OM LYMFÖDEM

Ödem definieras som en volymökning i en kroppsdel beroende på vätskeansamling i interstitialrummet och är ett symptom och inte en diagnos. Lymfödem är däremot en diagnos och 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. Tidig diagnos och behandling kan förebygga ytterligare försämring och ibland även leda till regress. Lymfsystemets roll när det gäller återtransport av interstitiell vätska till blodsystemet, har omvärderats under det senaste decenniet. Nya rön visar att lymfsystemet står för 90-100% av denna transport under normala förhållanden (Martin-Almedina 2021). En amerikansk studie visar prevalensen 0,45% för lymfödem hos inneliggande patienter under 2016 to 2020 (Gérard, 2025).

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 genetalia.

Det nedsatta lymfavflödet leder till ansamling av lymfa i interstitiet/fettväven och orsakar kronisk inflammation , (Aschen et al. 2012, Zampell et al. 2012, Levi at al. 2013, Karaman et al. 2024) som stimulerar omvandling av stamceller till fettceller redan när lymfödemet debuterar (Brorson et al. 2009).

Lymfstasen leder därför till ansamling av fettvävnad och ibland fibros. CT-, MR- och DXA-undersökningar har entydigt visat att ett kroniskt lymfödem domineras av fettvävnad och även kan involvera fettansamling i skelettmuskulaturen (Brorson et al. 2006). Den ökade belastningen leder även till muskelhypertrofi, vilket bidrar till volymökningen. Denna minskar efter fettsugning, då fettets tyngd har avlägsnats (Brorson et al. 2009, Hoffner et al. 2018, Trinh et al. 2019, Karlsson et al. 2022). Den ökade fettväven kan inte reduceras med konservativ behandling, medan fettsugning i kombination med kompressionsterapi effektivt kan minska volymen genom att avlägsna den patologiska fettvävnaden och återställa extremitetens normala volym. Långtidsresultat visar inga recidiv (Brorson 2016, Brorson 2023, Hoffner et al. 2018, Karlsson et al. 2023, Karlsson et al. 2024).

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.

För närmare studier i lymfsystemets olika sjukdomar hänvisas till speciallitteratur inom området (Greene et al. 2015). Lymfödem kan indelas i primära och sekundära, samt i olika stadier efter graden av förändringar i vävnaden. Under de senaste åren har termerna ”latent” respektive ”konstitutionellt/ärftligt” lymfödem föreslagits internationellt (Peters et al 2021). Svensk Förening för Lymfologi har arbetat fram ett material, ”Behov och behandlingspyramider” (se sist i vårdprogrammet) för att belysa lymfödemproblematiken och föreslå vårdinsatser. Utgångspunkt är konsensus mellan de krav som ställs på evidensbaserad medicin och de erfarenheter och upplevelser som finns hos patienter och inom professionen.

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 lymfödemen debutera från nyföddhetsperioden till upp i medelåldern. Beroende på vid

vilken ålder ödemet uppstår, urskiljes förr *lymfödema praecox,* som debuterar i anslutning till puberteten samt *lymfödema tardum* som debuterar efter 35 års-åldern (Kinmonth 1957). Denna indelning används inte längre. Numera upptäcks kontinuerligt genetiska mutationer som orsak till primära (medfödda) lymfödem som kan debutera in utero eller senare framför allt vid tillväxtspurt i tonåren hos flickor. 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 syndrom) (Fang et al. 2000) och autosomalt dominant och recessiv mutation i genen SOX18 (hypotrichosis-lymphedema-telangiektasi syndrom) (Connell et al. 2013).

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 lymfödemen 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 ovanlig i Sverige.

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 lokalisationen efter genomgången cancerbehandling är armen och övre kroppskvadranten.

Lymfödem förekommer även i nedre extremiteter och genitalier (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 9000 fall/år). Den rapporterade incidensen av armlymfödem efter bröstcancerbehandling är ca 15-30% (DiSipio et al. 2013). Variationen kan förklaras av olikheter i definition, mätmetoder och behandling av bröstcancer. Den högsta incidensen (upp till ca 40 %) av lymfödem ses hos patienter som opererats med axillutrymning och fått postoperativ strålbehandling mot axillen (Johansson & Branje 2010) och vid sentinel-node-teknik upp till ca 10% (Pilger 2021).

Lymfödem på thorax och i bröstet är en ofta förbisedd sidoeffekt av behandling vid bröstcancer.

Störst risk för bröstödem föreligger när strålbehandling genomförts mot kvarvarande bröstvävnad. Högst incidens (ca 60%) förekommer 3-6 månader efter avslutad strålbehandling men sjunker till ca 40% efter ett år och ca 30% efter 2 år, oberoende av om axillär kirurgi genomförts eller inte (Johansson et al. 2015).

Under åren 2023-2024 behandlades cirka 2 800 kvinnor för *gynekologisk cancer*, 950 för rektalcancer, 150 för analcancer och 800 för urinblåsecancer. Motsvarande antal för män är för respektive cancertyp, ca 1 500, 50 och 2 300 (Socialstyrelsens cancerregister 2023). Behandlingen kombinerades i vissa fall med extirpation av lymfkörtlar samt strålbehandling.

Lymfödem i ett eller båda benen förekommer i hög utsträckning efter gynekologisk cancerbehandling med 25-39% (Hayes et al. 2017), speciellt hos kvinnor som behandlats för vulvacancer (upp till 30%) (Huang et al. 2017) och livmoderhalscancer (upp till 50%) (Lindqvist et al. 2017). 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 (Keegan et al. 2011). Vid radikal lymfkörtelutrymning och postoperativ strålbehandling finns en ökad risk för lymfödem i upp till ca 30% (Clinckaert et al. 2022). Här finns även risk för lymfödem i scrotum och penis.

Peniscancer är en ovanlig tumörform med en global incidens på 0,8 fall per 100 000 män och år (Sung, 2021). I Sverige diagnosticeras 120 fall per år. Lymfödem i nedre extremiteterna och penoskrotalt är en vanlig komplikation vid lymfkörtelutrymning och förekommer i cirka 20–25 % (Bouchot et al. 2004, Warren et al. 2007) Prognosen är dålig för patienter med avancerad sjukdom med lymfkörtelmetastaser med en cancerspecifik 5-årsöverlevnad på drygt 30 % (Ulvskog et al. 2021)

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). Vid radikal lymfkörtelutrymning är incidensen 10% och ökade till 53% vid tillägg av axillär strålbehandling (Starritt et al. 2004). Vid kirurgi som involverar de inguinala eller ilio-inguinal lymfkörtlarna utvecklas benödem hos upp till ca 30% (Söderman et al. 2016) Andra tumörformer där behandling kan utgöra risk för lymfödem är t ex lymfom, sarkom, tumörer i huvud-halsregionen och lungcancer.

Samexistensen av *genital svullnad* hos patienter med primärt eller sekundärt lymfödem i nedre extremiteter har uppskattats till 10 % (Garaff a et al, 2008; Watt et al, 2017).

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

Aschen S, Zampell JC, Elhadad S, et al. Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis: Part II. Expression of adipose differentiation genes. Plast Reconstr Surg. 2012;129:838–847.

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

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;16:1130-9.Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, Hetet JF, Karam G. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. Eur Urol. 2004;45(6):761-5; discussion 5-6.

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, Olsson G, Karlsson MK. Breast cancer-related chronic arm lymphedema is associated with excess adipose and muscle tissue. Lymphat Res Biol 2009;7:3-10

Brorson H. Liposuction in lymphedema treatment. J Reconstr Microsurg. 2016;32:56–65.

Brorson H. A 28-year Single Institutional Experience of Complete Reduction of Extremity Lymphedema Using Suction Assisted Lipectomy. Plast Reconstr Surg Glob Open 2023;11(4S):127-128.

Clinckaert A, Callens K, Cooreman A, Bijnens A, Moris L, Van Calster C, Geraerts I, Joniau S, Everaerts W. The Prevalence of Lower Limb and Genital Lymphedema after Prostate Cancer Treatment: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2022;14:5667.

Connell FC, Gordon K, Brice G, Keeley V, Jeffery S, Mortimer PS, Mansour S, Ostergaard P. The classification and diagnostic algorithm for primary lymphatic dysplasia: an update from 2010 to include molecular findings. Clin Genet. 2013;84:303-14.

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;98:94-

DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2013;14:500-15.

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.

Garaff a G, Christopher N, Ralph DJ. The management of genital lymphoedema. BJU Int. 2008; 102(4):480–4.

Gérard N, Farmakis IT, Valerio L, Hobohm L, Keller K, Kucher N, Barco S, Grigorean A. Epidemiological Study of Lymphedema Prevalence and Comorbidities in Hospitalized Patients in the United States. Journal of Clinical Medicine. 2025;14:8156.

Greene AK, Slavin S, Brorson H, editors, *Lymphedema - Presentation, Diagnosis, and Treatment.* Cham, Switzerland, Springer; 2015. p. 1-353.

Gullestad HP, Haugen G, Fosså SD. Late arm and shoulder problems after axillary therapeutic lymph node dissection in patients with melanoma. J Plast Surg Hand Surg. 2021;55:127-131.

Hayes SC, Janda M, Ward LC, Reul-Hirche H, Steele ML, Carter J, Quinn M, Cornish B, Obermair A. Lymphedema following gynecological cancer: Results from a prospective, longitudinal cohort study on prevalence, incidence and risk factors. Gynecol Oncol. 2017;146:623-629.

Hoffner M, Peterson P, Månsson S, Brorson H. Lymphedema leads to fat deposition in muscle and decreased muscle/water volume after liposuction: A magnetic resonance imaging study. Lymphat Res Biol. 2018;16:174–181.

Hoffner M, Ohlin K, Svensson B, Manjer J, Hansson E, Troëng T, **Brorson H**. Liposuction Gives Complete Reduction of Arm Lymphedema following Breast Cancer Treatment-A 5-year Prospective Study in 105 Patients without Recurrence. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018; 6: e1912.

Huang J, Yu N, Wang X, Long X. Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96:e8722.

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

Johansson K, Darkeh M, Lathinen T, Björk-Eriksson T, Axelsson R. Two-year follow-up of temporal changes of breast edema after breast cancer treatment with surgery and radiation evaluated by Tissue dielectric constant. Eur J Lymphology. 2015, 27: 15-21.

Karaman S, Lehti S, Zhang C, Taskinen MR, Käkelä R, Mardinoglu A, **Brorson H**, Alitalo K, Kivelä R. Multi-omics characterization of lymphedema-induced adipose tissue resulting from breast cancer-related surgery. *FASEB J* 2024; 38(20):e70097).

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.

Karlsson T, Karlsson M, Ohlin K, Olsson G, **Brorson H**. Liposuction of Breast Cancer-Related Arm Lymphedema Reduces Fat and Muscle Hypertrophy. *Lymphat Res Biol* 2022; 20: 53-63).

Karlsson T, Hoffner M, Ohlin K, Svensson B, **Brorson H**. Complete Reduction of Leg Lymphedema after Liposuction: A 5-Year Prospective Study in 67 Patients without Recurrence. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2023; 11: e5429.

Karlsson T, Mackie H, Koelmeyer L, et al. Liposuction for advanced lymphedema in a multidisciplinary team setting in Australia: 5-year follow-up. Plast Reconstr Surg. 2024;153:482–491.

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.

Lindqvist E, Wedin M, Fredrikson M, Kjølhede P. Lymphedema after treatment for endometrial cancer - A review of prevalence and risk factors. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:112-121. Epub 2017 Feb 22.

Levi B, Glotzbach JP, Sorkin M, et al. Molecular analysis and differentiation capacity of adipose-derived stem cells from lymphedema tissue. Plast Reconstr Surg. 2013;132:580–589.

Martin-Almedina S, Mortimer PS, Ostergaard P. Development and physiological functions of the lymphatic system: insights from human genetic studies of primary lymphedema. Physiol Rev. 2021 Oct 1;101(4):1809-1871.

Moffat C, editor. International consensus; Best practice for the management of lymphedema. London: MEP Ltd; 2006. https://www.lympho.org/uploads/files/files/Best_practice.pdf

Moffatt CJ, Gaskin R, Sykorova M, Dring E, Aubeeluck A, Franks PJ, Windrum P, Mercier G, Pinnington L, Quere I. Prevalence and Risk Factors for Chronic Edema in U.K. Community Nursing Services. Lymphat Res Biol. 2019;17:147-154.

Oonk 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;113:301-5.

Peters AM, Mortimer PS. "Latent" and "constitutional" lymphedema, useful terms to complement the terms "primary" and "secondary" lymphedema. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021;9:1089-1092.

Pilger TL, Fransisco DF, et al. Effect of sentinel lymph node biopsy on upper limb function in women with early breast cancer: A systematic review of clinical trials. Eur J Surg Oncol. 2021;47:1497-1506.

Socialstyrelsens cancerregister:

https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/cancerregistret/

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. doi: 10.1097/01.sla.0000143271.32568.2b.

Söderman M, Thomsen JB, Sørensen JA. Complications following inguinal and ilioinguinal lymphadenectomies: a meta-analysis. J Plast Surg Hand Surg. 2016;50:315-320.

Sung H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-49.

Trinh L, Peterson P, Brorson H, Månsson S. Assessment of subfascial muscle/water and fat accumulation in lymphedema patients using magnetic resonance imaging. Lymphat Res Biol. 2019;17:340–346.

Ulvskog E, Drevin L, Persson EK, Lambe M, Kirrander P, Ahlgren J. Oncological therapy to Swedish men with metastatic penile cancer 2000-2015. Acta Oncol. 2021;60:42-9.

Zampell JC, Aschen S, Weitman ES, et al. Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis: Part I. Adipogenesis, fibrosis, and inflammation. Plast Reconstr Surg. 2012;129:825–834.

Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. Ann Plast Surg. 2007;59:464-72.

Watt H, Singh-Grewal D, Wargon O, Adams S. Paediatric lymphoedema: a retrospective chart review of 86 cases. J Paediatr Child Health. 2017; 53(1):38–42.