状软骨等咽喉部水肿情况,常与 Patterson 量表^[27]联合诊断。Aulino 等^[26]尝试用 CT 进行咽喉部水肿评估,发现仅可对会厌、咽喉壁黏膜评价,其余组织均无法准确评估。

3 头颈部癌症患者淋巴水肿的预防与治疗

3.1 淋巴水肿的预防 头颈部淋巴水肿一般在放疗完成 2~6 个月出现,呈两种不同发展轨迹:一种为无或轻度水肿;另一种为治疗后 6~12 个月出现中重度水肿,严重程度随时间不断增加,于治疗 12~18 个月时轻微下降^[5,12]。了解其发展轨迹,有助于早期监测。Jeffs 等^[28]建议,当患者存在淋巴水肿风险时,应早期进行皮肤护理、功能锻炼、信息支持等干预,以防淋巴水肿的发生。

3.2 淋巴水肿的治疗

淋巴水肿治疗是通过物理、手术等方法将血管、组织及组织间隙滞留的淋巴液引导至未受损淋巴通路,以促进回流,减轻肿胀,恢复患者功能^[29]。主要有综合性消肿治疗、气动压缩治疗、运动治疗、手术治疗、药物治疗等多种方法。

3.2.1 综合性消肿治疗 是目前最主要的治疗方法,包括手法引流、压力治疗(绷带、面具、颈圈)、头颈部功能锻炼和皮肤护理。分为门诊治疗和患者自我居家治疗。门诊治疗以疾病严重程度和患者反应来定,一般 6~8 周,每周 2~3 次,由治疗师进行手法按摩、压力治疗、方案调整及患者自我管理教育^[30]。居家治疗即患者接受系统培训后居家自行完成消肿治疗。

综合性消肿治疗目前无标准的最佳治疗时间和治疗时长。为防止淋巴水肿和纤维化,有学者认为应术后早期开展手法引流。Piso 等^[31]于术后 15 d 左右开始治疗,发现 6 周后效果显著,且无不良反应。Smith 等^[20]认为应在术后 4~6 周或放疗结束时开始,以给受损组织充分的修复时间。Doke 等^[32]在放疗结束 1 个月后开始治疗,发现 91% 和 96% 的患者

在治疗后第3个月和第6个月水肿明显改善,而严重水肿患者则延迟至12个月才明显改善。

3.2.2 气动压缩治疗 该治疗装置通过渐进加压充气,波浪式方法将淋巴从受累区域引导至功能区域。Gutierrez 等^[33]利用近红外荧光成像技术进行治疗后即刻评价,发现面部淋巴得到明显吸收和排空;持续2周治疗后,皮下反流消失或减少;但不同治疗强度如每天1次和每天2次的效果并没有差别。Ridner 等^[34]也发现多数患者能保证每天1次(23~45 min/次),而不能达到每天2次的治疗要求,费用昂贵、部分患者存在压缩装置不适感是治疗的障碍因素。

3.2.3 运动治疗 运动治疗可加快静脉和淋巴回流速度,减轻水肿。包括头颈部局部功能锻炼和瑜伽、健身等全身运动,局部锻炼有肌肉训练和活动范围训练(可用橡胶带辅助治疗)。Jeffs 等^[28]发现每天3~5次,每次10 min的针对性头颈部淋巴消肿运动比常规运动更有效。但在一项随机对照试验中,并未发现这两种运动效果存在差别,且患者针对性消肿运动平均时长为2.29次/d,不能达到每天3次的最低要求^[35],该研究样本量小,结论仍需考证。全身运动对淋巴水肿的有效性目前尚无研究,仅为患者自主行为,有待高质量的随机对照试验来证实。

3.2.4 外科手术和中医治疗 因禁忌因素无法进行完全消肿治疗时,可考虑其他方法。Alamoudi 等^[36]发现颈下淋巴水肿抽脂术可良好改善面部形象,与其他外科治疗相比,并发症少、侵入性低。严重面部水肿者,淋巴静脉吻合术治疗效果显著^[37]。低剂量激光治疗可减轻头颈部目标区域水肿^[38],针灸或艾灸可有效减轻上肢淋巴水肿患者身体疼痛,但对头颈部淋巴水肿无明显效果^[39],可能与样本量太少有关。以上方法因文献数量有限,需进一步考证。

3.2.5 药物治疗 目前并无淋巴水肿特效药物,Bruns 等^[40]发现硒化合物可清除体内自由基,增强免疫系统活性,对头颈部淋巴水肿可产生短期积极效果,但样本量小,效果有待验证。苯吡喃酮类、利尿剂以及糖皮质激素因肝肾毒性及易引发感染、加重纤维化等不良反应,并不推荐使用。

4 小结

目前国外关于头颈部癌症淋巴水肿的研究较多,但国内关注很少。淋巴水肿风险因素仍在探索阶段,主要集中在疾病与治疗方面,患者因素如BMI、年龄等研究结果存在较大差异,需进一步验证;考虑国内头颈部癌症类型、治疗方法、仪器设备、手术及放疗技术以及患者生活习惯可能与国外存在差异,且目前无统一的淋巴水肿分级标准,患者症状评估可敏感反映水肿变化,但主观性强,个体差异大,应根据我国临床实际及患者病情,选择合适的客观检查工具共同判断。淋巴水肿早期预防研究较少,水肿后治疗效果相对较多,但多为小样本、单一方案设计,缺乏随机对照

试验和最佳方案研究,效果评价多为主观感受,缺乏客观检测。因此,选择合适的评估工具,寻找早期预防策略、开展以随机对照和效果客观检测为主的大样本最佳治疗方案是今后研究重点。

参考文献:

- [1] Földi M, Földi E, Ströenreuther C, et al. Földi's textbook of lymphology for physicians and lymphedema therapists [M]. 2nd ed. San Francisco: Urban & Fischer Verlag, 2006: 224-240.
- [2] Avraham T, Zampell J C, Yan A, et al. Th2 differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema[J]. FASEB J, 2013, 27(3): 1114-1126.
- [3] Deng J, Murphy B A, Dietrich M S, et al. Differences of symptoms in head and neck cancer patients with and without lymphedema[J]. Support Care Cancer, 2016, 24(3): 1305-1316.
- [4] Deng J, Ridner S H, Dietrich M S, et al. Prevalence of secondary lymphedema in patients with head and neck cancer[J]. J Pain Symptom Manage, 2012, 43(2): 244-252.
- [5] Ridner S H, Dietrich M S, Niermann K, et al. A prospective study of the lymphedema and fibrosis continuum in patients with head and neck cancer[J]. Lymphat Res Biol, 2016, 14(4): 198-205.
- [6] Jeans C, Ward E C, Brown B, et al. Association between external and internal lymphedema and chronic dysphagia following head and neck cancer treatment[J]. Head Neck, 2021, 43(1): 255-267.
- [7] Deng J, Murphy B A, Dietrich M S, et al. Impact of secondary lymphedema after head and neck cancer treatment on symptoms, functional status, and quality of life[J]. Head Neck, 2013, 35(7): 1026-1035.
- [8] Rancati T, Fiorino C, Sanguineti G. NTCP modeling of subacute/late laryngeal edema scored by fiberoptic examination[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75(3): 915-923.
- [9] Murphy B A, Deng J. Advances in supportive care for late effects of head and neck cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(29): 3314-3321.
- [10] Schiefke F, Akdemir M, Weber A, et al. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection[J]. Head Neck, 2009, 31(4): 503-512.
- [11] Deng J, Ridner S H, Dietrich M S, et al. Factors associated with external and internal lymphedema in patients with head-and-neck cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84(3): e319-e328.
- [12] Tribius S, Pazdyka H, Tennstedt P, et al. Prognostic factors for lymphedema in patients with locally advanced head and neck cancer after combined radio(chemo)therapy—results of a longitudinal study[J]. Oral Oncol, 2020, 109: 104856.

- [13] Wiezorek T, Brachwitz T, Georg D, et al. Rotational IMRT techniques compared to fixed gantry IMRT and tomotherapy: multi-institutional planning study for head-and-neck cases[J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 20.
- [14] 黄娟, 陈晓慧, 翟瑞萍, 等. 鼻咽癌放疗设置头颈部淋巴引流保护区的剂量学可行性研究[J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(9): 692-697.
- [15] Jeans C, Brown B, Ward E C, et al. Comparing the prevalence, location, and severity of head and neck lymphedema after postoperative radiotherapy for oral cavity cancers and definitive chemoradiotherapy for oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal cancers[J]. *Head Neck*, 2020, 42(11): 3364-3374.
- [16] Ridner S H, Dietrich M S, Sonis S T, et al. Biomarkers associated with lymphedema and fibrosis in patients with cancer of the head and neck[J]. *Lymphat Res Biol*, 2018, 16(6): 516-524.
- [17] Deng J, Dietrich M S, Niermann K J, et al. Refinement and validation of the Head and Neck Lymphedema and Fibrosis Symptom Inventory[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 109(3): 747-755.
- [18] Ridner S H, Deng J, Doersam J K, et al. Lymphedema Symptom Intensity and Distress Surveys-Truncal and Head and Neck, Version 2. 0 [J]. *Lymphat Res Biol*, 2021, 19(3): 240-248.
- [19] Flores A M, Spinelli B A, Eden M M, et al. Edge task force on head and neck cancer outcomes a systematic review of outcome measures for quantifying external lymphedema[J]. *Rehabilitation oncology*, 2015, 33(2): 15-23.
- [20] Smith B G, Hutcheson K A, Little L G, et al. Lymphedema outcomes in patients with head and neck cancer[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152(2): 284-291.
- [21] Purcell A, Nixon J, Fleming J, et al. Measuring head and neck lymphedema: the "ALOHA" trial[J]. *Head Neck*, 2016, 38(1): 79-84.
- [22] Deng J, Ridner S H, Aulino J M, et al. Assessment and measurement of head and neck lymphedema: state-of-the-science and future directions[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(5): 431-437.
- [23] 沈志莹, 丁四清, 王芳. 头颈部癌症患者淋巴水肿评估工具的研究现状[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 55(4): 421-426.
- [24] Shaitelman S F, Cromwell K D, Rasmussen J C, et al. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 55-81.
- [25] Maus E A, Tan I C, Rasmussen J C, et al. Near-infrared fluorescence imaging of lymphatics in head and neck lymphedema[J]. *Head Neck*, 2012, 34(3): 448-453.
- [26] Aulino J M, Wulff-Burchfield E M, Dietrich M S, et al. Evaluation of CT changes in the head and neck after cancer treatment: development of a measurement tool [J]. *Lymphat Res Biol*, 2018, 16(1): 69-74.
- [27] Patterson J M, Hildreth A, Wilson J A. Measuring edema in irradiated head and neck cancer patients[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007, 116(8): 559-564.
- [28] Jeffs E, Huit M. Treatment and outcomes of head and neck oedema referrals to a hospital-based lymphoedema service[J]. *Br J Community Nurs*, 2015(Suppl): S6-S13.
- [29] 刘高明, 李旭英, 湛永毅, 等. 肿瘤医院淋巴水肿康复护理中心运行实践[J]. *护理学杂志*, 2020, 35(9): 51-54.
- [30] 沈志莹, 王芳, 丁四清, 等. 综合消肿治疗在头颈部肿瘤淋巴水肿患者中的研究现状[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 55(5): 558-561.
- [31] Piso D U, Eckardt A, Liebermann A, et al. Early rehabilitation of head-neck edema after curative surgery for orofacial tumors[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2001, 80(4): 261-269.
- [32] Doke K N, Bowman L, Shnyder Y, et al. Quantitative clinical outcomes of therapy for head and neck lymphedema[J]. *Adv Radiat Oncol*, 2018, 3(3): 366-371.
- [33] Gutierrez C, Karni R J, Naqvi S, et al. Head and neck lymphedema: treatment response to single and multiple sessions of advanced pneumatic compression therapy[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 160(4): 622-626.
- [34] Ridner S H, Dietrich M S, Deng J, et al. Advanced pneumatic compression for treatment of lymphedema of the head and neck: a randomized wait-list controlled trial [J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(2): 795-803.
- [35] McLaughlin T M, Broadhurst J J, Harris C J, et al. A randomized pilot study on self-management in head and neck lymphedema[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2020, 5(5): 879-889.
- [36] Alamoudi U, Taylor B, Mackay C, et al. Submental liposuction for the management of lymphedema following head and neck cancer treatment: a randomized controlled trial[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 47(1): 22.
- [37] Inatomi Y, Yoshida S, Kamizono K, et al. Successful treatment of severe facial lymphedema by lymphovenous anastomosis[J]. *Head Neck*, 2018, 40(7): E73-E76.
- [38] Zecha J A, Raber-Durlacher J E, Nair R G, et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(6): 2793-2805.
- [39] De Valois B A, Young T E, Melsome E. Assessing the feasibility of using acupuncture and moxibustion to improve quality of life for cancer survivors with upper body lymphoedema[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2012, 16(3): 301-309.
- [40] Bruns F, Büntzel J, Mücke R, et al. Selenium in the treatment of head and neck lymphedema[J]. *Med Princ Pract*, 2004, 13(4): 185-190.