

Cerrahi ve Lenfödem Riski

Prof. Dr. Semih GÖRGÜLÜ



Sunum Planı

- i. Lenfatik sistem - genel bilgiler
- ii. Lenfödem nedir?
- iii. İnsidans
- iv. Tanısal yöntemler
- v. Risk faktörleri
- vi. Risk yönetimi
- vii. Beklentiler

Lenfatik Sistem

- Temel olarak bir drenaj sistemidir
- İnterstisyel alanda kalan 3 litre sıvıyı venöz dolaşıma aktarır
- İmmün sistemin parçasıdır
- Sindirim sisteminde yağların ve makromoleküllerin sindirilmesinde rol oynar

Lenfatik Akım

1

Kapiller basınç

Plazma kolloid osmotik basınç

2

3

İnterstisyel sıvı kolloid osmotik
basıncı

İnterstisyel sıvı basıncı

4

Lenfatik Akım

- Lenfatik valfler ve lenfatik damarların interensek kasılması ile oluşan pompalama gücü
- Çevre kasların kontraksiyonları
- Arteriyel pulsasyonlar

Lenfödem

- Lenfatik dolaşımın konjenital veya edinsel bazı nedenlerle bozulması sonucu, proteinden zengin interstisiyel sıvının jeneralize veya bölgesel olarak birikimiyle karakterize, kronik ve ilerleyici bir durumdur
- Primer ya da sekonder olmak üzere iki tipi vardır

Primer Lenfödem

- Lenfatik sisteminin malformasyonuna bağlıdır
- Başlangıç zamanına göre konjenital (Milroy hastalığı) ,precox (Meige hastalığı) ve tarda olmak üzere 3 tipi vardır
- Konjenital lenfödem doğumla birlikte ortaya çıkar
- Precox lenfödem 1-35 yaşlarında görülür ve primer vakaların çoğunluğunu oluşturur

Sekonder Lenfödem

- Tümör ve/veya Cerrahisi (Gelişmiş ülk. en sık)
- Radyoterapi
- Travma
- Enfeksiyon (Tüm dünyada en sık)
- Obezite

Lenfödem - Semptomlar

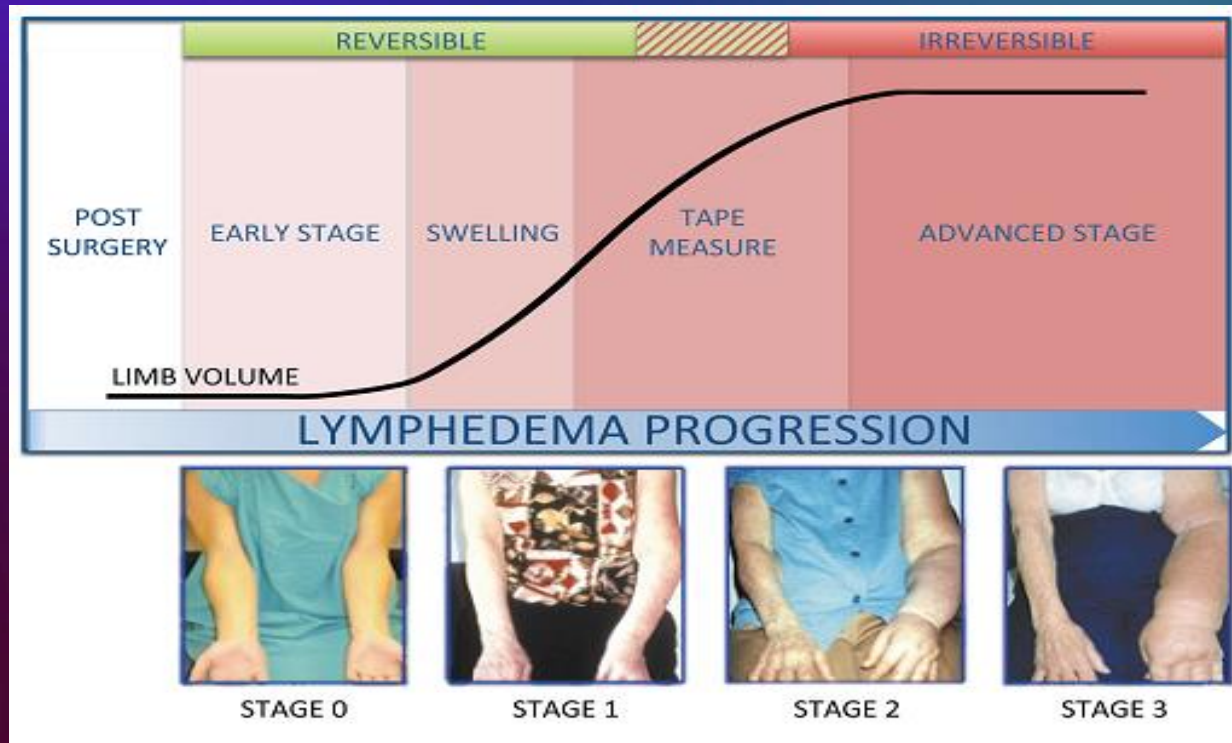
- Kolda şişme ve sıkılık hissi
- Ağırlık hissi
- Kolda sertlik
- Kol hareketlerinde kısıtlılık
- Yanma, uyuşma, ağrı

Lenfödem - Evreleme

| Internatinal Society of Lymphology | |
|------------------------------------|--|
| Klinik Evre | Tanım |
| 0 | Subklinik aşamadır. Şişlik izlenmese de lenfatik sistemde bozulma başlamıştır |
| I | Doku yumuşaktır ve gode bırakan şişlik mevcuttur. Basit elevasyonla şişlik kaybolur |
| II | Şişlik sabittir. Doku sertleştiği için gode bırakmaz. Elevasyonla şişlik kaybolmaz |
| III | Doku sert ve fibrotiktir. Cilt sertleşmiş ve esnekliğini kaybetmiştir (Lenfostatik elefantiazis) |

Hafif \leq %20 Orta %20-38 Ciddi \geq %38

Lenfödem - Evreleme



İnsidans

- Literatürde farklı oranlar bildirilmiştir (%5-60)
- 72 çalışma metaanaliz %16.6
- Cerrahi yöntem– kemoterapi - radyoterapi
- SLNB %5.6 ALND %19.9

İnsidans

| | Çalışma sayısı | İnsidans % |
|----------------------------|----------------|------------|
| Tüm çalışmalar | 72 | 16.6 |
| Prospektif kohort | 30 | 21.4 |
| Randomize | 7 | 10.4 |
| Retrospektif kohort | 10 | 8.4 |
| Kesitsel (cross-sectional) | 25 | 17.7 |

İnsidans - Cerrahi

| Tedavi | Lenfödem sıklığı % |
|---|--------------------|
| Lumpektomi + SLNB + Tüm meme ışınlaması | 3-23 |
| Lumpektomi + Aksiller diseksiyon + Tüm meme ışınlaması | 1-61 |
| Lumpektomi + Tüm meme ışınlaması + Bölgesel nodal radyoterapi | 9-65 |
| Mastektomi + SLNB | 3-23 |
| Mastektomi + Aksiller diseksiyon | 30-47 |
| Mastektomi + Bölgesel nodal radyoterapi | 58-65 |
| Radikal Mastektomi | 58 |

İnsidans - Radyoterapi

| Radyoterapi | Lenfödem sıklığı % |
|---|--------------------|
| Tüm meme ışınlaması | 2-35 |
| Bölgesel nodal radyoterapi | 9-65 |
| Aksiller radyoterapi | 31-65 |
| Mastektomi sonrası radyoterapi (sadece göğüs duvarı) | 16-23 |
| Mastektomi sonrası radyoterapi (göğüs duvarı + bölgesel lenf nodları) | 29-65 |
| Parsiyel meme ışınlaması | 2 |

Lenfödem – Tanı

- Görüntüleme (Lenfosintigrafi, lenfografi, indosiyanin yeşili infrared floresan görüntüleme, US, MR)
- Kol çevresi ölçümü
- Perometre
- Su taşıma yöntemi (water displacement)
- Biyoelektrik impedans analizi (BIA)
- Tonometre

Lenfosintigrafi

- Lenfödem tanısında altın standart teknik
- Teknesyum ^{99m}
- Lenfatik anatomi yanında, akımı da gösterir

Çevre Ölçümü

- Kemik çıkıntılar (olekranon, ulnar stiloid, metakarpofalangeal eklemler) veya antekubital fossa gibi belirli anatomik noktalardan eşit uzaklıktaki mesafelerden ölçüm – preoperatif ve takip
- En sık kullanılan ve ucuz yöntemdir. Zaman ve dikkat gerektirir, objektif değildir
- En az 3 noktada 2 cm ya da üzerindeki fark (+)

Perometre

- İnfared ışık ve sensörler kullanılarak 4 mm aralıklarla ekstremitte çevre ölçümünün yapıldığı ve daha sonra kesik koniler yöntemiyle volümün hesaplandığı optoelektronik bir yöntem
- Doğru ölçüm yapar ancak pahalı bir yöntemdir
- 200 mL ya da %10'dan fazla fark (+)

Perometre



Su Taşıırma Yöntemi



Ekstremitenin su dolu silindirik bir kaba daldırılarak su taşıırması esasına dayanır



Taşın su miktarı ekstremitenin volümüne eşittir



200 mL ve üzerindeki fark anlamlıdır



Açık cilt lezyonu bulunan hastalarda uygulanamaz

Biyoelektrik İmpedans Analizi

- Tek frekans bioelektrik impedans analizi, dokuların düşük akıma direncini değerlendirerek, hücre dışı sıvıyı ölçer
- İki elektrot arasında oluşan voltaj farkının, vücudun o bölgesindeki vücut sıvısının hacmine bağlı olması esasına dayanır
- Noninvaziv, hızlı ve ucuz bir tekniktir ancak sensitivitesi düşüktür

Biyoelektrik İmpedans Analizi



Tonometre

- Basınca karşı doku direncini ölçerek ekstremitedeki fibrotik endurasyon miktarını ve dermisin kompliyansını yansıtan bir yöntemdir
- Cildin sıkıştırılabilirliğinin lenfödem miktarı ile korelasyon göstermesi esasına dayanır
- Güvenilir bir yöntem olmayıp, standart protokolü yoktur

Risk Faktörleri



- ✓ Aksiller lenf nodu diseksiyonu
- ✓ Aksiller radyoterapi
- ✓ Radikal mastektomi
- ✓ Kemoterapi
- ✓ Çıkarılan lenf nodu sayısı
- ✓ Obezite
- ✓ Enfeksiyon

Risk Faktörleri



Excerpta Medica

The American
Journal of Surgery®

The American Journal of Surgery 187 (2004) 69–72
Scientific paper

Lymphedema after treatment of breast cancer

Cihangir Ozaslan, M.D., Bekir Kuru, M.D.*

Department of Surgery, Ankara Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

Manuscript received August 13, 2002; revised manuscript December 12, 2002

Abstract

Background: Lymphedema is one of the major long-term complications of axillary dissection. This study was designed to investigate the risk factors that are predicted to effect the development of lymphedema after complete axillary dissection.

Methods: Two hundred forty patients who had undergone modified radical mastectomy with complete axillary dissection were examined at least 18 months after the surgery. The effects of age, diabetes, smoking, hypertension, chemotherapy, radiotherapy, tamoxifen use, stage, body mass index, number of the removed and metastatic lymph nodes, and total volume of the wound drainage on the development of lymphedema were analyzed.

Results: Lymphedema developed in 68 (28%) of the 240 cases. Axillary radiotherapy and body mass index were found to increase the incidence of the lymphedema.

Conclusions: Women who had the combination of full axillary dissection and axillary radiotherapy carry a significant risk of lymphedema.

© 2004 Excerpta Medica, Inc. All rights reserved.

Keywords: Breast; Axillary dissection; Lymphedema

Research Article

See commentary p. 2715

Risk Factors for Lymphedema after Breast Cancer Treatment

Sandra A. Norman^{1,4}, A. Russell Localio^{1,4}, Michael J. Kallan¹, Anita L. Weber¹, Heather A. Simoes Torpey¹, Sheryl L. Potashnik¹, Linda T. Miller⁵, Kevin R. Fox², Angela DeMichele^{1,2}, and Lawrence J. Solin³

Abstract

Background: As cancer treatments evolve, it is important to reevaluate their effect on lymphedema risk in breast cancer survivors.

Methods: A population-based random sample of 631 women from metropolitan Philadelphia, Pennsylvania, diagnosed with incident breast cancer in 1999 to 2001, was followed for 5 years. Risk factor information was obtained by questionnaire and medical record review. Lymphedema was assessed with a validated questionnaire. Using Cox proportional hazards models, we estimated the relative incidence rates [hazard ratios (HR)] of lymphedema with standard adjusted multivariable analyses ignoring interactions, followed by models including clinically plausible treatment interactions.

Results: Compared with no lymph node surgery, adjusted HRs for lymphedema were increased following axillary lymph node dissection [ALND; HR, 2.61; 95% confidence interval (95% CI), 1.77-3.84] but not sentinel lymph node biopsy (SLNB; HR, 1.04; 95% CI, 0.58-1.88). Risk was not increased following irradiation [breast/chest wall only: HR, 1.18 (95% CI, 0.80-1.73); breast/chest wall plus supraclavicular field (+/- full axilla): HR, 0.86 (95% CI, 0.48-1.54)]. Eighty-one percent of chemotherapy was anthracycline based. The HR for anthracycline chemotherapy versus no chemotherapy was 1.46 (95% CI, 1.04-2.04), persisting after stratifying on stage at diagnosis or number of positive nodes. Treatment combinations involving ALND or chemotherapy resulted in approximately 4- to 5-fold increases in HRs for lymphedema [e.g., HR of 4.16 (95% CI, 1.32-12.45) for SLNB/chemotherapy/no radiation] compared with no treatment.

Conclusion: With standard multivariable analyses, ALND and chemotherapy increased lymphedema risk whereas radiation therapy and SLNB did not. However, risk varied by combinations of exposures.

Impact: Treatment patterns should be considered when counseling and monitoring patients for lymphedema. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 19(11); 2734-46. ©2010 AACR.

Risk Faktörleri

Ann Surg Oncol (2009) 16:1959–1972
DOI 10.1245/s10434-009-0452-2

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE – BREAST ONCOLOGY

The Risk of Developing Arm Lymphedema Among Breast Cancer Survivors: A Meta-Analysis of Treatment Factors

Rebecca J. Tsai, MS¹, Leslie K. Dennis, PhD¹, Charles F. Lynch, MD, PhD¹, Linda G. Snetselaar, RD, PhD, LD¹, Gideon K. D. Zamba, PhD², and Carol Scott-Conner, MD, PhD, MBA³

¹Department of Epidemiology, College of Public Health, University of Iowa, Iowa City, IA; ²Department of Biostatistics, College of Public Health, University of Iowa, Iowa City, IA; ³Department of Surgery, College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, IA

- ✓ 98 çalışma
- ✓ Mastektomi X Lumpektomi risk oranı 1,42
- ✓ Aksiller diseksiyon (+) X Aksiller diseksiyon (-) risk oranı 3,47
- ✓ Aksiller diseksiyon (+) X SLNB risk oranı 3,07
- ✓ Radyoterapi (+) risk oranı 1,92
- ✓ Pozitif aksiller lenf nodu (+) risk oranı 1,54

Risk Faktörleri

Articles



Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis

Tracey DiSipio, Sheree Rye, Beth Newman, Sandi Hayes

Summary

Lancet Oncol 2013; 14: 500-15

Published Online

March 27, 2013

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7)

[S1470-2045\(13\)70076-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7)

See Comment page 442

School of Public Health and

Social Work, Institute of Health

and Biomedical Innovation,

Background The body of evidence related to breast-cancer-related lymphoedema incidence and risk factors has substantially grown and improved in quality over the past decade. We assessed the incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer and explored the evidence available for lymphoedema risk factors.

Methods We searched Academic Search Elite, Cumulative Index to Nursing and Allied Health, Cochrane Central Register of Controlled Trials (clinical trials), and Medline for research articles that assessed the incidence or prevalence of, or risk factors for, arm lymphoedema after breast cancer, published between Jan 1, 2000, and June 30, 2012. We extracted incidence data and calculated corresponding exact binomial 95% CIs. We used random effects models to

- ✓ 72 çalışma
- ✓ Daha geniş cerrahi (mastektomi, aksiller diseksiyon, daha fazla lenf nodu çıkarılması) ve obezite ciddi risk faktörleridir
- ✓ Adjuvan tedavi (radyoterapi ve kemoterapi) ve sedanter hayat ikinci derecede risk faktörleridir

Risk Faktörleri

VOLUME 26 • NUMBER 21 • JULY 20 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Lymphedema After Breast Cancer: Incidence, Risk Factors, and Effect on Upper Body Function

Sandra C. Hayes, Monika Janda, Bruce Cornish, Diana Battistutta, and Beth Newman

A B S T R A C T

Purpose

Secondary lymphedema is associated with adverse physical and psychosocial consequences among women with breast cancer (BC). This article describes the prevalence and incidence of lymphedema between 6 and 18 months after BC treatment; personal, treatment, and behavioral correlates of lymphedema status; and the presence of other upper-body symptoms (UBS) and function (UBF).

Patients and Methods

A population-based sample of Australian women ($n = 287$) with recently diagnosed, invasive BC were evaluated on five occasions using bioimpedance spectroscopy. Lymphedema was diagnosed when the ratio of impedance values, comparing treated and untreated sides, was three

From the Institute of Health and Biomedical Innovation, School of Public Health; and School of Physical and Chemical Sciences, Queensland University of Technology, Kelvin Grove, Queensland, Australia.

Submitted September 18, 2007; accepted December 6, 2007.

Supported by the National Breast Cancer Foundation (NBCF; funding for the Pulling Through Study) and Johnson and Johnson (contributions to NBCF to fund the Pulling Through Study).

- ✓ 287 hasta, tedaviden sonraki 6-18 ay biyoelektrik impedans analizi
- ✓ 62 hastada (%33) lenfödem, bunların %40'ında uzun süreli lenfödem
- ✓ İleri yaş, daha geniş cerrahi, tedaviye bağlı en az bir komplikasyon (yara enfeksiyonu, seroma, hematoma gibi) yaşamış olmak ve tedavi öncesinde semptom (sertlik, ağrı, güçsüzlük, hareket kısıtlılığı gibi) varlığı lenfödem riskini arttırmaktadır

Predispozan Faktörler



- ✓ BMI \geq 30
- ✓ Sedanter yaşam tarzı
- ✓ Cerrahi sonrası enfeksiyon
- ✓ Radyoterapiye bağlı cilt reaksiyonları
- ✓ İleri yaş ve komorbidite (hipertansiyon, artrit, ortopedik problemler gibi)
- ✓ Genetik yatkınlık

Predispozan Faktörler

LYMPHATIC RESEARCH AND BIOLOGY
Volume 10, Number 1, 2012
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/lrb.2011.0024

Original Articles

Possible Genetic Predisposition to Lymphedema after Breast Cancer

Beth Newman, Ph.D.,¹ Felicity Lose, Ph.D.,² Mary-Anne Kedda, Ph.D.,¹
Mathias Francois, Ph.D.,³ Kaitlin Ferguson,² Monika Janda, Ph.D.,¹ Patsy Yates, Ph.D.,⁴
Amanda B. Spurdle, Ph.D.,^{2,*} and Sandra C. Hayes, PhD^{1,*}

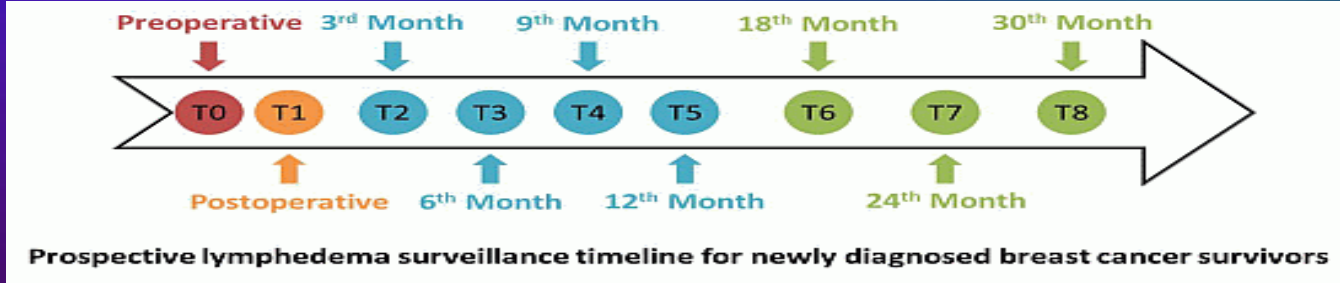
Abstract

Background: Known risk factors for secondary lymphedema only partially explain who develops lymphedema following cancer, suggesting that inherited genetic susceptibility may influence risk. Moreover, identification of molecular signatures could facilitate lymphedema risk prediction prior to surgery or lead to effective drug therapies for prevention or treatment. Recent advances in the molecular biology underlying development of the lymphatic system and related congenital disorders implicate a number of potential candidate genes to explore in relation to secondary lymphedema.

Methods and Results: We undertook a nested case-control study, with participants who had developed lymphedema after surgical intervention within the first 18 months of their breast cancer diagnosis serving as cases ($n=22$) and those without lymphedema serving as controls ($n=98$), identified from a prospective, population-based, cohort study in Queensland, Australia. TagSNPs that covered all known genetic variation in the genes *SOX18*, *VEGFC*, *VEGFD*, *VEGFR2*, *VEGFR3*, *RORC*, *FOXC2*, *LYVE1*, *ADM*, and *PROX1* were selected for genotyping. Multiple SNPs within three receptor genes, *VEGFR2*, *VEGFR3*, and *RORC*, were associated with lymphedema defined by statistical significance ($p < 0.05$) or extreme risk estimates (OR < 0.5 or > 2.0).

Conclusions: These provocative, albeit preliminary, findings regarding possible genetic predisposition to secondary lymphedema following breast cancer treatment warrant further attention for potential replication using larger datasets.

Lenfödem Takibi



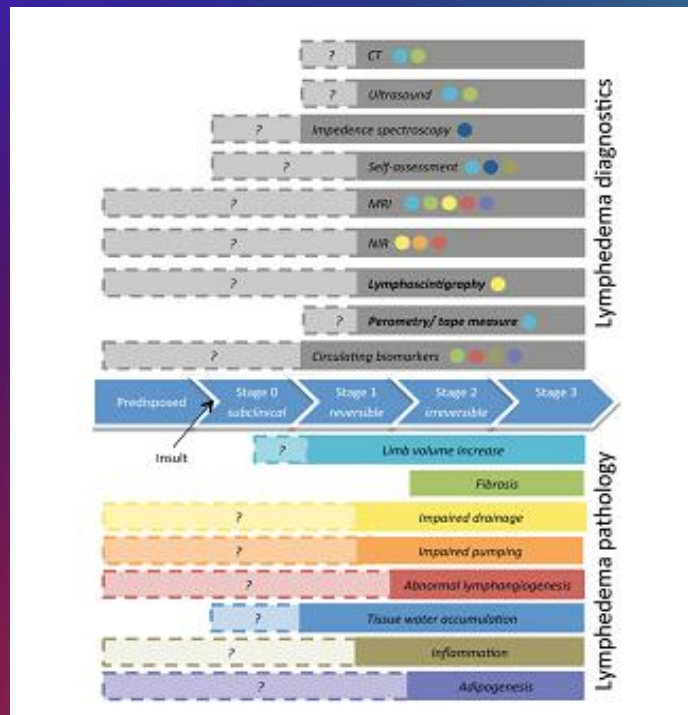
Ameliyat öncesi anamnez ve FM, boy-kilo ölçümü, kol çevresi ölçümleri, fonksiyonel değerlendirme, hasta eğitimi, diyetisyen desteği, iletişim bilgileri

Ameliyat sonrası her iki kol hacim ölçümü, hasta desteği ve eğitimi

1,3,6,9 ve 12. aylarda hastanın görülmesi ve ölçümlerin tekrarı, lenfödem açısından değerlendirme, egzersiz programlarına katılım, psikolog ve diyetisyen desteği

1-3. yıllarda altı aylık, daha sonra yıllık kontroller, lenfödem gelişmesi halinde tedavi programına yönlendirme

Beklentiler



Gelişen Teknikler

- MR lenfanjiografi ile lenfatik akım hızlarındaki farkın ortaya konması
- Kızılötesi floresan lenfatik görüntüleme ile lenfatik akımın ortaya konması (indosiyanin yeşili)
- Lenfatik pompa basıncının kızılötesi floresan görüntüleme ile ölçümü
- İnterstisyumda inflamasyon mediatörlerinin gösterilmesi
- Lenfanjiogenez, fibrozis, adipositokin belirteçleri ile lenfödemin tanısı

Teşekkürler