

淋巴水腫的治療選擇及新進展

林之勛 吳思賢 陳慶恩 彭成康*

摘要

淋巴水腫除了原發性造成之外，次發性易發生在癌症病患接受淋巴擴清術或局部放射線治療後。產生的症狀會影響病患的生活品質。目前淋巴水腫的臨床嚴重程度主要以國際淋巴學會的分類為主。影像檢查包含都卜勒超音波、淋巴核子攝影、電腦斷層、核磁共振、近紅外線、生物電阻測量、壓力儀、光電容積計等。淋巴水腫的診斷需搭配病史、症狀、水腫部位/程度、影像學檢查等綜合判斷出造成造成水腫的原因及嚴重程度，方能選擇適當的治療方式來達到最好的治療效果。目前淋巴水腫的治療方式主要有保守治療及手術兩大類。保守治療主要為運動及壓迫治療(按摩、彈性繃帶、彈性襪、間歇性壓力裝置等)。手術治療包括抽脂、組織切除、淋巴管移植、淋巴-淋巴管吻合、淋巴靜脈吻合及淋巴結移植。在新型治療技術的研究部份，幹細胞局部注射在臨床前及臨床研究上有一些初步報告於文獻當中。

關鍵字：淋巴水腫 (lymphedema)、淋巴核子攝影(lymphoscintigraphy)、淋巴靜脈吻合(lymph-venous anastomosis)、淋巴結移植 (lymph node transfer)

前言

淋巴水腫的治療對臨床醫師仍是很大的挑戰。臨床上較常見於癌症病患接受淋巴擴清術或局部放射線治療後。本文除了對其病理機轉的導論外，也將目前已有的治療方式及未來可能的治療方式作一介紹。

內文

淋巴水腫是相當不易治癒的疾病，其原因可以是原發性(primary)或次發性(secondary)。其發生位置可在身體的任何部位，只要是局部淋巴循環受阻皆可能產生。但以肢端淋巴水腫為最容易被察覺而就診。原發性主要是因為胚胎時期淋巴管的發育有障礙所導致，和一些基因如Prox1、FoxC2等。次發性多為癌症(如乳癌或婦癌)淋巴擴清術後、局部淋巴結放療後及感染等引起

為主。肢體的淋巴水腫除表現出腫脹、沉重感、疼痛、行動不便、反覆蜂窩性組織炎、淋巴管炎、皮膚細菌感染、皮膚角化、棘化、潰瘍等，亦會造成病患心理上的負擔及生活品質的降低。對於次發性淋巴水腫，有一些危險因子是需要注意的，如身高體重指數BMI增加、接受過廣泛性淋巴擴清術、接受過放療/化療、高血壓、抽煙等。¹

人體淋巴系統可略分為淋巴管及淋巴結。最小的淋巴管始於表皮層或內臟器官周圍結締組織，又稱淋巴微血管(lymphatic capillary)，其組成只有一淋巴內皮細胞(lymphatic endothelial cell)貼附於細胞外基質上。淋巴微血管可讓細胞間質液(內含蛋白質、脂質、多餘組織液及免疫細胞等)自由擴散進入淋巴管內。淋巴微血管逐步匯集成較大的淋巴管(lymphangion)，最後全身大部份的淋巴液回流至胸管(thoracic duct)後再匯入左

臺北榮民總醫院外科部整形外科主治醫師

*臺北榮民總醫院外科部整形外科主任

鎖骨下靜脈。淋巴管功能為透過細胞去極化及鈣離子流通來達成"幫浦"效應，讓細胞間質液回流入淋巴管內。其瓣膜結構亦可避免淋巴液逆流。但局部發炎物質，神經傳導物質及鈉/鈣阻斷劑等會導致淋巴管"幫浦"效應失去功能或是淋巴管回流路徑狹窄/阻塞/斷裂等亦皆會引起淋巴液累積於週邊組織而產生淋巴水腫。²

目前淋巴水腫的臨床嚴重程度主要以國際淋巴學會(International society of lymphology, ISL)的分類為主。第0度為患處無明顯水腫、第1度為患處有明顯水腫，但抬高或壓迫後水腫會消退。第2度為患處有患處有明顯水腫，但抬高或壓迫後水腫不會消退。第3度為患處組織慢性發炎及纖維化，即俗稱象腿(lymphatic elephantiasis)。³

影像檢查包含都卜勒超音波(Duplex)、淋巴核子攝影(lymphoscintigraphy)、電腦斷層(CT)、核磁共振(MRI)、近紅外線(NIR)等。⁴尚在研究中的診斷儀器包括生物電流電阻測量(bioelectric impedance)、壓力儀(tonometry)、光電容積計(perometry)等。⁵電腦斷層及核磁共振亦可搭配血管攝影來了解局部血管-淋巴結構。超音波可觀察水腫組織的深度，淋巴結的位置，配合都卜勒可了解有無靜脈高壓或動脈阻塞的情形，但對淋巴管的形態或淋巴流向的資訊提供較有限。淋巴核子攝影目前仍是觀察淋巴循環的標準影像檢查，可顯示出深部的淋巴循環是否有阻塞或逆流的情形，對淋巴循環的敏感性及專一性皆佳(圖1)。其缺點為影像較模糊及放射性物質曝露。電腦斷層可觀察水腫組織的範圍，淋巴結的位置，配合血管攝影可了解有淋巴結附近血管支配的情形，缺點為放射線曝露。核磁共振影像具有分辨軟組織成分之優點，可用於淋巴水腫的診斷，淋巴結定位，注射顯影劑亦可觀察到淋巴管有無狹窄/阻塞。其優點為解析度較高，非侵襲性及無放射線曝露。最新的影像處技術更可以3D

呈現核磁共振影像，有利於術前及術後的評估。⁴近紅外線攝影為注射新型淋巴顯影劑(Indocyanine green, ICG)於局部皮下後，以近紅外線攝影觀察皮下淋巴循環。依淋巴逆流及水腫的嚴重程度，可觀察到線性(linear)-正常淋巴循環，水花樣(splash)-皮下淋巴逆流及少量顯影劑滲出，星塵樣(stardust)-皮下淋巴阻塞及大量顯影劑滲出，及散亂樣(diffuse)-淋巴管完全阻塞，顯影劑堆積於皮下的顯影。⁶ ICG除了可用於術前評估/術後追蹤外，其相較於淋巴核子攝影/電腦攝影/核磁共振，具有方便於術中使用之優點，有助於淋巴-靜脈吻合術的淋巴管評估及選擇。其缺點為近紅外線只能觀測到皮下約 2 mm內的範圍，另外 ICG含碘，少部份對碘過敏的病患無法使用。⁷淋巴水腫的診斷需搭配病史、症狀、水腫部位/程度、影像學檢查等綜合判斷出造成造成水腫的原因及嚴重程度，方能選擇適當的治療方式來達到最好的治療效果。

目前淋巴水腫的治療方式主要有保守

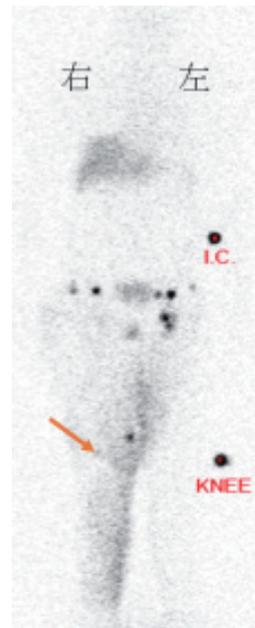


圖1 為一右下肢淋巴水腫病患的淋巴核子攝影(延遲1小時)，可見右下肢內側(箭頭所指)呈現皮下逆流(dermal back flow)的影像，代表局部淋巴管之阻塞

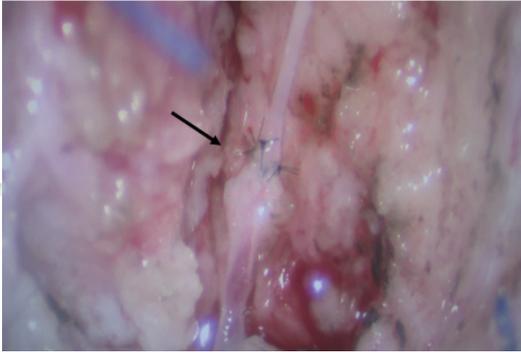


圖2

治療及手術兩大類。保守治療主要為運動及壓迫治療(按摩、彈性繃帶、彈性襪、間歇性壓力裝置等)。目前壓迫治療被認為能有效地改善早期的淋巴水腫，避免水腫惡化及改善症狀。壓迫治療有助於促進組織間液的流動、降低靜脈壓力、增進淋巴液回流入靜脈。但壓迫治療必需持續使用效果才能維持。手術治療包括抽脂、組織切除、淋巴管移植、淋巴-淋巴管吻合(lymphatic-lymphatic anastomosis)、淋巴靜脈吻合(lymphatic-venous anastomosis)及淋巴結移植(lymph node transfer)。^{5,8,9}組織切除是較古老的手術方式，但對少數病患(組織嚴重纖維化或產生惡性病變，如淋巴血管肉瘤)是必需的。抽脂適用於組織內脂肪過度增生的階段，術後持續

搭配壓迫治療能有效減少組織體積、增進生活品質、降低皮膚感染機率。淋巴靜脈吻合(lymphatic-venous anastomosis)及淋巴結移植(lymph node transfer)屬於生理性的重建，需較好的手術技術及設備。其藉由恢復淋巴-靜脈間的循環來達到改善淋巴水腫的效果。淋巴靜脈吻合是將皮下的淋巴管藉由超顯微手術縫合至靜脈來達到淋巴分流的作用。圖2為手術中將淋巴管吻合至靜脈(箭頭)。但對於淋巴水腫程度達嚴重或組織嚴重纖維化的病患，常可能需要不只一種手術方式來達到最好的治療效果。^{2,4}下圖3所顯示之思考邏輯可作為選擇適當治療方式之參考。可先依淋巴攝影及核磁共振來了解水腫局部是否仍功能性淋巴管及組織類別(水分或脂肪)。若有功能性淋巴管且水腫組織為主要為水分，可考慮施以淋巴靜脈吻合；若有功能性淋巴管且水腫組織主要為脂肪，可考慮施以淋巴靜脈吻合加上抽脂手術，或施以淋巴結移植手術。若局部缺乏功能性淋巴管且水腫組織為主要為水分，可考慮施以以淋巴結移植手術；若無功能性淋巴管且水腫組織主要為脂肪，可抽脂手術或淋巴結移植手術。

表1為整理本院在民國108-109年接受淋巴靜脈吻合之淋巴水腫病患在術後共追蹤到5位

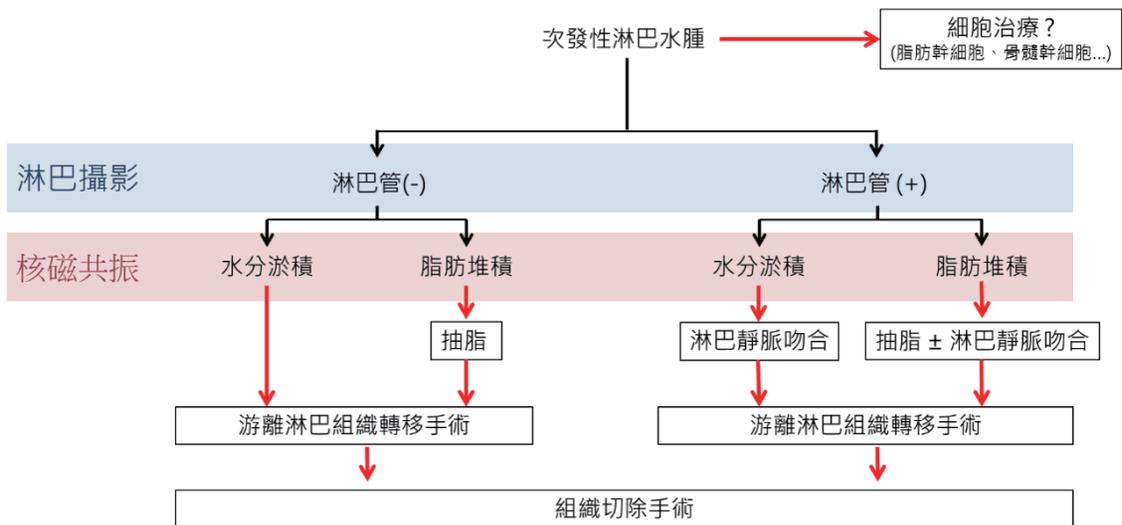


圖3

病患，其資料如下

表1

編號	性別	年齡	病史	水腫部位	水腫程度	淋巴靜脈吻合數目	術後腿圍減少(公分)	追蹤時間(月)	術後滿意度 (1: 差, 2: 尚可, 3: 好, 4: 優)
1	女	62	子宮頸癌	右下肢	2	4	0.5~2.5	6	3
2	女	71	子宮內膜癌	左下肢	1-2	7	~1	3	3
3	男	39	創傷	左下肢	2	2	~1	3	3
4	女	58	紅斑性狼瘡	左下肢	1-2	4	~0.5	3	3
5	女	69	陰道癌	右下肢	1-2	2	~0.5	3	2

5位病患中共4女1男。女性病患有3位為有婦癌病史。5位病患的水腫程度在1至2級。接受的淋巴靜脈吻合數量在2-7個。追蹤時間在3-6個月。腿圍減少在0.5-2.5公分左右。4位病患對術後感到滿意。1位尚可。

在新型治療技術的研究部份，幹細胞局部注射在臨床前及臨床研究上有一些初步報告於文獻當中。以下為我們整理2008~2018相關研究所得之概要。其中有11個臨床前研究及7個臨床研究。在臨床前研究中，使用的動物模式種類包括小鼠、大鼠、兔子及犬類。使用的細胞種類包含未分化細胞(多能前驅細胞、脂肪幹細胞及骨髓幹細胞等)。每次治療注射之細胞數量在 10^4 ~ 10^{10} /部位。有些研究會在細胞內添加C-型血管內皮生長因子(VEGF-C)或高濃度血小板血漿(platelet-rich plasma, PRP)。¹⁰在注射間質前驅細胞方面，Conrad, Park, Beerens等人的研究顯示，前驅細胞的注射可促進淋巴再生及降低水腫程度。¹¹⁻¹³在脂肪幹細胞的研究方面，Hwang, Shimizu, Ackermann, Yoshida等人的研究顯示局部注射脂肪幹細胞或加以C-型血管內皮生長因子/高濃度血小板血漿可降低水腫及增進淋巴再生。¹⁴⁻¹⁷Kawai以已分化的淋巴內皮細胞局部注射可增進水腫的消除及淋巴管增

生。¹⁸Gousopoulos則發現調節型T細胞(Treg)的出現可能為淋巴水腫的成因。¹⁹在人體研究中，上肢和下肢淋巴水腫也皆有被討論。²⁰⁻²⁶而大多數的研究都表明細胞治療方式在未來具有無窮的潛力。間質幹細胞及脂肪幹細胞對淋巴管和血管皆具有增進再生的能力。有一些新興研究在淋巴結轉移手術中加入細胞治療，或在細胞治療中增加生長因子來達到更好的預後。但是因為各研究的基礎和品質不同所以尚無法結論。將來需要更仔細且嚴格地進行大規模隨機對照臨床試驗來驗證細胞療法是否可以發展成為次發性淋巴水腫的主要治療方式。

結論

目前越來越多的影像檢查方式可有助淋巴水腫治療的參考依據。若保守治療仍無法獲得改善，可依據不同的水腫組織型態，採取包括抽脂、組織切除、淋巴管移植、淋巴-淋巴管吻合、淋巴靜脈吻合或淋巴結移植。在新型治療技術的研究部份，幹細胞局部注射或可提供未來一治療新選擇。

參考資料

1. Chowdhry M, Rozen WM, Griffiths M. Lymphatic mapping and preoperative imaging in the management of post-mastectomy lymphoedema.

- Gland Surg 2016;5:187-96.
2. Cheng MH, Chang DW, Patel KM. Principles and practice of lymphedema surgery. Elsevier Health Sciences 2015.
 3. ISL I. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. *Lymphology* 2003;36:84-91.
 4. Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, et al. Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. *Am J Med* 2012;125:134-40.
 5. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, et al. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plastic Surg* 2007;59:464-72.
 6. Narushima M, Yamamoto T, Ogata F, et al. Indocyanine green lymphography findings in limb lymphedema. *J Reconst Microsurg* 2016;32:072-9.
 7. 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. *PloS One* 2012;7:e38182.
 8. Schaverien MV, Badash I, Patel KM, et al. Vascularized lymph node transfer for lymphedema, *Seminars in plastic surgery*. Thieme Med Publishers 2018;028-35.
 9. Yamamoto T, Yamamoto N, Giacalone G. Supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis for a breast lymphedema secondary to vascularized axillary lymph node flap transfer. *Lymphology* 2016;49:128-32.
 10. Chen CE, Chiang NJ, Perng CK, et al. Review of preclinical and clinical studies of using cell-based therapy for secondary lymphedema. *J Surg Oncol* 2020;121:109-20.
 11. Conrad C, Niess H, Huss R, et al. Multipotent mesenchymal stem cells acquire a lymphendothelial phenotype and enhance lymphatic regeneration in vivo. *Circulation* 2009;119:281-9.
 12. Park HS, Jung IM, Choi GH, et al. Modification of a rodent hindlimb model of secondary lymphedema: surgical radicality versus radiotherapeutic ablation. *Biomed Res Int* 2013;2013:1-10.
 13. Beerens M, Aranguren XL, Hendrickx B, et al. Multipotent Adult Progenitor Cells Support Lymphatic Regeneration at Multiple Anatomical Levels during Wound Healing and Lymphedema. *Sci Rep* 2018;8:3852.
 14. Hwang JH, Kim IG, Lee JY, et al. Therapeutic lymphangiogenesis using stem cell and VEGF-C hydrogel. *Biomaterials* 2011;32:4415-23.
 15. Shimizu Y, Shibata R, Shintani S, et al. Therapeutic lymphangiogenesis with implantation of adipose-derived regenerative cells. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e000877.
 16. Ackermann M, Wettstein R, Senaldi C, et al. Impact of platelet rich plasma and adipose stem cells on lymphangiogenesis in a murine tail lymphedema model. *Microvasc Res* 2015;102:78-85.
 17. Yoshida S, Hamuy R, Hamada Y, et al. Adipose-derived stem cell transplantation for therapeutic lymphangiogenesis in a mouse secondary lymphedema model. *Regen Med* 2015;10:549-62.
 18. Kawai Y, Shiomi H, Abe H, et al. Cell transplantation therapy for a rat model of secondary lymphedema. *J Surg Res* 2014;189:184-91.
 19. Gousopoulos E, Proulx ST, Bachmann SB, et al. Regulatory T cell transfer ameliorates lymphedema and promotes lymphatic vessel function. *JCI Insight* 2016;1:e89081.
 20. Hou C, Wu X, Jin X. Autologous bone marrow stromal cells transplantation for the treatment of secondary arm lymphedema: a prospective controlled study in patients with breast cancer related lymphedema. *Japanese J Clin Oncol* 2008;38:670-4.
 21. Goicoechea-Díaz I P, Hernández-Ramírez II D, Artaza-Sanz I H, et al. Cell therapy for the treatment of lower limb lymphedema, *Revista Cubana de Hematología. Inmunología y Hemoterapia*

- 2010;26:352-8.
22. Maldonado GEM, Pérez CAA, Covarrubias EEA, et al. Autologous stem cells for the treatment of post-mastectomy lymphedema: a pilot study. *Cytotherapy* 2011;13:1249-55.
 23. Peña YQ, Hernández PR, Batista JC, et al. Lymphoscintigraphy for the assessment of autologous stem cell implantation in chronic lymphedema. *Clin Nuclear Med* 2015;40:217-9.
 24. Toyserkani NM, Jensen CH, Sheikh SP, et al. Cell-assisted lipotransfer using autologous adipose-derived stromal cells for alleviation of breast cancer-related lymphedema. *Stem Cells Transl Med* 2016;5:857-9.
 25. Toyserkani NM, Jensen CH, Andersen DC, et al. Treatment of breast cancer-related lymphedema with adipose-derived regenerative cells and fat grafts: a feasibility and safety study. *Stem Cells Transl Med* 2017;6:1666-72.
 26. Ismail Am, Abdou SM, Abdelnaby AY, et al. Stem cell therapy using bone marrow-derived mononuclear cells in treatment of lower limb lymphedema: a randomized controlled clinical trial. *Lymphat Res Biol* 2018;16:270-7.