

Inledning

Lymfödem är ett kroniskt sjukdomstillstånd med ökad volym som kan ge betydande funktionsnedsättning i form av inskränkt rörlighet, tyngd och spänningskänsla, benägenhet för infektioner, psykologiska och kosmetiska problem. Detta påverkar ADL, arbetskapacitet, fritidsaktiviteter och klädval. Även om tillståndet kan förbättras avsevärt genom lämplig behandling har många patienter ännu inte tillgång till eller kännedom om adekvat behandling.

Trots utvecklingen av moderna tumörbehandlingsmetoder förekommer lymfödem fortfarande som en biverkan i betydande omfattning. Det är viktigt att förebygga uppkomsten av lymfödem och beakta lymfödemproblematiken vid utarbetande av vårdprogram för cancerbehandling. När lymfödem uppstår skall det behandlas på ett adekvat och likvärdigt sätt i hela landet.

Detta vårdprogram syftar till att öka kunskapen om lymfödem och dess behandling, både för patienter och för personal inom vården.

Nationellt vårdprogram för lymfödem sammanställdes av en planeringsgrupp på initiativ av Cancerfonden och publicerades 2003. Under 2013 pågår en revidering av dokumentet.

OM LYMFÖDEM

Ett antal systematiska genomgångar av aktuell vetenskaplig litteratur har påvisat bristen på optimal behandling av lymfödem (Badger et al. 2004, McNeely et al. 2011)

Ödem definieras som en volymökning i en kroppsdel beroende på vätskeansamling i interstitialrummet och är ett symptom och inte en diagnos.

Ett lymfödem orsakas av bristande transportkapacitet i lymfsystemet orsakad av sjukdom, missbildning, trauma eller tidigare given behandling (t ex kirurgi, strålbehandling) och leder till ansamling av lymfa i interstitiet med sekundära förändringar i vävnaden. Lymfödemet kan uppträda i en eller flera extremiteter och motsvarande kvadrant på bålen, men även isolerat i andra områden såsom huvud och hals, bröst och genitalia. På grund av den minskade lymfcirkulationen sker med tiden en nybildning av fettväv (Harvey et al. 2005, Schneider et al. 2005, Brorson et al. 2006, 2008, Harvey 2008, Planck et al. 2011). Denna mekanism är ännu inte helt klarlagd, men bedöms bero dels på att fett tas upp av befintliga fettceller så att dessa ökar i volym (Smahel 1986, Vague & Fenasse 1965), dels att makrofager omvandlas till fettceller (Ryan & Curri 1989, Ryan 1995). Man får också en bindvävsnybildning, som i uttalade fall helt kan dominera volymökningen (Gaffney & Casley-Smith 1981).

För närmare studier i lymfsystemets olika sjukdomar hänvisas till speciallitteratur inom området (Henriksson & Wallenius 2002, Brorson 2005). Mjukdelsinfektion kan förvärra lymfödemet och är ofta orsakad av streptococcer och kallas då erysipelas (rosfeber), (engelsk beteckning: cellulitis). Detta tillstånd ska ej förväxlas med uttrycket ”celluliter” i dagligt tal, som betecknar gropighet i det subkutana fettet.

Prevalensen för lymfödem/kroniskt ödem beräknas till 0.13% (Moffat et al 2003)

Lymfödem kan indelas i primära och sekundära, samt i olika stadier efter graden av förändringar i vävnaden.

Primära lymfödem

Ett primärt lymfödem uppkommer på grund av medfödd nedsatt funktion i lymfsystemet (Brorson 2005). Vid hypoplasi är lymfkärlen färre och smalare. Hyperplasi innebär att lymfkärlen är vida (lymfangiektasier) och slingriga. Lymfödemet kan vara enkel- eller dubbelsidigt och är vanligen lokaliserat till nedre extremiteten, eller en mera generell sjukdom som drabbar flera kroppsdelar. Trots att patienterna varit drabbade allt ifrån födseln kan de primära lymfödemerna debutera från nyföddhetsperioden till upp i medelåldern. Beroende på vid vilken ålder ödemet uppstår, urskiljes *lymfödema praecox*, som debuterar i anslutning till puberteten samt *lymfödema tardum* som debuterar efter 35 års-åldern (Kinmonth 1957).

När lymfödem drabbar barn är det sannolikt att det utgör en primär (medfödd) form av sjukdomen. Ett flertal genetiska mutationer har under senare tid kartlagts som orsak till lymfödem, t ex mutationer i Flt4 lokuset som kodar VEGFR3 (Milroy sjukdom) (Karkkainen et al, 2000), mutationer av transkriptionsfaktor FOXC2 (lymphedema distichiasis) (Fang et al. 2000) och autosomt dominant och recessiv mutation i genen SOX18 (hypotrichosis-lymphedema-telangiectasi syndrom).

Omkring en på 6000 har primärt lymfödem vid födseln (Moffat et al. 2006).



Tonåring med primärt lymfödem i vänster ben

Lymfödem i vänster armen efter bröstcancerbehandling



Sekundära lymfödem

De sekundära lymfödemerna är betydligt vanligare än de primära. De uppkommer genom att ett normalt fungerande lymfsystem skadas p.g.a. cancer eller cancerbehandling, trauma eller infektion. Infektion (framför allt genom parasiter) är den vanligaste orsaken till lymfödem globalt sett, men är i Sverige ovanlig.

Lymfödem hos cancerpatienter

Lymfödem hos en cancerpatient kan uppkomma när man utför ett ingrepp eller åtgärd mot den regionala lymfkörtelstationen eller genom i denna station uppkommen tumör. Den vanligaste lokaliseringen efter genomgången cancerbehandling är armen och övre kroppskvadranten. Lymfödem förekommer även i nedre extremiteter och genitalia (Bergmark et al. 2006, Beesley et al. 2007). Ibland debuterar ett sekundärt lymfödem efter infektion.

Bröstcancer är den vanligast förekommande tumörformen hos kvinnor i Sverige (cirka 7000 fall/år). Den rapporterade incidensen av armlymfödem efter bröstcancerbehandling varierar. Variationen kan förklaras av olikheter i definition, mätmetoder och behandling av bröstcancer. Den högsta incidensen (upp till 89 %) av lymfödem ses hos patienter som opererats med axillutrymning och fått postoperativ strålbehandling mot axillen (Segerström et al. 1992, Tengrup et al. 1999). Senare kartläggningar visar på ca 40% (Johansson & Branje 2010) Vid enbart axillutrymning utan axillär strålbehandling är incidensen ca 20% och vid sentinel-node-teknik förekommer inga lymfödem i armen (Celebioglu 2007).

Lymfödem på thorax och i bröstet är en ofta förbisedd sidoeffekt av behandling vid bröstcancer och även här föreligger störst risk när axillär kirurgi och strålbehandling genomförts med samma incidens som vid armlymfödem. Vid sentinel-node teknik och tangentiell strålbehandling mot kvarvarande bröstvävnad är däremot incidensen ca 20% (Ronka et al. 2004).

År 2011 behandlades cirka 3 000 kvinnor för *gynekologisk cancer*, 800 för rektalcancer, 100 för analcancer och 600 för urinblåsecancer. Motsvarande antal för män är för respektive cancertyp, ca 1150, 50 och 1900. Behandlingen kombinerades i vissa fall med extirpation av lymfkörtlar samt strålbehandling. Lymfödem i ett eller båda benen förekommer i hög utsträckning efter gynekologisk cancerbehandling, speciellt hos kvinnor som behandlats för vulvacancer (upp till 70%) (van Doorn et al. 2006) och livmoderhalscancer (upp till 40%) (Abu-Rustum et al. 2006, Beesley et al. 2007). I studier av fall av vulvacancer opererade med sentinel-node-teknik har förekomsten av lymfödem rapporterats till 2% jämfört med 25% vid ljumsklymfkörtelutrymning (Oonk et al. 2010). Tillägg av strålbehandling till lymfkörtelutrymning har rapporterats öka incidensen av lymfödem i många, men inte alla studier av gynekologisk cancerbehandling.

Drygt 9 000 män drabbas årligen av *prostatacancer* i Sverige. Vid utredning och behandling ingår ibland utrymning av bäckenlymfkörtlar samt i vissa fall också strålbehandling. Lymfkörtelutrymning leder till lymfödem i upp till 10% av fallen (Pilepich et al. 1984a, Keegan et al. 2011). Vid radikal lymfkörtelutrymning och postoperativ strålbehandling finns en kraftigt ökad risk för lymfödem i upp till 66% (Pilepich et al. 1984b). Här finns även risk för lymfödem i scrotum och penis. Vid peniscancer, en sällsynt tumörform (drygt 60 fall per år i Sverige), med metastaser till inguinala lymfkörtlar är risken för lymfödem i nedre extremiteter mycket stor.

Vid behandling av *malignt melanom* med sentinel-node tekniken på övre kroppshalvan, rapporteras en incidens av armlymfödem på 0,3-1% (Cigna et al. 2012, Wrightson et al. 2003). Vid radikal lymfkörtelutrymning är incidensen 10% och ökade till 53% vid tillägg av axillär strålbehandling (Starrit et al. 2004). Vid kirurgi som involverar de inguinala lymfkörtlarna utvecklas benödem hos 12% medan incidensen ökar till 23% då en ilio-inguinal utrymning genomförs (Spillane et al. 2008).

Andra tumörformer där behandling kan utgöra risk för lymfödem är t ex lymfom, sarkom, tumörer i huvud-halsregionen och lungcancer

OBSERVERA

Risken för lymfödem är störst vid cancerbehandling med både lymfkörtelutrymning och strålbehandling mot operationsområdet.

2.2.2 Andra behandlingsutlösta lymfödem

Delhudstransplantation, lambåplastiker, olämpliga hudincisioner, sårskador och trauma kan utlösa ett lymfödem hos en predisponerad patient.

OBSERVERA

Ju senare i livet lymfödemet uppträder, desto viktigare är det att utesluta andra sjukdomar, framför allt cancer, som orsak till ödemet.

Referenser

Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, Chi DS, Barakat RR. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):714-8.

Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD003141.

Bates DO, Levick JR, Mortimer PS. Starling pressures in the human arm and their alteration in postmastectomy oedema. *J Physiol* 1994; 477. 2: 355-363.

Beesley V, Janda M, Eakin E, Obermair A, Battistutta D. Lymphedema after gynecological cancer treatment: prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer.* 2007;109(12):2607-14.

Bergmark K, Åvall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Lymphedema and bladder-emptying difficulties after radical hysterectomy for early cervical cancer and among population controls. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 May-Jun;16(3):1130-9.

Brorson H. Lymfsystemet och dess sjukdomar. In: Jeppsson B, Naredi P, Peterson H-I, Risberg B, editors. Kirurgi. 2nd ed. Lund, Sweden: Studentlitteratur; 2005. p. 469-488.

Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Nilsson M. Adipose tissue dominates chronic arm lymphedema following breast cancer: An analysis using volume rendered CT images. *Lymphat Res Biol* 2006; 4: 199-209.

Brorson H, Ohlin K, Svensson B, Svensson H. Controlled compression therapy and liposuction treatment for lower extremity lymphedema. *Lymphology* 2008; 41: 52-63.

Celebioglu F, Perbeck L, Frisell J, Gröndal E, Svensson L, Danielsson R. Lymph drainage studied by lymphoscintigraphy in the arms after sentinel node biopsy compared with axillary lymph node dissection following conservative breast cancer surgery. *Acta Radiol.* 2007 Jun;48(5):488-95.

Cigna E, Gradilone A, Ribuffo D, Gazzaniga P, Fino P, Sorvillo V, Scuderi N. Morbidity of selective lymph node biopsy for melanoma: meta-analysis of complications. *Tumori.* 2012 Jan-Feb;98(1):94-8.

Fang J, Dagenais SL, Erickson RP, Arlt MF, Glynn MW, Gorski JL, Seaver LH, Glover TW. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000; 67: 1382-1388.

Gaffney RM, Casley-Smith JR. Excess plasma proteins as a cause of chronic inflammation and lymphoedema: biochemical estimations. *J Pathol* 1981; 133: 229-242.

Harvey NL, Srinivasan RS, Dillard ME, et al. Lymphatic vascular defects promoted by Prox1 haploinsufficiency cause adult-onset obesity. *Nat Genet* 2005; 37: 1072–1081.

Harvey NL The link between lymphatic function and adipose biology. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1131: 82-88.

Henriksson TG, Wallenius I. Lymfödem. Lund: Studentlitteratur 2000. p. 27-42.

Johansson K, Branje E. Lymphoedema in a cohort of breast cancer survivors 10 years after diagnosis. *Acta Oncologica* 2010;49(4);166-73.

Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, Kimak MA, Levinson KL, McTigue MA, Alitalo K, Finegold DN. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet* 2000; 25: 153–159.

Keegan KA, Cookson MS. Complications of pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2011; 12: 203-8.

Kinmonth JB, Taylor GW, Tracy GD, Marsh JD. Primary lymphedema. *B J Surg* 1957; 45: 1-10.

McNeely ML, Peddle CJ, Yurick JL, Dayes IS, Mackey JR. Conservative and dietary intervention for cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2011 Mar 15; 117(6):1136-48.

Moffat CJ, Franks PJ, Doherty D, et al. Lymphoedema : an underestimated health problem. *QJM* 2003; 96: 731-38.

Moffat C, editor. International consensus; Best practice for the management of lymphedema. London: MEP Ltd; 2006.

http://ewma.org/fileadmin/user_upload/EWMA/Wound_Guidelines/Lymphoedema_Framework_Best_Practice_for_the_Management_of_Lymphoedema.pdf

Pilepich MV, Krall J, George FW, Asbell SO, Plenk HD, Johnson RJ, Stetz J, Zininger M, Walz BJ. Treatment-related morbidity in phase III RTOG studies of extended-field irradiation for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984a; 10: 1861-1867.

Pilepich MV, Asbell SO, Mulholland GS, Pajak T. Surgical staging in carcinoma of the prostate: the RTOG experience. *Radiation Therapy Oncology Group. Prostate* 1984b; 5; 471-476
Prostate 1984b; 5; 471-476.

Planck T, Parikh H, Brorson H, Mårtensson T, Åsman P, Groop L, Hallengren B, Lantz M. Gene expression in Grave's opthalmopathy and arm lymphedema: similarities and differences. *Thyroid* 2011; 21: 1-12.

Onk MH, van Os MA, de Bock GH, de Hullu JA, Ansink AC, van der Zee AG. A comparison of quality of life between vulvar cancer patients after sentinel lymph node procedure only and inguinofemoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2009;113(3):301-5.

Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. *Phlebologie* 2003; 32: 1-14.

Rönkä RH, Pamilo MS, von Smitten KA, Leidenius MH. Breast lymphedema after breast conserving treatment. *Acta Oncol*. 2004;43:551-557.

Ryan TJ, Curri SB. The microcirculation of fat in man: The importance of the regulation of blood flow. *Clinics in Dermatology* 1989; 7: 25-36.

Ryan TJ. Lymphatics and adipose tissue. *Clinics in Dermatology* 1995; 13: 493-498.

Schneider M, Conway EM, Carmeliet P. Lymph makes you fat. *Nat Genet* 2005; 37: 1023–1024.

Segerström K, Bjerle P, Graffman S, Nyström Å. Factors that influence the incidence of brachial oedema after treatment of breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1992; 26: 223-227.

Smahel J. Adipose tissue in plastic surgery. *Ann Plast Surg* 1986; 16: 444-453.

Spillane AJ, Saw RP, Tucker M, Byth K, Thompson JF. Defining lower limb lymphedema after inguinal or ilio-inguinal dissection in patients with melanoma using classification and regression tree analysis. *Ann Surg*. 2008 Aug;248(2):286-93.

Starritt EC, Joseph D, McKinnon JG, Lo SK, de Wilt JH, Thompson JF. Lymphedema after complete axillary node dissection for melanoma: assessment using a new, objective definition. *Ann Surg*. 2004 Nov;240(5):866-74.

Tengrup I, Tennvall-Nittby L, Christiansson I, Laurin M. Armbesvär hos äldre kvinnor efter bröstcancerbehandling. *Läkartidningen* 1999; 49: 5089-5091.

Vague J, Fenasse R. Comparative anatomy of adipose tissue. In: *Handbook of Physiology*. Washington DC: American Physiology Society, 1965: 25-35.

van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M, Stalpers L. Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD003752.

Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Reintgen DS, Ross MI, Noyes RD, Viar V, Cerrito PB, McMasters KM. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2003 Jul;10(6):676-80.