Kirurgisk behandling af lymfødem

Rikke Falsig Vestergaard, Alexander Andersen Juhl & Tine Engberg Damsgaard

STATUSARTIKEL

Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2018;180:V11160788

I de seneste år er der kommet tiltagende opmærksomhed på senfølger efter behandling for kræft. En af de for patienterne mere betydende senfølger er lymfødem [1]. Lymfødem defineres som lokal væskeretention og hævelse af vævet forårsaget af kompromitteret lymfatisk tilbageløb [2]. Lymfødem kan klassificeres som værende primært eller sekundært. I denne artikel fokuserer vi på de sekundære former, især lymfødem af overekstremiteten i tilknytning til kirurgisk behandling for brystkræft (*sentinel node*-dissektion og/eller aksilrømning) samt behandling heraf. Hyppigheden af lymfødem på den ipsilaterale arm estimeres til 20% efter radikal aksillær lymfeknuderømning og efterfølgende strålebehandling (**Figur 1**) [3].

Behandlingen af lymfødem har indtil videre primært bestået af konservativ behandling i form af manuel lymfedrænage og kompression. Forskningen viser, at der er nogen effekt af denne behandling især blandt patienter med mildt til moderat lymfødem [4, 5]. Ved behandlingsresistent lymfødem har der indtil for nylig ikke været nogen effektive behandlingstilbud. I et forsøg på at imødekomme dette har flere europæiske og internationale tværfaglige team fokuseret på at udvikle kirurgiske behandlingsmodaliteter. Der er ikke konsensus om den kirurgiske behandling, men flere og flere eksperter er nu enige om, at der findes valide kirurgiske behandlingsmuligheder [6-8]. Desuden har man nu tilgang til forskellige billeddiagnostiske modaliteter, der giver bedre mulighed for præoperativt at selektere patienterne til den rette behandling [9, 10]. Kirurgisk behandling af lymfødem kan foretages samtidig med en planlagt brystrekonstruktion eller som et selvstændigt behandlingstilbud. Vi vil med baggrund i den tilgængelige litteratur give et samlet overblik over præoperativ udredning og de kirurgiske behandlingsmuligheder med eller uden en samtidig brystrekonstruktion.

FIGUR 1

To patienter med forskellige grader af lymfødem af armen efter behandling for brystkræft.

HOVEDBUDSKABER

- Lymfødem er en progressiv tilstand med en kompliceret patofysiologi.
- Nye studier viser, at der er stort potentiale i videreudvikling af individualiserede kirurgiske behandlingstilbud.
- Der er behov for forskning både nationalt og internationalt i udviklingen af lymfødemkirurgien.

ÆTIOLOGI

En af lymfesystemets hovedfunktioner er opretholdelsen af ligevægten mellem vævs- og plasmavolumen. Denne ligevægt opretholdes af det hydrostatiske og osmotiske tryk i hhv. kapillærerne og interstitielrummet. Typisk vil det hydrostatiske tryk være højere i kapillærerne og derfor drive væske over i interstitielrummet. Denne drivkraft modvirkes af den osmotiske gradient, da der er højere koncentration af proteiner i kapillærerne.

Lymfødemets ætiologi er endnu ikke fuldt forstået. Der findes dog to teorier for baggrunden for lymfødem: en mekanisk forklaring og en teori baseret på en ændring i filtrationshastigheden af lymfen. I forbindelse med kirurgi på regionale lymfeknuder afbrydes det fysiologiske lymfeflow, og således ophobes der proteinrig væske i interstitielrummet på den afficerede ekstremitet, dette er den mekaniske forklaring på lymfødemets opståen [11]. Nyere studier tyder dog på en mere kompleks sammenhæng, hvor patienter, som får lymfødem, muligvis har en præeksisterende tilstand med et højt lymfeflow i en ekstremitet. Disse patienter har en høj kapillær filtrationsrate, som påvirkes allerede ved fjernelse af få lymfeknuder, dette udgør filtrationsrateteorien [11]. Filtrationsrateteorien understøttes af, at hovedparten af patienterne ikke afficeres af lymfødem efter aksilrømning, mens det hos nogle få udvikles allerede efter *sentinel node*-kirurgi, altså fjernelse af blot enkelte lymfeknuder.

Lymfødem er en successivt progredierende inflammatorisk tilstand med ophobning af væske og protein

(**Tabel 1**) [12]. Specielt det subkutane fedtvæv hypertrofierer. Den præcise årsag hertil kendes ikke, men overvægt vides at accelerere fedtomdannelsen [13]. Øvrige disponerende faktorer er beskrevet i **Tabel 2** [14, 15]. Beskyttende faktorer er et højt aktivitetsniveau og manuelt arbejde. Desuden er hyppigheden af lymfødem efter aksilrømning på den dominante arm mindre end på den ikkedominante arm [15].

DIAGNOSTIK OG PRÆOPERATIV VURDERING

Diagnosen stilles ved klinisk undersøgelse og baseres på symptomatologien med hævelse af den aktuelle ekstremitet og tyngdefornemmelse. Der findes forskellige manuelle målemetoder, der alle er behæftet med en vis varians, f.eks. måling af omkredsen af den påvirkede ekstremitet på prædefinerede anatomiske placeringer. Der anvendes desuden kvantificering af volumen af en ekstremitet, f.eks. ved nedsynkning i en beholder med kendt vandvolumen [5]. Her kan bl.a. nævnes direkte lymfangiografi, hvor jodbaseret kontrastvæske injiceres direkte i lymfesystemet og således fører til visualisering heraf [16]. Desuden kan MR-lymfografi med intravenøs kontrast give detaljeret anatomisk information om lymfesystemet ved hjælp af en tredimensional dynamisk fremstilling [10, 17]. Endvidere har indocyaningrøn lymfangiografi vundet indpas i den præoperative planlægning, da der herved opnås visualisering af lymfebanernes beliggenhed, størrelse i realtid og af, om de er åbentstående [9].

TABEL 1

Inddeling af lymfødemets faser ved The International Society of Lymphology.

Fase	Beskrivelse
0: latent	Lymfekarrene er beskadigede men der er ingen kliniske tegn på ødem da der fortsat er kompensatorisk kapacitet til transport af lymfevæske
1: spontant reversibel	Der ses klinisk *pitting*-ødem men dette svinder ved elevation Ekstremiteten er uden eller næsten uden ødem fra morgenstunden efter hvile
2: irreversibel	Vævet har en svampet karakter og der ses efterhånden ikke længere *pitting*-ødem Der er således begyndende fibrose
3: lymfostatisk elephantiasis	Hævelsen er irreversibel og området ses klinisk forstørret Vævet er hårdt og ufleksibelt og huden bliver læderagtig fortykket

TABEL 2

Patientrelaterede faktorer Alder Inaktivitet Overvægt
Kirurgiske faktorer Mastektomi Fjernelse af > 20 lymfeknuder Serom Infektion
Adjuverende terapi Stråleterapi

Disponerende faktorer for lymfødem.

BEHANDLING

Konservativ behandling

Behandling af lymfødem initieres med manuel lymfedrænage, kompressionsærme og lymfødemterapi ved specialuddannede fysioterapeuter. Disse behandlinger er kun effektive i fase 0 og 1 (Tabel 1) [4]. De bedste resultater opnås ved at sætte tidligt ind [18]. Intermitterende pneumatisk kompression og elektrostatisk behandling er også påvist at have en effekt i kombination med ovenstående [5, 19].

Motion som behandling af lymfødem er undersøgt uden nogen overbevisende effekt [20]. Undersøgelsen er dog ikke specifik for lymfødem efter behandling for brystkræft. Medicinsk behandling med bl.a. diuretika og immunterapi er velundersøgt, men nogen effektiv behandling er ikke afdækket [16, 21, 22].

Kirurgisk behandling

Fedtsugning

Fedtsugning af subcutis ad modum Brorson kan anvendes til svært fremskredne, irreversible tilfælde, men kan ikke stå alene og skal kombineres med kompressionsbeklædning [13]. Ved efterfølgende kompressionsbehandling ses der en stabil langvarig effekt [13].

Rekonstruktion

Lymfekredsløbet kan rekonstrueres, alternativt kan der skabes afløb for lymfen via venesystemet. Der findes tre forskellige teknikker: 1) lymfe-lymfe-anastomoser, 2) lymfe-vene-anastomoser og 3) autolog lymfeknudetransplantation.

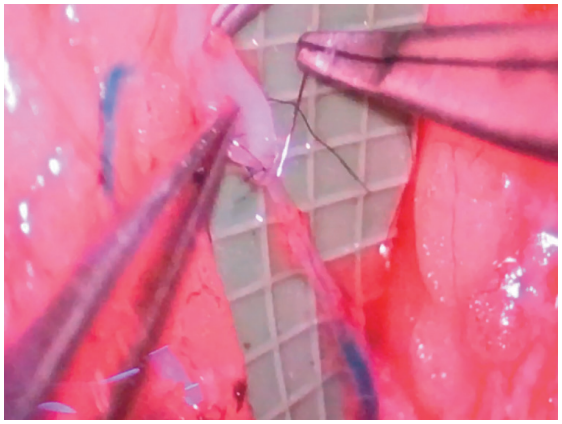
Ved udførelsen af lymfe-lymfe-anastomoser transplanteres lymfekar fra underekstremiteten med mikrokirurgisk teknik til funktionelle, men afbrudte, lymfekar på den afficerede overekstremitet (**Figur 2**) [6]. Lymfe-vene-anastomoser udføres med anvendelse af supermikrokirurgi, hvor funktionelle lymfekar og venoler forbindes [7, 12, 16].

Lymfe-vene-anastomoser har vist lovende resultater med reduktion af lymfødemvolumen hos 83% og ophør med konservativ behandling hos 85% af de behandlede patienter [23].

Autolog lymfeknudetransplantation udføres ved at en lille vævsblok, som indeholder en gruppe lymfeknuder, udtages og flyttes til den relevante ekstremitet [8], hvorefter der med tiden dannes nye lymfebaner. Risikoen for nyt lymfødem relateret til donorstederne er godt undersøgt og vurderes som værende ubetydelig [24]. Autolog lymfeknudetransplantation kan udføres samtidig med en rekonstruktion af brystet, hvor hud og underhud på den nederste del af abdomen anvendes.

FIGUR 2

Lymfe-vene-anastomose under suturering med supermikrokirurgisk teknik.



I direkte sammenhæng med vævet fra nedre abdomen kan relevante lymfeknuder flyttes med [25]. De forskellige kirurgiske metoder til rekonstruktion af lymfesystemet er ikke undersøgt i større studier, og det er derfor svært at konkludere, hvilke modaliteter der er mest effektive. Af samme årsag er det desværre svært at foretage direkte sammenligninger med konservativ behandling, til trods for at denne er mere velundersøgt [22].

Da lymfødem er en kompleks tilstand med mange komplicerende faktorer, bør den kirurgiske behandling af lymfødem individualiseres. Fra Lymfødemcenteret i Barcelona har man publiceret en udrednings- og behandlingsalgoritme (**Tabel 3**) [12]. I Danmark varetages den kirurgiske behandling af lymfødem på Herlev Hospital, primært i form af lymfovenøse anastomoser.

KONKLUSION OG PERSPEKTIVER

I løbet af de seneste par år er der beskrevet og udviklet flere typer af kirurgisk behandling af lymfødem, som tidligere ville være blevet kategoriseret som behandlingsresistent. I forbindelse med at der i højere grad fokuseres på at behandle senfølger af medicinsk og kirurgisk cancerbehandling, burde behandling af lymfødem i Danmark også omfatte de beskrevne metoder. I både Europa, USA og Australien findes der allerede veletablerede centre, hvor man tilbyder alle former for konservativ og kirurgisk lymfødembehandling i multidisciplinært regi. Der mangler dog stadig konsensus om valg af kirurgisk behandling til den enkelte patient. Ydermere er der for nylig publiceret enkelte studier om stamcellers mulige positive effekt på lymfødem. Der mangler dog yderligere klinisk forskning på dette område, inden man endeligt kan bedømme effekten heraf [26, 27]. De nationale senfølgecentre, som er under etablering i Danmark, vil kunne danne basis for national forskning inden for bl.a. nyere behandling af lymfødem. Sammen med den eksisterende internationale forskning vil centrene kunne bidrage til at klarlægge indikationerne, den præ-, per- og postoperative udredning, opfølgning og behandling af lymfødem, således at også danske patienter i fremtiden vil kunne drage nytte af individualiseret behandling af lymfødem i form af enten kirurgisk eller konservativ behandling.

SUMMARY

Rikke Falsig Vestergaard, Alexander Andersen Juhl & Tine Engberg Damsgaard:

Surgical treatment for lymphoedema

Ugeskr Læger 2018;180:V11160788

Lymphoedema is a frequent condition after surgical treatment for breast cancer. Lymphoedema causes great discomfort for the patients and is primarily treated conservatively with compression garments and physical therapy. Recently, surgical interventions have gained popularity in the form of lympho-lymphatic anastomoses, lympho-venous anastomoses and autologous lymph node transplantation, either as stand-alone treatment or in combination with secondary breast reconstruction. In Denmark, lympho-venous anastomoses is currently the primary surgical treatment for lymphoedema.

KORRESPONDANCE: *Rikke Falsig Vestergaard.*
E-mail: rikke.vestergaard@clin.au.dk

ANTAGET: 16. februar 2018
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. juni 2018

TABEL 3

Foreslået algoritme til individualisering af kirurgisk behandling af lymfødem efter brystkræftkirurgi: Barcelona Lymphedema Algorithm.

Tilstand	Behandling
Fungerende lymfekanaler	Operativ teknik baseret på de kliniske forhold på armen og i aksillen
Ikkefungerende lymfekanaler	
Med *pitting*-ødem	Konservativ behandling og optimering samt efterfølgende reevaluering af kirurgisk behandlingsindikation:
	LVA alene
	Ved voldsom fibrose og strålesequelae vælges LVA i kombination med ALT
	Ved ønske om brystrekonstruktion vælges en fri lap primært fra abdomen i kombination med ALT
Med non-*pitting*-ødem	Fedtsugning

ALT = autolog lymfeknudetransplantation; LVA = lymfe-vene-anastomose.

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Kibar S, Dalyan AM, Unsal DS. The risk factors and prevalence of upper extremity impairments and an analysis of effects of lymphoedema and other impairments on the quality of life of breast cancer patients. Eur J Cancer Care (Engl) 2017;26:10.1111.
2. Greene AK, Sumner As, Brorson H, red. Lymphedema presentation, diagnosis and treatment. Springer, 2015:335.
3. DiSipio T, Rye S, Newman B et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2013;14:500-15.
4. Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. Cochrane Database Syst Rev 2015;5:CD003475.
5. Rogan S, Taeymans J, Luginbuehl H et al. Therapy modalities to reduce lymphoedema in female breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2016;159:1-14.
6. Baumeister RG, Mayo W, Notohamiprodjo M et al. Microsurgical lymphatic vessel transplantation. J Reconstr Microsurg 2016;32:34-41.
7. Campisi CC, Ryan M, Boccardo F et al. A single-site technique of multiple lymphatic-venous anastomoses for the treatment of peripheral lymphedema: long-term clinical outcome. J Reconstr Microsurg 2016;32:42-9.
8. Becker C. Autologous lymph node transfers. J Reconstr Microsurg 2016;32:28-33.
9. Narushima M, Yamamoto T, Ogata F et al. Indocyanine green lymphography findings in limb lymphedema. J Reconstr Microsurg 2016;32:72-9.
10. Arrive L, Derhy S, El MS et al. Noncontrast magnetic resonance lymphography. J Reconstr Microsurg 2016;32:80-6.
11. Bains SK, Stanton AW, Cintolesi V et al. A constitutional predisposition to breast cancer-related lymphoedema and effect of axillary lymph node surgery on forearm muscle lymph flow. Breast 2015;24:68-74.
12. Masia J, Pons G, Rodriguez-Bauza E. Barcelona lymphedema algorithm for surgical treatment in breast cancer-related lymphedema. J Reconstr Microsurg 2016;32:329-35.
13. Brorson H. Liposuction in lymphedema treatment. J Reconstr Microsurg 2016;32:56-65.
14. Herd-Smith A, Russo A, Muraca MG et al. Prognostic factors for lymphedema after primary treatment of breast carcinoma. Cancer 2001;92:1783-7.
15. Hayes SC, Janda M, Cornish B et al. Lymphedema after breast cancer: incidence, risk factors, and effect on upper body function. J Clin Oncol 2008;26:3536-42.
16. Chang DW, Masia J, Garza R III et al. Lymphedema: surgical and medical therapy. Plast Reconstr Surg 2016;138:209S-218S.
17. Liu N, Zhang Y. Magnetic resonance lymphangiography for the study of lymphatic system in lymphedema. J Reconstr Microsurg 2016; 32:66-71.
18. Singh C, de Vera M, Campbell KL. The effect of prospective monitoring and early physiotherapy intervention on arm morbidity following surgery for breast cancer: a pilot study. Physiother Can 2013;65:183-91.
19. Jahr S, Schoppe B, Reisshauer A. Effect of treatment with low-intensity and extremely low-frequency electrostatic fields (deep oscillation) on breast tissue and pain in patients with secondary breast lymphoedema. J Rehabil Med 2008;40:645-50.
20. Singh B, DiSipio T, Peake J et al. Systematic review and meta-analysis of the effects of exercise for those with cancer-related lymphedema. Arch Phys Med Rehabil 2016;97:302-15.
21. Ogawa Y. Recent advances in medical treatment for lymphedema. Ann Vasc Dis 2012;5:139-44.
22. Hadamitzky C, Pabst R, Gordon K et al. Surgical procedures in lymphedema management. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2014;2:461-8.
23. Campisi C, Bellini C, Campisi C et al. Microsurgery for lymphedema: clinical research and long-term results. Microsurgery 2010;30:256-60.
24. Tourani SS, Taylor GI, Ashton MW. Anatomy of the superficial lymphatics of the abdominal wall and the upper thigh and its implications in lymphatic microsurgery. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2013;66: 1390-5.
25. Bonde CT, Jensen LT, Tos T et al. Mikrokirurgi ved reanimiation, lymfødem og håndkirurgi. Ugeskr Læger 2016;178:V01160072.
26. 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.
27. Toyserkani NM, Christensen ML, Sheikh SP et al. Stem cells show promising results for lymphoedema treatment – a literature review. J Plast Surg Hand Surg 2015;49:65-71.