# A limfödéma vizsgálatának lehetőségei és egy mikronizált flavonoid frakció (Detralex) hatásának meghatározása limfoscintigráfia segítségével a felső végtagi limfödéma kezelésében

A.P. PECKING, M.D., P. RAMBERT, M.D.
*Department of Nuclear Medicine, Centre René Huguenin, Saint-Cloud*

**ÖSSZEFOGLALÁS** A vizsgálat célja, meghatározni, hogy a Detralex milyen hatással van a emlőrák konvencionális kezelése után jelentkező felső végtagi limfödémára. Nyitott, „berepülő", egyközpontú vizsgálat. Betegek: az intézet járóbeteg rendeléséről 10 nőt (44-64 év között) vizsgáltak, akiknél a vizsgálatot megelőző emlőrák kezelését felső végtagi limfödéma kialakulása követte [műtéttől eltelt idő 17±7 hónap]. A betegek 6 hónapon keresztül napi 2 Detralex tbl-t szedtek. A kezelés során nézték a tünetek alakulását, az érintett felső végtag térfogatának és a technécium 99-el mért radioaktív limfoscintigráfiás paramétereinek változását. Eredmények: valamennyi betegnek enyhültek a tünetei, és a végtag térfogatának csökkenése következett be, az átlag térfogat csökkenés 6,8% volt. Scintigráfia segítségével meghatározott paraméterek szignifikánsan javultak [felezési idő: 147,4 *(14,9)*-ről 144,1 *(14,9)* min-re p<0,01; a kolloid clearence 25.9 *(2,5)*-ről 28,3 *(2,8)* ul/min, p<0,05; a kolloid limfás sebessége 7,7 *(0,3)*-ról 8,0 *(0,2)* cm/min p<0,05]. Következtetés: ezek az előzetes eredmények arra utalnak, hogy a Detralex hatékony a limfödéma kezelésében.

*Kulcs szavak:* emlőrák, flavonoidok, limfödéma, limfoscintigráfia.

**ABSTRACT** *Pecking AP, Rambert P. Current Evaloution of Lymphoedema and Assessment by Lymphoscintigraphy of the Effect of a Micronized Flavonoid Fraction (Daflon 500 mg) in the Treatment of Upper Limb Lymphoedema*

**Objective:** To assess the effect of Daflon 500 mg on upper lymphoedema occurring after conventional treatment of breast cancer. **Design:** Open, pilot, single centre trial. **Setting:** Hospital outpatients attending a University Hospital. **Patients:** Ten female patients (aged 44–64 years) whose previous treatment for breast cancer was followed by upper limb lymphoedema (mean (SD) time delay = 17 ± 7 months). **Interventions:** Oral administration of a daily dose of two tablets of Daflon 500 mg for 6 months. **Main outcome measures:** Symptoms, affected upper limb volume and parameters of radionuclide lymphoscintigraphy using technetium-99m.
**Results:** All patients experienced improvement of symptoms and limb volume (mean volume decrease of the swollen limb: 6.80%). Functional parameters assessed with scintigraphy were significantly improved half-life: 147.4 *(14.9)* to 144.1 *(14.9)* min, p< 0.01; clearance of the colloid: 25.9 *(2.5)* to 283. *(2.8)* µl/min, p< 0.05; lymphatic speed of the colloid: 7.7 *(0.3)* to 8.0 *(0.2)* cm/min, p< 0.05).
**Conclusion:** These preliminary results suggest that this therapy is effective for the treatment of lymphoedema.

*Keywords:* Breast cancer; Flavonoids, Lymphoedema; Lymphoscintigraphy

*Address correspondence to:*

**A. P. Pecking, M.D.**
Dept. of Nuclear Medicine
Centre René Hugunenin, Saint-Cloud
France

**BEVEZETÉS** A felső végtagi limfödéma az emlő eltávolítását (mastectomia) követően a kezelt betegek mintegy 20%-ában alakul ki. Világszerte 20 millió esetet tartanak számon (1). Számos kezelési lehetőség van, amelyeknek a hatását csak objektív és mennyiségi paraméterekkel lehet összehasonlítani. Szükséges, hogy a tünetek változásának feljegyzése és a felső végtag körfogatának mérése mellett megbízhatóbb, bonyolultabb vizsgálatokat, mint pl. a radioaktív limfoscintigráfia, is végezzünk.
Jelen vizsgálatnak az a célja, hogy összesítse és kritikusan felbecsülje a különböző módszereket. Beszámoljon a mastectomia utáni felső végtagi limfödéma Detralex-szel történt kezelésének eredményeiről. A Detralex új mikronizált flavonoid frakció, mely 90% diosmint, és 10% hesperidint tartalmaz.

### *A LIMFÖDÉMA VIZSGÁLATÁNAK LEHETŐSÉGEI*

*1. KLINIKAI VIZSGÁLATOK* **A limfödéma tüneteinek értékelése.** A tünetek (bőrkeményedés, nehézségérzet, görcsök, paraesthesia és működési zavar) súlyosságát egy négy pontos skálát használva 0-tól (nincs tünet) 3-ig (maximális intenzitás) értékelhetjük. A betegek általános jóllétét az egyes tünetek átlag értékeinek változásai alapján ítélhetjük meg.
**A felkar és az alkar körfogatának megmérése.** A körfogat mérését mindkét végtagon. 5 cm-es távolságonként végezzük. A nem limfödémás kar (V kontroll kar) összehasonlításként szolgál.
**A végtag térfogatának meghatározása.** A végtag térfogatát (v) a saját intézetünkben kifejlesztett, un. „rövidített kónusz" modell segítségével számolhatjuk ki: $V=\Sigma\Pi.\Delta/3[P^2+r^2+R.r]$, ahol $\Delta$ két mérés közötti távolság (5cm), R a két körfogat legnagyobb sugara, r ezeknek a legkisebb sugara. Az ödéma relatív térfogatát ($V_{ed\ rel,}$%) a következő

képlet fejezi ki: $V_{ed\ rel} = (V_{ed\ kar} - V_{kontroll\ kar}) V_{kontroll\ kar} x100$

*2. KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOK (2-5)* A **kék festék teszt** (indirekt limfográfia) alkalmas a nyirokkeringés elégtelenségének megállapítására. A mérések azonban nem elég objektívek és nem eléggé ismételhetők ahhoz, hogy az eljárást nyomon követésre lehetne használni

A **radiokontraszt limfoangiográfia,** egy invazív módszer, amely az ödémás végtagok esetében nagyon nehezen kivitelezhető. A nyirok ereket ábrázolja.

**Fluoreszcens mikrolimfangiográfia** az afferens nyirokerek ábrázolására jól használható, a nyirokcsomókról azonban nem szolgáltat adatokat.

Az **ultrahang vizsgálat** a kötőszövet vastagságának megállapítására alkalmas. Sajnálatos módon ez a módszer nagyon függ a vizsgáló személyétől.

A **nukleáris mágneses rezonancia** (MRI) vizsgálat egy sokat ígérő új módszer. A pontos indikációs területe még nem körvonalazódott.

Az **indirekt radioaktív limfoscintigráfia** (RNL) az ödémás végtagok spontán nyirokelfolyásának meghatározására legjobban használható, nem invazív módszer (6). Ennek a módszernek az ismételhetősége nagy mértékben függ attól, hogy a kontraszt anyagot a bőr alatti kötőszövetbe milyen mélységben adjuk, ezért a beadás mélységét mindig nagyon pontosan kell meghatározni (7). Az indirekt limfoscintigráfia a nyirokrendszer funkcionális értékelésének standard módszere, amely kórismézésre és gyógyszeres kezelés hatékonyságának megállapítására egyaránt alkalmazható. Az indirekt felső végtagi limfoszcintigráfiához (7,8) technécium 99-el jelzett rhenium szulfát kolloidot (Tck17 nemzetközi CIS, az átlagos kolloid részecskék mérete 40 nm) használunk, mivel nyirokerek ábrázolására a kolloid a legalkalmasabb (9). A radioaktivitással jelzett kolloidot (74 MBq 0,2 ml-ben) egyidejűleg mindkét oldalon az első és második kézújj közé adjuk a bőr alá. Negyven perccel az injektálás után a kolloid eloszlását a végtagokon nagylátószögű gamma-kamerával (Sigma 410 Ohio Nuclear) vizsgáljuk. A nyirok utak pirosak. A vizsgálat során megmérjük mindkét végtagban a radioaktivitás csökkenésének görbéjéből a felezési időt ($t_{1/2}$ min) és a jelzett kolloid clearence-et (Cl. ul/min), amely szoros összefüggésben van a nyirokkeringéssel. Megállapítjuk a nyirokáramlás sebességét (LSC), ami az időegység (1 perc) alatt megtett, centiméterben kifejezett távolság. A sebességet a D/t képlet fejezi ki, ahol D a vizsgált távolság cm-ben (20cm) és t az idő, amely szükséges ahhoz, hogy ezt a távolságot megtegye. Az LSC az afferens nyirokutak működését tükrözi.

**BETEGEK ÉS MÓDSZEREK** Tíz emlő eltávolítás után kialakult, egyoldali limfödémában szenvedő beteget vizsgáltunk. A betegek átlag életkora 54 év (SD, 4 év) volt. Mindegyik esetben a René Huguenin Kórházban radikális mastectomia történt, melynek során az emlő mirigyek és az axilláris-pectorális nyirokcsomók is eltávolításra kerültek. Műtét után valamennyi beteg a nyirokcsomó áttétek miatt loco-regionalis sugárkezelésben részesült. A limfödéma kifejlődésének átlag ideje 17 (SD, 7) hónap volt. A betegek 6 hónapon keresztül napi 2 tabletta Detralexet kaptak.

A 6 hónapos megfigyelési idő alatt mindegyik esetben három alkalommal (8 hetenként) történt ellenőrző vizsgálat. Minden vizsgálatkor megmértük mindkét felső végtag körfogatát, a tünetek alakulását az előzőekben ismertetett pontrendszer segítségével értékeltük, és feljegyeztük a mellékhatásokat. A kezelés előtt /0 hónap/ és a kezelés végén /6 hónap/ felső végtagi indirekt limfosctintigráfia történt.

Az eredményeket átlag és SEM értékekben adtuk meg. A statisztikai számításokhoz a Friedman féle non-parametikus tesztet (tünetekre), variáns analízist (végtag térfogatánál) és a Student-féle t-tesztet (limfoscintigráfiás paraméterekre) alkalmaztuk. A statisztikai szignifikancia szintjét $p < 0,05$ szinten állapítottuk meg.

**EREDMÉNYEK** A vizsgálatot mind a 10 betegben teljesen elvégeztük. A beteg jellemzőket az *1. táblázatban* tüntettük fel. A *2. táblázat* a tünetek súlyosságának alakulását mutatja a pontrendszerrel történt értékelés szerint (átlag értékek a 0. hónapban (M0) és a 6. hónapban (M6)). Ebből látható, hogy a bőrkeményedés (2.2 (0.20) az M0 időben és (1.3 (0.15) az M6-ban ($p<0,05$) és a végtag nehézség érzése (2.0 (0.15) M0 időben és (1.4 (0.16) M6 időben ($p<0.05$) szignifikánsan csökkent a kezelés végére. Hasonló módon csökkent a görcsök intenzitása és a végtag mozgás korlátozottsága, a különbség azonban nem volt szignifikáns ($p<0,06$), amelynek oka lehet, hogy a kis esetszámban keresendő.

*2. táblázat* A tünetek súlyosságának alakulása a kezelés során

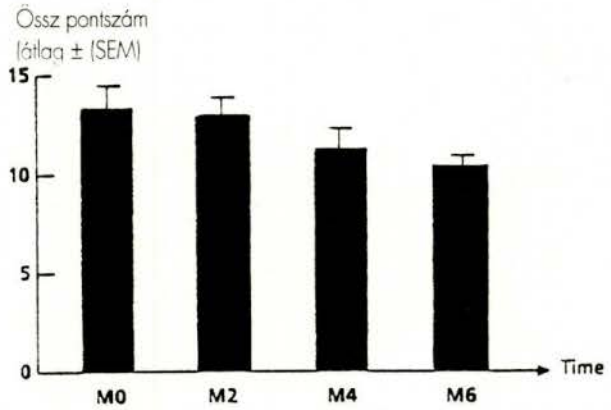
| Tünetek | M0 | M6 | p |
|---|---|---|---|
| Bőrkeményedés | 2.2 (0.20) | 1.3 (0.15) | <0.05 |
| Nehézségérzés | 2.1 (0.15) | 1.4 (0.16) | <0.05 |
| Görcsök | 0.7 (0.21) | 0.2 (0.13) | 0.06 |
| Mozgás korlátozottság | 2.3 (0.15) | 1.8 (0.13) | 0.06 |
| Paraesthesia | 0 | 0 | |

Az adatok átlagok (SEM)

*1. táblázat* Beteg jellemzők

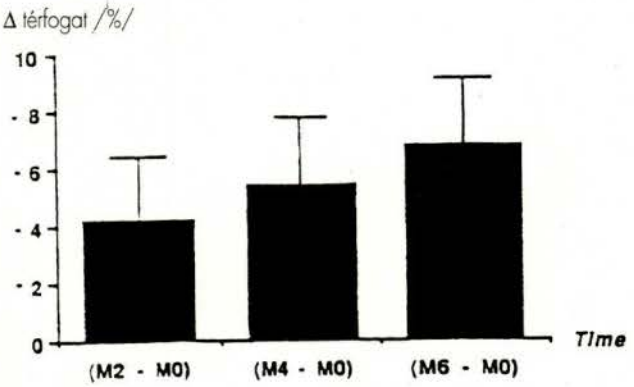
| Beteg | Limfödéma időtartama /hetek/ | Sebészi kezelés | Nyirokcsomó rezekciója | Műtét utáni sugárterápia dózis /Gy/ | Kemoterápia | Hormon kezelés | Lymphödémás kar térfogata (vol) % M0–M6 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 96 | + | Axilláris | 50 | - | + | - 10.8 |
| 2 | 84 | + | Pectorális | 45 | + | - | - 13.2 |
| 3 | 56 | + | Axilláris | 50 | + | + | - 24.1 |
| 4 | 104 | + | Axilláris | 50 | + | + | - 7.2 |
| 5 | 8 | + | Axilláris | 50 | + | - | - 1.9 |
| 6 | 44 | + | Pectorális | 45 | + | - | - 0.1 |
| 7 | 68 | + | Axilláris | 50 | - | + | - 2.2 |
| 8 | 20 | + | Axilláris | 50 | + | + | - 0.6 |
| 9 | 68 | + | Axilláris | 50 | – | – | 5.3 |
| 10 | 24 | + | Axilláris | 50 | + | + | - 1.8 |

A vizsgálat alatt paraesthesiáról egyetlen beteg sem panaszkodott. Az *1. ábra* a betegek általános jóllétét mutatja. Ebből látható, hogy a tünetek súlyosságát jelző össz pontszám szignifikánsan ($p<0,001$) csökkent a kezelés alatt, (M0-tól M6-ig), mely azt mutatja, hogy a betegek általános állapota jelentősen javult a Detralex-szel történő hat hónapos kezelés során.




*1. ábra* A betegek általános állapotának változása (M0 – M6)

A *2. ábra* az ödéma relatív térfogatának változásait mutatja az egymást követő vizsgálatok során. A vizsgálatok alatt kapott értékeket a kezelés előtti megfelelő értékekkel hasonlítottuk össze. A relatív ödéma térfogat folyamatosan csökkent a vizsgálat alatt; a második hónapban -4,20 (2,20) %, a hatodikban pedig -6,80 (2,35) % volt.




*2. ábra* A limfödéma átlag térfogat értékének csökkenése

A *3. táblázatban* a limfoscintigráfiás vizsgálatok eredményeit foglaltuk össze. Valamennyi paraméter mindkét végtagon javult, de a javulás az érintett végtagon kifejezettebb volt. A Detralexet a betegek jól tűrték, a 6 hónapos kezelés alatt mellékhatás nem jelentkezett.

*3. táblázat* A limfoscintigráfiás vizsgálatok eredményei

| Paraméterek | M0 | | M6 | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| $t_{1/2}$ (min) | | | | | |
| Érintett végtag | 147.4 | (14.9) | 144.1 | (14.9) | <0.01 |
| Kontroll végtag | 100.8 | (6.5) | 98.3 | (6.5) | <0.01 |
| CI (µl/min) | | | | | |
| Érintett végtag | 25.9 | (2.5) | 28.3 | (2.8) | <0.05 |
| Kontroll végtag | 38.7 | (2.1) | 40.0 | (2.0) | <0.001 |
| LSC (cm/min) | | | | | |
| Érintett végtag | 7.7 | (0.3) | 8.0 | (0.2) | <0.05 |
| Kontroll végtag | 8.8 | (0.1) | 8.9 | (0.1) | <0.05 |

Átlag és (SEM) értékek

**MEGBESZÉLÉS** Az emlő eltávolítása és műtét utáni sugárkezelést követő felső végtagi limfödéma a kezelés egyik legsúlyosabb szövődménye, amely rendszerint 2-től 250 hónapig tartó lappangási idő után jelenik meg. Oka a nyirokedények közvetlen károsodása és elzáródása, amelyhez hegesedés és a sugárkezelés okozta bőr és bőr alatti zsírszövet fibrózis társul (10). A megmaradt nyirokedények hónapokon keresztül túlterheltek és elégtelenné válnak, aminek következtében magas fehérje tartalmú krónikus ödéma keletkezik (11). Az ödéma krónikus gyulladást idéz elő, amely tovább rontja a nyirok keringést (11).

A hosszantartó nyirok keringési zavar a felső végtagot károsítja; ödéma képződik, fájdalom keletkezik, és a kar mozgatása korlátozottabbá válik. Mindez a mindennapi tevékenységet zavarja. A fent említett tünetek jelentkezésekor nyirok keringést javító, pangást csökkentő kezelést próbálnak meg. A kezelés rendszerint fizioterápiát (kézi masszázs vagy megszakított pneumatikus leszorítások), rugalmas kötések viselését és az úgynevezett „limfoaktív" gyógyszerek alkalmazását foglalja magában. Köztudott, hogy a fizioterápiával a tünetek gyors javulása érhető el (12), fizioterápia azonban nem mindenütt áll rendelkezésre. A rugalmas kötést a betegek egy része nehezen viseli. A flavonoidok, melyeknek a farmakológiai alkalmazása széles körű, hatékonyan csökkentik a duzzadást valamennyi magas protein tartalmú ödéma esetében (11). Mikrovaskuláris zavarok esetében hatásukra a macrophagok a magas fehérje tartalmú szövetekben fokozzák a fehérjék feloldását. Ez történik diosmin adásakor is. A diosmin a Detralex fő alkotóeleme.

A micronizált diosmin, amely csak a Detralexben van, biztosítja a gyógyszer optimális felszívódását a gyomor-bél rendszerből (13). Egyidejűleg a Detralex gátolja azokat a biokémiai mediátorokat, amelyek a gyulladás előidézésében szerepet játszanak (14), csökkenti az abnormálisan fokozott kapilláris permeabilitást (15) és növeli a gyűjtő nyirokerek pumpáló-működését (16). Ez utóbbi hatás egyenes arányban van a beadott gyógyszer mennyiségével. A jelen vizsgálatban a Detralex, amelyben mikronizált diosmin és hesperidin van hatékonyan csökkentetette a limfödémás végtagok térfogatát, amellyel párhuzamos javultak a funkcionális limfosctintigráfiás paraméterek. A szer javította a bőr puhaságát, csökkentette a nehézségérzést, a görcsök súlyosságát és a végtag mozgás korlátozottságát. Mindez a betegek életminőségének, általános jólétének javulásában nyilvánult meg.

Ezek az előzetes vizsgálatok azt mutatják, hogy az emlőrák kezelése után kialakult limfödéma eseteiben a 6 hónapos Detralex kezelés biztonságos és hatékony alternatívája a fizioterápiás és rugalmas kötéssel történő kezelésnek.

***KÖVETKEZTETÉSEK*** A limfödéma általánosan elfogadott vizsgáló módszerei közül, ma is az indirekt limfoscintigráfia tekinthető „arany standardnak". Az emlőrák új konzervatív kezelésének ellenére a felső végtagi limfödéma még mindig szignifikáns százalékban fordul elő. A fizioterápia és a rugalmas kötés, jóllehet biztonságosak és hatékonyak, hosszú távon nehezen alkalmazható. A flavonoidoknak helyük van a limfödéma kezelésében, különös tekintettel a Detralexre, amelyet mikrocirkulációs zavarok esetén széles körben alkalmaznak. Jelen vizsgálat egyértelműen igazolta, hogy a Detralex a felső végtag limfödémájának gyógyításában is hatékony. Ezek az előzetes megfigyelések, amelyeket 10 beteg vizsgálata során tettünk, megerősítést igényelnek. Javasolt nagy esetszámú, kettős vak vizsgálat végzése.

**IRODALOM**

1. Casley-Smith JR, Casley-Smith JR. High-protein oedemas and the benzo-pyrones, Sydney and Baltimore: Lippincott 1986.

2. Cluzan RV, Ecallard P, Ghabboun S. L'aide au diagnostic dans le lymphoedème par les methodes d'explorations. L'indispensable, l'utile, le superflu. Artères et Veines 1993;12:16.

3. Cluzan RV, Alliot AF. Considérations sur les différents types de lymphoedèmes: du diagnostic à la thérapie. Artères et Veines 1993;12:5.

4. Partsch H, Wenzel-Hora BI. Urbanek A. Differential diagnosis of lymphedema after indirect lymphography with lotasul. Lymphology 1983;16:12.

5. Bollinger A, Jäger K, Sgier F, Seglias J. Fluorescence microlymphography. Circulation 1983;64:1195.

6. Jackson FI, Lentle BC. The scintilymphangiographic 'flare' sign of lymphangitic obstruction. Clin Nucl Med 1977;2:211.

7. Pecking A., Cluzan R, Desprez-Curely JP, Guerin P. Indirect lmyphoscintigraphy in patients with limphoedema. Phlebology 1986;1:211.

8. Pecking A. Comment explorer les lymphoedèmes des membres? Interèt de la lymphoscintigraphic agents. Semin Nucl Med 1983;XIII:9.

10. Brismar B, Ljungdahl I. Postoperative lymphoedema after treatment of breast cancer. Acta Chir Scand 1983;149:687.

11. Casley-Smith JR, Casley-Smith JR. The pathophysiology of lymphodema and the action of benzo-pyrones in reducing it. Lymphology 1988;21:190.

12. Clodius L, Foldi M. Therapy for lymphedema today. Inter Angio 1984:3:207.

13. Betrand M, Genissel P, Francois-bouchard M, Roussie M. Bertrand M. Aborption de la diosmine chez le lapin: interèt de la micronisatiion. Artères et Veines 1992;11:163.

14. Damon M, Falndre O, Michel F, Crastes DE, Paulet R. Effect of chronic treatment with a purifed flavonoid fraction on inflammatory granulom in the rat. Arzeneim Forsch/Drug Res 1987;37:1149.

15. Stucker O, Bonhomme E, Lenaers A, Teisseire B. Daflon 500 mg depresses bradykinin-Ischemia-induced microvascular leakage of FITC-Dextran in rat cremaster muscle. Inter Angio 1989;8:(suppl. 4):39.

16. Cotonat A, Cotonat J. Lymphagogue and pulsatile activities of Daflon 500 mg on canine thoracic lym duct. Inter Angio 1989;8:(suppl. 4):15.

---

**PÁLYÁZATI FELHÍVÁS**

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága pályázatot hirdet 35 évnél fiatalabb orvosok részére:

„MIÉRT FONTOS AZ ALAPKUTATÁS ÉS A KLINIKUM ÖSSZEKAPCSOLÁSA A NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIÁBAN?"

A pályázónak saját kutatási eredményeket is kell ismertetnie.

Díjak: 1./ 50.000 Ft, 2./ 25.000 Ft 3./ 10.000 Ft

A pályázatot a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága elnökének kell benyújtani legkésőbb 1996. december 31-ig.
A pályázatokat a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága vezetőségének tagjai bírálják el.

*Prof. Dr. Bősze Péter*
Magyar Nőgyógyászati Onkológusok Társaságának elnöke
1301 Budapest, Postafiók 46. Tel/fax: 275-2172