

Limfedem pri bolnikih z melanomom

Tanja Planinšek Ručigaj

Povzetek

Po zdravljenju malignomov je eden izmed najpogostejših zapletov pojav sekundarnega limfedema. Pogostnost pojavljanja je odvisna od mesta rakavega obolenja in terapevtskih ukrepov. Pojavlja se pri eni tretjini vseh rakavih obolenj, ali zaradi samega obolenja oziroma razrasta metastaz, ki moti odtok limfne tekočine, ali zaradi limfadenektomije, ter operativne odstranitve primarnega tumorja, kjer operacija poškoduje limfne poti, ali kot posledica fibrozno spremenjenega tkiva po radioterapiji, kjer je prav tako moten limfni odtok. Pojavnost limfedema pri zdravljenju melanoma je pogosta, vendar pri nas še vedno neprepoznana. Nezdravljen limfedem pogosto vodi v ponovitve erizipelov in v enormno povečanje določenega predela telesa. Zato sta izredno pomembna preventiva in hitro prepoznavanje limfedema z napotitvijo na ustrezno zdravljenje. Da bi preprečili zapoznelo diagnozo in zdravljenje limfedema po zdravljenju raka ter posledične zaplete, mora zdravnik v času spremljanja bolnika aktivno iskati znake in simptome limfedema ter bolnike s težavami takoj zdraviti ali napotiti. Še pomembneje pa je, da bolnik že ob zdravljenju osnovne bolezni dobi ustrezne informacije o možnosti nastanka limfedema ter sam zazna že zgodnje otekanje in na to opozori svojega terapevta, ki nato bolnika napoti na čim prejšnje ustrezno zdravljenje limfedema. Zdravljenje se sestoji iz faze dekongestije, kjer z različnimi metodami, najpogosteje kompresijsko terapijo s kratkoelastičnimi povoji, evakuiramo edem. Tej fazi sledi vzdrževalna faza, kjer z medicinskimi kompresijskimi pripomočki vzdržujemo needematotno stanje.

Uvod

Limfedem je akumulacija vode, elektrolitov in proteinov v medceličnem prostoru. Je rezultat dinamične in/ali mehanske motnje v limfnem sistemu. To ima za posledico napredujoče otekanje prizadetega dela telesa. Limfedem je vedno kronična in progresivna bolezen. Zaradi nezadostne limfne drenaže prihaja do razraščanja fibroblastov, propadanja elastičnih vlaken, skleroze subkutanega tkiva ter fibroze limfnega žilja, kar še poslabša drenažo limfe. Tako se vzpostavi začaran krog. Limfedem bistveno spremeni kakovost življenja, zato je čimprejšnja postavitev pravilne diagnoze potrebna za izbiro hitrega in primernega zdravljenja. S tem preprečimo komplikacije, kot so ponavljajoči se erizipeli in mikoze, papilomatoza, limforeja, erozije in razjede, ter izgubo funkcije dela telesa, ali celo napredovanje limfedema v maligno obliko (1).

Sekundarni limfedem je mnogo pogostejši od primarnega in nastane kot posledica poškodbe limfnih poti ali bezgavk sekundarno zaradi drugih vzrokov. Poškodba limfnega sistema je lahko posledica infekcij, operacij, obsevalne terapije s posledično fibrozo, zabrazgotinjenja tkiv ali tumorskih rašč

oz. njihovih metastaz, ki povzročajo obstrukcijo v limfnih poteh. Operacije in radioterapija pri melanomu so eden najpogostejših vzrokov sekundarnih limfedemov. Zaradi povečane stopnje preživetja po terapiji raka narašča tudi incidenca limfedemov.

Pogostnost limfedemov pri bolnikih z melanomom

Sekundarni limfedem roke po odstranitvi melanoma na roki ali trupu in odstranitvi varovalnih bezgavk, ter radioterapiji, je pogost, žal pa za Slovenijo ni podatka o številu teh bolnikov. Prav tako nimamo podatka, koliko je bolnikov s sekundarnim limfedemom nog kot posledica operacij melanomov z odstranitvijo varovalnih bezgavk in/ali radioterapije (2).

Glede na podatke iz literature je incidenca limfedema pri bolnikih z melanomom do 44 %. V Sloveniji je le pri 2,8 % bolnikov z melanomom, med leti 2002 in 2007, limfedem prepoznan in ustrezno zdravljen, če primerjamo podatke o bolnikih z melanomom iz Registra raka Republike Slovenije in napotnih bolnikov na zdravljenje v edino Ambulanto za limfedeme v Sloveniji na Dermatovenerološki kliniki, UKC Ljubljana (Tabela 1) (3).

Tabela 1. Število napotnih bolnikov z limfedemom po melanomu, med leti 2002 in 2007

Melanom	Leto					
	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Totalna incidenca melanoma po podatkih Registra raka RS	148	202	210	226	395	437
Pričakovano število bolnikov z limfedemom po melanomu glede na podatke iz literature	65	88	92	99	173	192
Število napotnih bolnikov z limfedemom po melanomu	2	3	2	3	4	6

Klinična slika

Limfedem razdelimo v stadije glede na pojavljanje edema (4):

- **stadij 0:** latentno oziroma subklinično stanje, kjer se edem pojavi šele ob »sprožilnem« dejavniku, kot je pik insekta, večji telesni napor, poškodbe ali operativni posegi, vnetja in grejte uda, kljub motenemu limfnemu transportu. Otekanje je reverzibilno in šele ob dodatni preobremenitvi limfnega obtoka preide v naslednji stadij.

- **stadij I:** edem je »reverzibilen«, mehak. Čez noč splahni, čez dan pa le ob uporabi kompresije. Koža je gladka, z drob-

nimi vdolbinicami. Stadij I lahko perzistira več let, nezdravljen pa se slej kot prej razvije v kronični, II stadij.

- **stadij II:** edem perzistira kljub elevaciji uda in je v zgodnji fazi še vtisljiv, kasneje pa nevtisljiv, elastičen. Koža je trša, fibrotična.

- **stadij III:** imenujemo ga tudi elefantiaza. Edem je enormen. Na koži so prisotne trofične spremembe (fibroza, hiperkeratoze, papilomatoza, hiperpigmentacije, limforeja, ulceracije). Povečana je nagnjenost k bakterijskim in glivičnim infekcijam. Stanje se le deloma lahko izboljša ob pravilno izbrani terapiji. Občasno pride do napredovanja limfedema v visoko maligno obliko limfangiosarcoma.

Bolečine so lahko prisotne v vseh stadijih. Nastanejo zaradi raztezanja mehkih tkiv, lahko pa so posledica infekcije, tromboze, poškodb živcev ali rekurence tumorja (5).

DIAGNOSTIKA:

Za izbiro pravilne terapije je zelo pomembna postavitev pravilne diagnoze limfedema. Diagnostika limfedemov v največji meri temelji na anamnezi in oceni kliničnih znakov ter izključitvi drugih vzrokov.

Anamneza: zanima nas: trajanje in predhodne terapije edema, bolečine, utrujenost, parestezije, motnje v gibanju edematoznega uda; anamnestični podatki o otekanju uda po sprožilnih dejavnikih; pojavnost edemov v družini; podatki o tumorjih in njihovi terapiji, postoperativne infekcije; poškodbe, operativni posegi, infekcije (s poudarkom na erizipelu), kronično venosko popuščanje s prebolelo VT; malabsorpcijski sindrom, boleznj ščitnice, kardialne bolezni in povišan krvni pritisk, revmatoidni artritis, predhodna debelost in lipedemi, cerebrovaskularne bolezni, PAOB, sladkorna bolezen; podatki o medikamentozni terapiji in alergijah; poklic in hobiji. Vsi ti podatki nam omogočajo izključiti vzroke drugih otekanj okončin (1, 6).

Klinični pregled: pogledamo kožne spremembe (suha, luščeča koža, fibroza, papilomatoza, hiperkeratoze, hiperpigmentacije, limforeja, ulceracije) na edematoznem področju, vključno s prisotnostjo celulitisa; ocenimo edem (mehak/trd; elastičen/neelastičen oziroma vtisljiv/nevtisljiv; primerjalno merjenje obsegov na več mestih (v gležnju: 5 cm nad spodnjim robom medialnega maleola, 10 cm pod spodnjim robom in 10 cm nad zgornjim robom patele) (tabela 2, tabela 3). Spremembe v obsegu uda, merjenega pred in po operativnem postopku, za več kot 10 % nakazujejo razvoj limfedema; opravimo Stemmerjev znak (SZ) (zaradi podkožne skleroze nastane plato ali vdolbina na hrbtišču drugega (tabela 4) nožnega prsta, ko kožo stisnemo z anatomsko pinceto; pozitiven SZ je takrat, ko kože ne moremo nagubati, negativen ob nagubanju kože); tipamo periferne bezgavke; ocenimo gibljivost edematozne okončine; prisotnost pulzov, varic; pregledamo stopala in interdigitalne prostore, vraščanje nohtov (1, 6).

Poleg lokalizacije edema nam tudi njegovo časovno pojavljanje deloma pojasni vzrok za njegov nastanek (tabela 3) (1, 6).

Tabela 2. Lokalizacija in vzrok edema

AKUTNI UNILATERALNI EDEM: venska tromboza (VT), erizipel, pooperativno otekanje okončine, potravmatski akutni edem, ruptura poplitealne ciste, maligni sekundarni limfedem.	AKUTNI BILATERALNI EDEM (redko): obojestranska VT, difuzni idiopatski ciklični edemi.
KRONIČNI UNILATERALNI EDEM: enostranska kronična bolezen ven, potrombotični sindrom (PTS), sekundarni limfedem, žilne malformacije.	KRONIČNI BILATERALNI EDEM: obojestranska kronična bolezen ven, edem kot posledica staze, idiopatski edem, primarni limfedem, lipedem, sistemski edemi (kardialni, endokrini, hipoalbuminemični, povzročeni z zdravili, hipokaliemični, nefrotski, posledica motenj v delovanju jeter, malnutricija), žilne malformacije.

Tabela 3. Dnevno pojavljanje edema

Edem zjutraj ni prisoten.	Kronična bolezen ven, edem kot posledica staze - zastoja, limfedemi I. stopnje, fiziološki edemi.
Edem je prisoten že zjutraj.	Lipedem, VT in PTS (edem se lahko še stopnjuje čez dan), sistemski edemi, limfedem II. in III. stopnje.

Tabela 4. Stadiji limfedema

STADIJ	KLINIČNA SLIKA	STEMMERJEV ZNAK (nagubanje kože na bazi II. nožnega prsta)
0	Latentni (klinični znaki niso prisotni)	Negativen
I	Mehak, vtisljiv; ob elevaciji okončine izgine, ni fibroze	Negativen
II	Na začetku vtisljiv; pozneje elastičen; ob elevaciji okončine ne izgine; začetna fibroza	Pozitiven
III	Trd, enormen; fibroza in skleroza kože in podkožja, limforeja, ulceracije, papilomatoza	Pozitiven

Kadar kljub skrbni anamnezi in kliničnem pregledu, posebno v začetnih stadijih limfedema, ne dobimo dokončne potrditve diagnoze, so potrebne dodatne preiskave, ki pokažejo na spremenjeno funkcijo limfnega sistema ali kažejo na diferencialno diagnozo.

Laboratorijski testi: določamo vrednosti elektrolitov, jetrnih testov, ledvičnih retentov, proteinogram, ščitničnih hormonov, tumorskih markerjev; potrebno je določanje vnetnih parametrov ob sumu na dodatno infekcijo. To vse so dodatni testi, ki nam predvsem pomagajo izključiti druge možne etiološke dejavnike, kot vzroke otekanja.

Preiskovalne metode: izotopska limfoscintigrafija (zlati standard za postavitev diagnoze limfedema); MR (redkeje); CT (redkeje); UZ abdominalna; Rtg edematozne okončine; histološka preiskava kože; biopsija bezgavk. Te preiskave za pojasnitev edema pri bolnikih po onkoloških posegih opravljamo le redko. Pogosteje pri bolnikih naredimo Duplex UZ za izključitev venskega vzroka nastanka edema. Za merjenje volumna uda so priročne metode z izpodrivom vode, kompleksnejša in mnogo dražja pa je metoda merjenja volumna s perimetrom. Tudi bioimpedanca da koristne podatke o intra- in ekstracelularni tekočini (1, 6).

Čimprejšnja postavitev diagnoze je pomembna za pravilno in čim prejšnjo izbiro terapije, ki mora biti pri limfedemu kompleksna in stalna, saj se s tem bistveno izboljša kakovost življenja bolnikov ter prepreči pojav zapletov.

Zdravljenje

Nezdravljen ali nepravilno oziroma nezadostno zdravljen limfedem je progresiven in pogosto vodi v komplikacije. Cilji zdravljenja so:

1. redukcija obstoječega edema;
2. preprečevanje poglobljanja edema;
3. preprečevanje infekcij;
4. psihološka podpora bolniku;
5. seznanjanje bolnika z vzroki, potekom bolezni in možnimi načini zdravljenja ter vključevanje bolnika in svojcev v aktivno zdravljenje.

Zdravljenje razdelimo na:

1. **Kompletna dekongestivna faza**, ki zajema kompresijsko terapijo, ročne limfne drenaže, skrb za nego kože in primerno vadbo. Kompresijsko zdravljenje izvajamo s sistemom kratkoelastičnih lepljivih, nelepljivih ali samosprijemljivih povojev. Povoje nameščamo za teden dni od baze prstov do koraka oziroma pazduhe, lahko pa tudi na trup. Način nameščanja povojev je specifičen. Zaradi tega in zaradi višje cene teh povojev se tovrstno zdravljenje izvaja le v specializirani ambulantni, z izkušeni terapiji (1, 7).
2. **Vzdrževalna faza**. Ko edeme izplavimo, je nujno vzdrževalno zdravljenje z medicinskimi kompresijskimi pripomočki po meri, katerih moč kompresije, material, vrsto tkanja in višino pripomočka določi specialist, šele po končani prvi fazi zdravljenja. Strokovna napaka je, če to prepustimo prodajalcem v trgovinah z medicinskimi pripomočki. Izmero velikosti pripomočka naredi usposobljena oseba z medicinskim znanjem in poznavanjem kompresijskih pripomočkov (tabela 5) (8). Pri izbiri kompresijske terapije moramo upoštevati kontraindikacije.

Absolutna kontraindikacija za kompresijo je maligni, hitro napredujoči, boleč limfedem, ki nastane zaradi nenadne zapore limfnih poti s tumorsko raščo (primarno ali metastazami).

Koža bolnikov z limfedemi je suha in luščiča (posebno pod medicinskimi kompresijskimi pripomočki), zato je potrebna vsakodnevna nega kože. Bolniku svetujemo tudi redno vadbo, saj je ob tem terapija s kratkoelastičnimi povoji še učinkovitejša, nošnja medicinskih kompresijskih pripomočkov pa znosnejša.

Tabela 5. Kompresijske nogavice/rokavi pri bolnikih z limfedemom

Stadij limfedema noge	Moč kompresijskih nogavic
Stadij 0	Preventivne
Stadij I	Kompresijski razred II
Stadij II	Kompresijski razred III–IV
Stadij III	Kompresijski razred III–IV (krožno/plosko tkane, odvisno od stanja)
Stadij limfedema roke	Moč kompresijskih rokavov
Stadij 0	preventivne - prehodno
Stadij I	Kompresijski razred I
Stadij II	Kompresijski razred II
Stadij III	Kompresijski razred II (krožno/plosko tkane, odvisno od stanja)

Zaključek

Stopnja in čas preživetja po zdravljenju melanomov je višja kot pred leti, zato je v porastu tudi incidenca limfedemov. Konzervativno zdravljenje limfedema se pri onkoloških bolnikih ne razlikuje od zdravljenja limfedemov drugih etiologij. Za boljše kakovost bolnikovega življenja je potrebno čimprejšnje prepoznavanje in pravilno, zadostno zdravljenje limfedema.

Literatura

1. Planinsek RT, Kosicek M, Kozak M, Grmek M. Obravnava bolnika z limfedemom. In: Slikovne metode v odkrivanju in zdravljenju žilnih bolezni. Ljubljana 2005; Slovensko zdravniško društvo, Združenje za žilne bolezni:168-79.
2. Planinšek Ručigaj, Tanja, Košiček, Metoda. Limfedem in onkološki bolnik. V: Kozak, Matija (ur.), Blinc, Aleš (ur.), Šabovič, Mišo (ur.). Žilne bolezni in rak. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni Slovenskega zdravniškega društva, 2006: 127-131.
3. Planinšek Ručigaj, Tanja, Kecelj, Nada, Tlaker Žunter, Vesna. Lymphedema following cancer therapy in Slovenia: a frequently overlooked condition?. Radiol. oncol. (Ljublj.) 2010; 44 (4): 244-248.
4. Planinšek Ručigaj T., Pečenkovič-Mihovilović S. Lymphoedema – diagnosis and treatment. Acta med. Croat. 2009; 63 (4): 77-81.
5. Cohen SR et al. Lymphedema-Strategies for Management; Cancer 2001; 92 (4): 980-987.
6. Planinšek Ručigaj T. Causes of lower-limb edema in the elderly. Acta Dermatoven APA 2011; 19: 55-62.
7. Planinsek Rucigaj T, Kosicek M, Andriessen A. The treatment of lymphoedema and phlebolymphoedema with short-strech bandages. 13th conference EWMA: Teamwork in wound treatment-the art of healing. Pisa 2003: 106.
8. Planinsek Rucigaj T, Kosicek M. The follow up of patients with lymphoedema of lover limbs. Journal of Wound Healing 2: From the Laboratory to the Patient. Stuttgart 2005: 273.