

Mammakarzinom

Chirurgische Therapieoptionen bei sekundärem Lymphödem

Hierzulande ist eine Tumorthherapie mit Operationen und Bestrahlungen der häufigste Grund für ein sekundäres Lymphödem. Die konservative Therapie eines Lymphödems ist für die Patient*innen sehr aufwändig und belastend. Mit chirurgischen Ansätzen können die Symptome gelindert oder sogar die Lymphabflusswege wiederhergestellt werden. Die wichtigsten Verfahren sind Liposuktion, vaskularisierter Lymphknotentransfer und lymphovenöse Anastomosen.

Autor | Dr.med. Florian Johannes Jung



Dr. med. Florian Johannes Jung
 Chefarzt Stv.
 Klinik für Hand- und Plastische Chirurgie
 Kantonsspital Winterthur
 Brauerstrasse 15
 CH-8400 Winterthur
 florian.jung@ksw.ch

● Das Lymphödem ist eine chronische Erkrankung des Interstitiums als Folge einer primären oder sekundären Schädigung des Lymphdrainagesystems. Unter physiologischen Bedingungen herrscht ein Gleichgewicht zwischen der durch die Blutgefässwand ins Interstitium filtrierten und nicht rückresorbierten Flüssigkeit und deren Abtransport über das Lymphgefässsystem¹. Ist der Lymphabfluss strukturell oder funktionell nicht mehr gewährleistet, bildet sich ein Lymphödem. Wenn sich die lymphpflichtigen Proteine mit der Flüssigkeit im Interstitium kumulieren, kommt es im Verlauf zu einer Alteration des Gewebes, wodurch

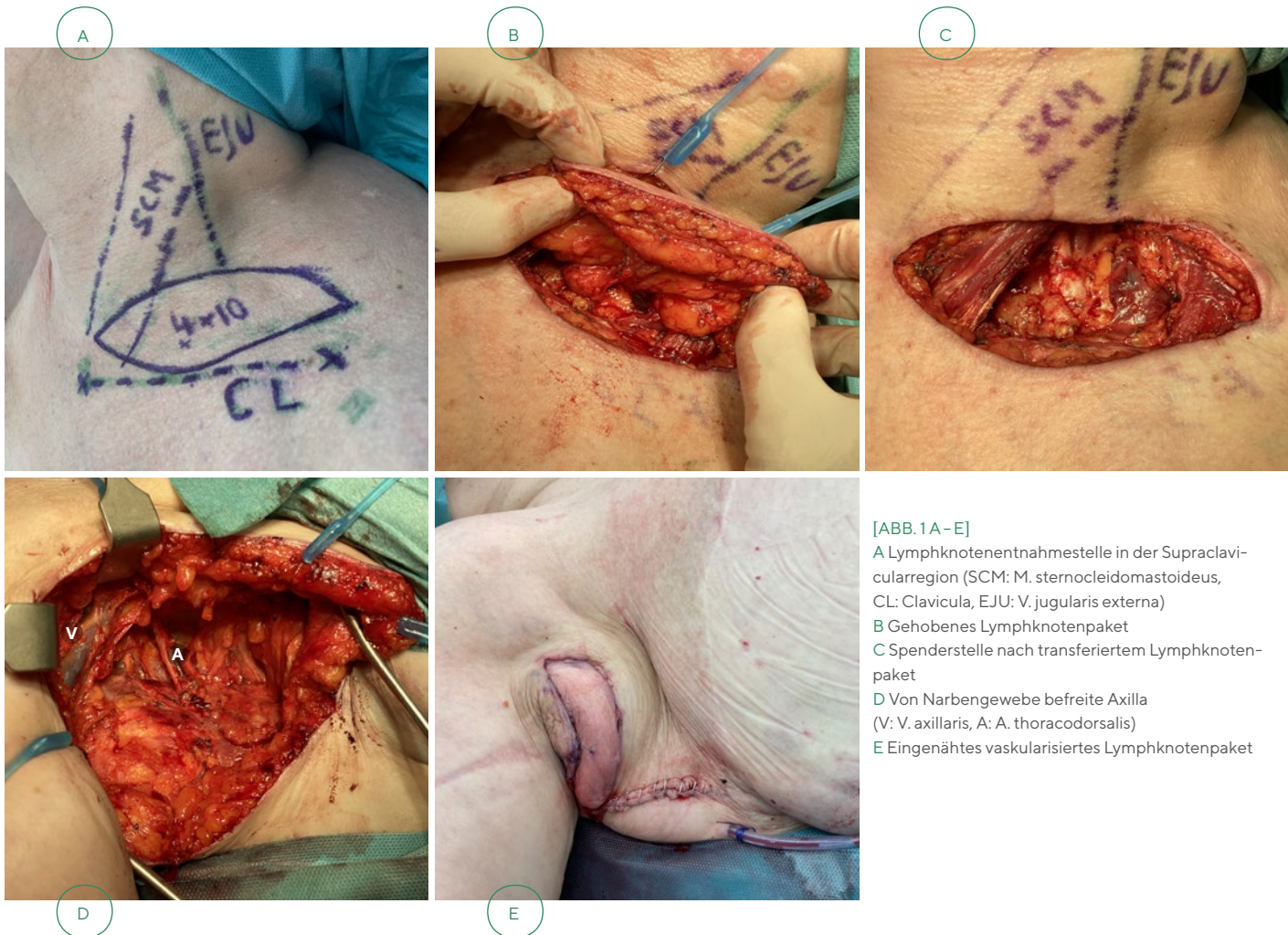
sich das Lymphödem zu einer chronisch progredienten Erkrankung entwickelt.

Zu unterscheiden sind das primäre und das sekundäre Lymphödem. Beim primären Lymphödem (nur ca. 1% aller Lymphödeme) ist das Lymphgefässsystem gar nicht oder insuffizient angelegt, beim sekundären Lymphödems ist der Lymphabfluss wegen einer erworbenen Schädigung unterbrochen. Mit weltweit bis zu 200 Millionen infizierten Menschen ist die Filariose die häufigste Ursache eines sekundären Lymphödems². In

den Industrieländern hingegen ist die Tumorthherapie mit Operationen und Bestrahlungen der häufigste Grund. Die Inzidenz an der oberen Extremität beträgt beim Mammakarzinom nach einer axillären Sentinel-Lymphknotenbiopsie 5–8%, mit anschließender Axilladissektion 19%. Nach adjuvanter Bestrahlung der Brust und der Lymphabflusswege kann die Inzidenz bis auf 56% ansteigen^{3–5}. Klinisch wird das Lymphödem nach Földi resp. nach der International Society of Lymphology (ISL) in vier Stadien unterteilt [BOX 1]^{6,7}.

[BOX 1] Lymphödem: Stadieneinteilung nach Földi

Stadium 0 Subklinisches Stadium	Kein klinisch apparentes Lymphödem, aber pathologische bildgebende Diagnostik
Stadium I Spontan reversibel	Ödem von weicher Konsistenz Hochlagern reduziert die Schwellung
Stadium II Nicht spontan reversibel	Ödem mit sekundären Gewebeveränderungen Hochlagern beseitigt Schwellung nicht
Stadium III	Deformierte, harte Schwellung Teilweise lobuläre Form, teilweise typische Hautveränderungen



[ABB. 1A-E]
 A Lymphknotenentnahmestelle in der Supraclavicularregion (SCM: M. sternocleidomastoideus, CL: Clavicula, EJU: V. jugularis externa)
 B Gehobenes Lymphknotenpaket
 C Spenderstelle nach transferiertem Lymphknotenpaket
 D Von Narbengewebe befreite Axilla (V: V. axillaris, A: A. thoracodorsalis)
 E Eingenähtes vaskularisiertes Lymphknotenpaket

Diagnostik

Wegen der Vielzahl von unterschiedlichen Ödem-Entitäten spielt die Diagnostik eine entscheidende Rolle. Eine sichere, differentialdiagnostische Zuordnung gelingt nur in einem speziell ausgebildeten, interdisziplinären Team. Hierbei ist eine interprofessionelle Zusammenarbeit von Fachpersonen der Physiotherapie, Inneren Medizin, Radiologie, Dermatologie, Onkologie, Angiologie und Plastischen Chirurgie obligat. Neben Stadieneinteilung und Basisdiagnostik gehört eine erweiterte apparative Diagnostik in Form einer Lymphszintigrafie und MR-Lymphografie dazu. Hervorzuheben ist die Indocyanin (ICG)-gestützte Fluoreszenzlymphografie, die in Winterthur seit Jahren etabliert ist und als einzige Methode eine dynamische Untersuchung der Lymphkollektoren in Echtzeit ermöglicht. Dies ist für die korrekte Stadieneinteilung nach Yamamoto, eine optimale Operationsplanung (anatomisches Mapping) und eine verbesserte manuelle Therapie von grosser Bedeutung⁸.

Therapieoptionen

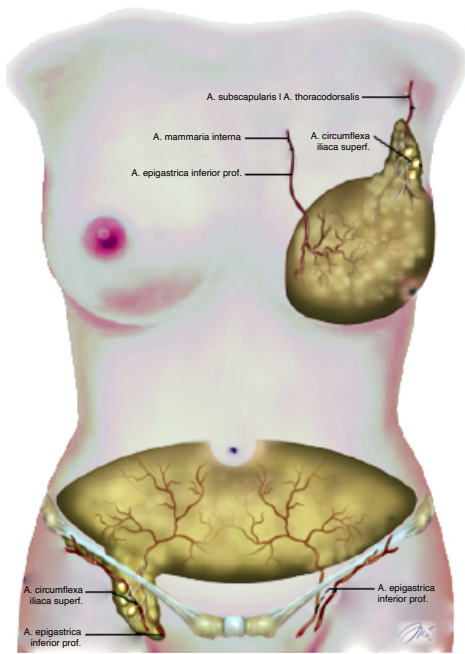
Die konservative Therapie ist und bleibt weiterhin das Fundament eines modernen, ganzheitlichen Therapieansatzes⁹. Dabei ist die komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE) bis heute der Goldstandard. Sie besteht aus manueller Lymphdrainage, Kompressionstherapie in Form von flachgestrickter Kompressionskleidung, spezieller Bewegungstherapie und intensiver Hautpflege und wird in eine Entstauungs- und eine Erhaltungsphase eingeteilt. Diese für Patient*innen und Therapeut*innen sehr aufwändige Therapie verhindert zwar ein Fortschreiten der Erkrankung mit rezidivierenden Erysipelen, muss jedoch ein Leben lang durchgeführt werden⁹. Dies stellt für die meisten Betroffenen eine grosse Belastung dar, die ihre Lebensqualität zusätzlich schmälert.

Deshalb wurde schon früh nach Alternativen für die KPE gesucht. Bei den chirurgischen Ansätzen zur Behandlung des chronischen Lymphödems wird grundsätzlich zwischen resezierenden

und rekonstruktiven Verfahren unterschieden¹¹⁻¹³. Während die resezierenden Verfahren einen symptomatischen Ansatz haben, wird mit der rekonstruktiven Lymphchirurgie die Wiederherstellung eines funktionellen Lymphabflusses angestrebt. Sollte sich ein Lymphödem unter der konservativen Therapie nicht verbessern oder verschlechtern, wird die rekonstruktive Chirurgie empfohlen¹. Voraussetzungen dafür sind der erfolgreiche Abschluss der onkologischen Behandlung und ein Intervall von mindestens 6-12 Monaten ohne Tumornachweis oder Rezidiv¹⁴.

Resezierende Verfahren: Liposuktion

Mit resezierenden oder ablativen Methoden werden Gewebeüberschüsse chirurgisch entfernt. Verschiedene Verfahren wurden ab dem späten 19. Jahrhundert entwickelt, sie waren jedoch sehr invasiv und hinterliessen ästhetisch grauenvolle Resultate¹¹⁻¹³. Daher finden sie heutzutage nur noch in Einzelfällen als «Ultima ratio» Anwendung.



[ABB. 2] T-Bar-Konzept (Total Breast Anatomy Restoration): Brustrekonstruktion mit freiem Gewebe vom Abdomen und gleichzeitigem Lymphknotentransfer

Im Jahr 1997 publizierte der schwedische Chirurg Håkan Brorson erstmals Resultate seiner pionierhaft entwickelten, speziellen Technik der Liposuktion zur Behandlung des Lymphödems an der oberen Extremität¹⁵. Dieses Verfahren wurde seitdem konsequent weiterentwickelt. Dabei wird in Blutleere und unter Tumeszenzbedingungen das im späten Verlauf der Lymphödemerkrankung entstandene Fett (Fett-Transformation) in der betroffenen Extremität mit einer vibrierenden, speziellen Kanüle abgesaugt; anschliessend werden die Patientinnen mit einem spezifischen Kompressionskleidungskonzept nachbehandelt [BOX 2]. Håkan Brorson publizierte über 40 Originalarbeiten zu dieser Methode. Er konnte in prospektiven Langzeitstudien zeigen, dass das überschüssige Volumen effektiv reduziert und der reduzierte Extremitätenumfang langfristig erhalten werden kann, wenn Kompressionskleidung konsequent getragen wird^{16,17}. Eine zusätzliche Schädigung der Lymphgefässe durch die Fettabsaugung konnte bisher weder experimentell noch klinisch nachgewiesen werden. Anatomische Studien nach Liposuktion in Längsrichtung der Extremitäten konnten sogar eine Schädigung der epifaszialen Lymphgefässe ausschliessen¹⁸. Eine grosse Umfragestudie ermittelte eine hohe psychische und physische Zufriedenheit bei den mit dieser Methode behandelten Patientinnen¹⁹.

Rekonstruktive Verfahren: vaskularisierter Lymphknotentransfer

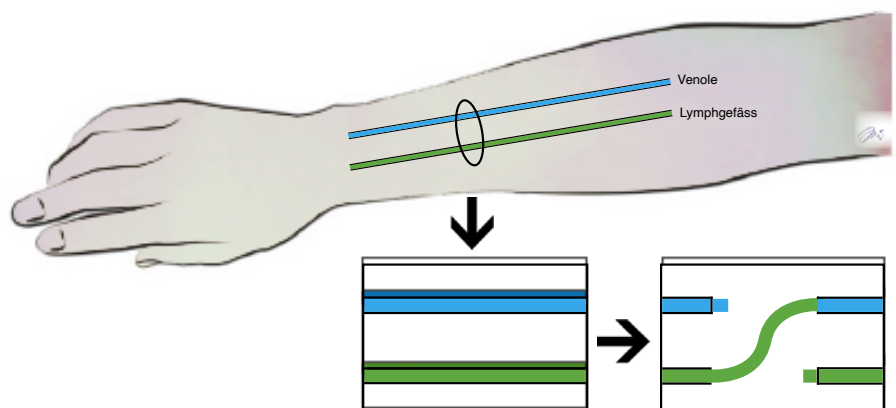
Als physiologische oder funktionelle Massnahmen bezeichnet man Methoden, die den Defekt des Lymphsystems überbrücken oder einen alternativen Abflussweg anlegen. Das erste wiederherstellende Verfahren wurde 1981 von Rüdiger Baumeister aus München entwickelt, der aus der gesunden Extremität komplette Lymphbahnen als autologe Transplantate in die betroffene Extremität transferierte²⁰.

Bei der von Corinne Becker 1990 in Paris vorgestellten Methode eines vaskularisierten Lymphknotentransfers wird ein Fett-Lymphknoten-Paket (Composite-Flap) an einer entbehrlche Spenderstelle des Körpers mit dem versorgenden

Gefässstiel gehoben und in der betroffenen Extremität mikrovascular (unter dem Mikroskop) angeschlossen [BOX 2] [ABB. 1A-E]²¹. Die Lymphgefässe des Lymphknotenpaketes selbst müssen nicht angeschlossen werden, da sie mit Hilfe von Wachstumsfaktoren (VEGF-C und -F) spontan im Empfängergewebe Anschluss finden. Zur Wirksamkeit der Lymphknotentransplantation existieren heute zwei wissenschaftliche Ansätze.

- Die *lymphatic wick theory* besagt, dass die efferenten Lymphgefässe der Empfängerregion Anschluss an die afferenten Lymphgefässe der transplantierten Lymphknoten finden und die Lymphe über die efferenten Lymphbahnen des Transplantats abfliesst.
- Die *lymphatic pump theory* postuliert, dass intrinsische lymphovenöse Anastomosen in den transplantierten Lymphknoten durch einen Druckgradienten den Abstrom der Lymphe in das vaskuläre System verantworten^{22,23}.

Die korrekte Auswahl der Entnahmeregion ist immens wichtig. Als Spenderareale etabliert sind die Leiste, die laterale Thoraxwand, die submentale oder die supraclaviculäre Region sowie das Omentum und das jejunale Mesenterium²⁴⁻²⁶. Ein grosser Vorteil der inguinalen Entnahmestelle besteht darin, dass sie eine simultane Lymphknotentransplantation in die Axilla und Wiederherstellung der Brust mit abdominalem Eigengewebe in Form eines DIEP-Lappens ermöglicht (T-BAR Konzept) [ABB. 2]²⁷. Eine Studie



[ABB. 3] Prinzip der lympho-venösen Anastomose (LVA)

bezzifferte die totale Komplikationsrate an der inguinalen Hebestelle auf ca. 10%, davon waren 1,5% iatrogene Lymphödeme²⁸. Um dieses Risiko zu minimieren, wurde 2014 die Methode des «Reverse Lymphatic Mapping» vorgestellt²⁹. Ein injizierter Farbstoff wird von den für den Lymphabfluss wichtigen Lymphknoten der entsprechenden Stelle aufgenommen; diese werden belassen, während die Lymphknoten, die keinen Farbstoff aufgenommen haben, gefahrlos entnommen und verpflanzt werden können. Diese Methode wird in unserem Haus angewendet und wir konnten seit Beginn der Lymphknotentransplantationen kein iatrogenes Lymphödem beobachten.

Eine wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Lymphknotentransplantation ist das penible Narben-Release an der Empfängerstelle. Dabei wird makro- und mikrochirurgisch das gesamte vernarbte Gewebe, das als Folge der Tumorbehandlung entstanden ist, entfernt,

sodass eine Verbindung der Lymphgefäße erst möglich wird [ABB. 1D]. Prinzipiell gilt: Je mehr Lymphknoten transplantiert werden und je geringgradiger das Lymphödemstadium ist, desto besser sind die Ergebnisse³⁰.

**Rekonstruktive Verfahren:
lymphovenöse Anastomosen**

Die Arbeitsgruppe um Koshima und Yamamoto entwickelte und etablierte massgeblich die Methode der lymphovenösen Anastomosen (LVA). Dabei werden vor der Operation vorhandene Lymphkollektoren mit der ICG-Lymphangiografie sowie kleine Venolen mit einem Venenfinder noch vor der Lymphbahnblockade detektiert und auf der Haut markiert [ABB. 3]. Nach einem kleinen Hautschnitt, der senkrecht zum Lymphkollektor angelegt wird, erfolgt die supermikrochirurgische (Gefässdurchmesser <0,7mm) Gefässverbindung der funktionierenden Lymphkollektoren an kleine, in der Nachbarschaft liegende Venolen.

Dies geschieht unter 30- bis 40-facher Vergrößerung und mit extrem feinem Nahtmaterial (50µm)³¹. Voraussetzung ist ein gut funktionierendes Venensystem [ABB. 2]. Je grösser die Anzahl der durchgeführten LVA, desto besser ist der Effekt resp. die Verringerung des Lymphödems. Ein weiterer, wichtiger Faktor für den Erfolg ist auch hier das Lymphödemstadium. Da die Ergebnisse in frühen Stadien deutlich besser sind, wird diese Art der Rekonstruktion in späten Lymphödemstadien nicht angewendet.

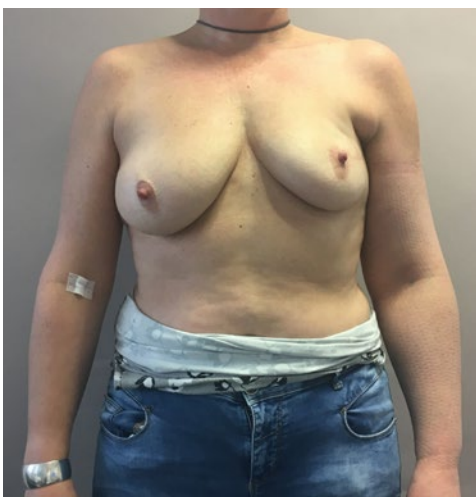
Therapie-Algorithmus

In Winterthur wird nach einer ausführlichen, interdisziplinären Diagnostik die Vorgehensweise festgelegt; sie lehnt sich an den Algorithmus aus Barcelona an [BOX 3]. Auch Kombinationsverfahren liefern exzellente Ergebnisse [ABB. 4A-B]. Alle Patientinnen werden in einem festen Vor- und Nachbehandlungsregime betreut. Dabei ist es immens wichtig, prä- und postoperativ die gleichen Unter-

[BOX2] OP-Informationen zu Liposuktion, Lymphknotentransfer und LVA

	Liposuktion	Lymphknotentransfer	LVA
Dauer der Operation	ca. 2 Stunden	4–6 Stunden	3 Stunden
Stationärer Aufenthalt	4–7 Tage	4–7 Tage	2–4 Tage
Fortführung der KPE	Unmittelbar nach Operation	2 Tage nach Operation	14 Tage nach Operation

KPE=komplexe physikalische Entstauungstherapie



[ABB. 4] A Patientin mit Lymphödem des linken Arms nach brusterhaltender Therapie und Axilladisektion



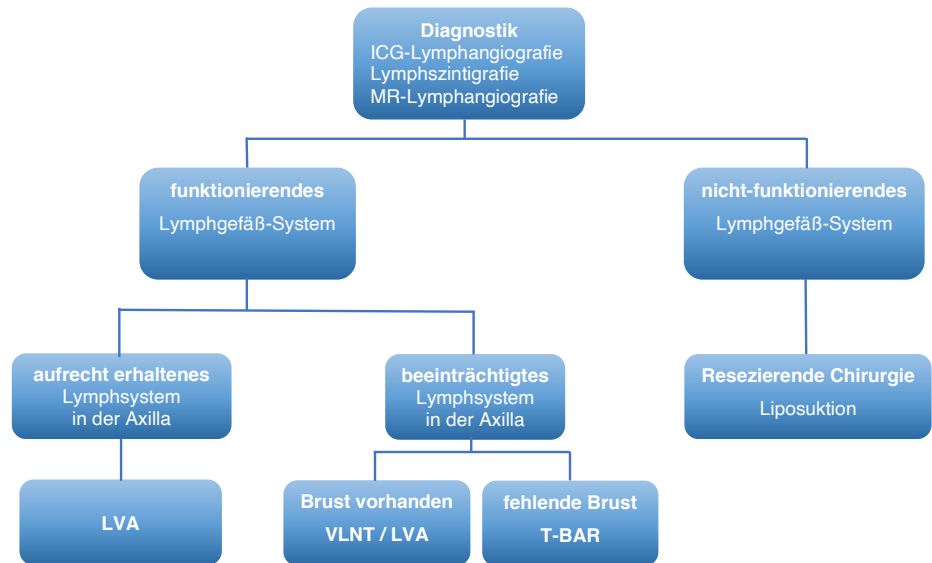
B 15 Monate nach Liposuktion des linken Arms und vaskularisiertem Lymphknotentransfer von inguinal in die linke Axilla (Reduktion des Ödemvolumens um 160%)

suchungen und Erhebungen durchzuführen, um einerseits den Erfolg der Therapie zu erfassen und andererseits zu einer verbesserten Evidenz beizutragen.

Zusammenfassung

Das Fundament einer Lymphödembel­handlung besteht weiterhin in der konservativen Therapie mit ihren vier Säulen. Zum ganzheitlichen, modernen Therapieansatz gehört auch die Lymphchirurgie in Form von Liposuktion, der Anlage von lymphovenösen Anastomosen oder der Durchführung eines vaskularisierten Lymphknotentransfers. Essenziell sind dabei eine stringente Indikationsstellung und Durchführung ausschliesslich in spezialisierten Einrichtungen. Momentan ist die Chirurgie die einzige Therapieoption, die bei chronischem Lymphödem eine Chance auf Heilung bietet. ○

[BOX 3] Algorithmus zur chirurgischen Vorgehensweise bei Lymphödem



Bibliografie

¹S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Lymphödeme. Mai 2017: AWMF Reg.-Nr. 058-001. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/058-001.html.

²Rebollo MP, Bockarie MJ: Can lymphatic filariasis be eliminated by 2020? Trends Parasitol 2017; 33: 83-92.

³Di Sipio T, et al.: Incidence of unilateral arm lymphedema after breast cancer: a systematic literature review and meta-analysis. Lancet Oncol 2013; 14(6): 500-515.

⁴Borup C, et al.: Sequelae of axillary dissection vs. axillary sampling with or without irradiation for breast cancer. A randomized trial. Acta Chir Scand 1989; 155: 515-519.

⁵Langer I, et al.: Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. Ann Surg 2007; 245: 452-461.

⁶Földi E, et al.: Zur Diagnostik und Therapie des Lymphödems. Dtsch Arzteblatt 1998; 95: A-740-747.

⁷The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2016 Consensus Document of the International Society of Lymphology. Lympholog 2016; 49: 170-184.

⁸Yamamoto T, et al.: Characteristic indocyanine green lymphography findings in lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal backflow patterns. Plast Reconstr Surg 2011; 127: 1979-1986.

⁹Engel H, et al.: Lymphödem und plastisch-chirurgische Rekonstruktionen. Plastische Chirurgie 2019; 1: 21-27.

¹⁰Shih YC, et al.: Incidence, treatment costs and complications after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. J Clin Oncol 2009; 27: 2007-2014.

¹¹Charles RH: The surgical treatment of elephantiasis. Ind Med Gaz 1901; 36: 84-99.

¹²Green TM: Elephantiasis and the Kondoleon operation. Ann Surg 1920; 71: 28-31.

¹³Sistrunk WE: Contribution to plastic surgery: removal of scars by stages; an open operation for extensive laceration of the anal sphincter; the Kondoleon operation for elephantiasis. Ann Surg 1927; 85: 185-193.

¹⁴Hirche C, et al.: Rekonstruktive Mikrochirurgie des sekundären Lymphödems: Konsensus der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der peripheren Nerven und Gefässe zur Indikation, Diagnostik und Therapie mittels Lymphovenöser Anastomosen und vaskularisierter Lymphknoten-transplantation. Handchir Mikrochir Plast Chir 2019; 51: 424-433.

¹⁵Brorson H, et al.: Complete reduction of lymphedema of the arm by liposuction after breast cancer. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1997; 31: 137-143.

¹⁶Brorson H, et al.: Complete reduction of Arm Lymphedema following Breast Cancer - A prospective 21 Years Study. Plast Reconstr Surg 2015; 136(4): 134-135.

¹⁷Brorson H, et al.: Liposuction normalizes lymphedema induced adipose tissue hypertrophy in elephantiasis of the leg. Plast Reconstr Surg 2015; 136(4): 133-134.

¹⁸Hoffmann JN, et al.: Tumescence and Dry Liposuction of Lower Extremities: Differences in Lymph Vessel Injury. Plast Reconstr Surg 2004; 113(2): 718-724.

¹⁹Hoffner M, et al.: SF-36 Shows increased Quality of Life Following Complete Reduction of Postmastectomy Lymphedema with Liposuction. Lymphat Res Biol 2017; 15(1): 87-98.

²⁰Baumeister RG, et al.: Autotransplantation of lymphatic vessels. Lancet 1981; 1(8212): 147.

²¹Becker C, et al.: Postmastectomy lymphedema: Long-term results following microsurgical lymph node transplantation. Ann Surg 2006; 243: 313-31.

²²Tourani SS: Vascularized Lymph Node Transfer: A Review of the current Evidence. Plast Reconstr Surg 2016; 137: 985-993.

²³Lin CH, et al.: Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for management of postmastectomy upper extremity lamphedema. Plast Reconstr Surg 2009; 123: 1265-1275.

²⁴Garza R, et al.: A comprehensive overview on the surgical management of secondary lymphedema of the upper and lower extremities related to prior oncologic therapies. BMC Cancer 2017; 17: 468.

²⁵Kung TA, et al.: Current concepts in the surgical management of lymphedema. Plast Reconstr Surg 2017; 139: 1003e-1013e.

²⁶Engel H, et al.: Outcomes of lymphedema microsurgery for breast cancer-related lymphedema with or without microvascular breast reconstruction. Ann Surg 2018; 268: 1076-1083.

²⁷Masia J, et al.: T-BAR-Concept in Lymphedema, complete Medical and Surgical management. CRC Press 2018, chapter 41: 539-551.

²⁸Scaglioni MF, et al.: Comprehensive review of vascularized lymph node transfers for lymphedema: Outcomes and complications. Microsurgery 2018; 38(2): 222-229.

²⁹Dayan JH, et al.: Reverse lymphatic mapping: a new technique for maximizing safety in vascularized lymph node transfer. Plast Reconstr Surg 2015; 135: 277-285.

³⁰Nguyen DH, et al.: Quantity of lymph nodes correlates with improvement in lymphatic drainage in treatment of hind limb lymphedema with lymph node flap transfer in rats. Microsurgery 2016; 36: 239-245.

³¹Yamamoto T, et al.: Simultaneous multi-site lymphaticovenular anastomosis for primary lower extremity and genital lymphedema complicated with severe lymphorrhea. J Plast Reconstr Surg 2011; 64: 812-815.