

# Diagnostic and therapeutical aspects of lymphedema

Citation for published version (APA):

Damstra, R. J. (2009). *Diagnostic and therapeutical aspects of lymphedema*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Stichting Lymfologie Centrum Nederland (SLCN). <https://doi.org/10.26481/dis.20090626rd>

## Document status and date:

Published: 01/01/2009

## DOI:

[10.26481/dis.20090626rd](https://doi.org/10.26481/dis.20090626rd)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER

# 12

## **Summary, Discussion and Recommendations for Further Research**

## SUMMARY

The general introduction in **Chapter 1** provides an overview of lymphology in general, focusing on lymphedema in particular as a relatively common yet underappreciated disease. Formerly, lymphedema was considered to be a “static disease with non-pitting” edema, in which the presence of pitting or non-pitting distinguished edema and lymphedema. More appropriately, however, lymphedema should be considered more as a continuum in time and severity based on various dynamic, genetic, and etiological aspects, which all impact the therapy program. From an etiological point of view, primary, congenital, heritable, connatal (present at birth) and secondary lymphedema can all be defined. With the introduction genetic research, more forms of primary lymphedema can be differentiated, leading to greater insight into basic, embryological development. From the pathophysiological perspective of the type of lymphatic impairment, lymphedema can be divided into dynamic or static lymphatic insufficiency.

An extensive overview of diagnostic and measuring modalities is presented. Many methods are described for the characterization of lymphedema. Relative measurements such as percentages of the normal arm and absolute definitions such as a 2 cm circumference difference or a 100 to 200 ml volume difference are used. Absolute values seem less reliable because they do not take into account total limb volume and are therefore less suitable for defining a true cut-off point, above which a volume change is considered to be a significant indicator of lymphedema. No consensus exists with respect to a commonly accepted and standardized method for measuring arm (and leg) volume in patients with lymphedema, although a 10% volume change in the non-affected limb above preoperative values is considered to be pathological.

The therapeutic options for lymphedema are multiple and must be adjusted for each patient considering age, physical ability, personal demands from the patient and his or her experience of quality of life, co-morbidities, and life expectancy. Most conservative treatment options are experience-based. The overwhelming majority of patients can be effectively treated by non-operative means such as complex decongestive therapy (CDT) including manual lymphatic drainage, compression therapy, physical exercise, skincare and

self-management. Compression therapy forms the cornerstone of the treatment program and can be performed in many ways: during the initial treatment phase bandaging with short stretch (multi- or monolayer) bandages, with pneumatic pressotherapy, and with various types of garments and hosiery in the maintenance phase.

Manual lymph drainage is a generally accepted method to stimulate lymphatic transport by various grips and movements of the hands on the skin of the patient.

In end stage lymphedema with many irreversible changes in the limb or midline region, reduction surgery can be performed. Many types of surgery in extreme forms of lymphedema have unfortunately been mutilating and cosmetically and functionally ineffective, but new methods are being developed (this thesis). These treatments should be performed in a multidisciplinary setting, preferably in a specialized lymphedema clinic, with life-long follow-up treatment with garments and specialized protocols. Education of patients with chronic diseases to help in coping with the disorder and performing some self-treatment is essential to allow patients to be independent individuals, not enslaved to a professional healthcare worker, and to be in charge with their own disabilities.

In **Chapter 2**, the results from a validation study are presented for a new, self-designed and self-produced measuring method, which has been termed “inverse water volumetry” (IWV). In this validation study, 25 consecutive patients with one-sided breast cancer-related lymphedema (BCRL) were included. Two observers (A and B) measured the volume independently at three consecutive times: A1-A2-B. Inter- and intra-observer agreement and the agreement between both methods on the various occasions were quantified using intra-class correlation coefficients (ICC). The ICCs were, respectively, 0.91 (A1-A2), 0.89 (A1-B) and 0.89 (A2-B).

IWV is the first validated method suitable for reliable measurement of the volume of the arm (including the hand) and is very efficient for use in general by healthcare workers for early diagnosis of lymphedema and for effect measurement during treatment and follow-up.

In **Chapter 3**, the results of 288 consecutive patients presenting with primary lymphedema are presented. In studying one of the genes most frequently involved in inherited lymphedema, *FOXC2*, which encodes a forkhead transcription factor, we discovered six

novel missense mutations. Using a luciferase assay to measure transcriptional activity, we sought to determine whether these new mutations were pathogenic. To our surprise, we found that some actually caused a gain of function, leading to increased transcriptional activity as measured by our assay. Our results contradict earlier assertions to the effect that FOXC2 mutations cause a clinical phenotype by haplo-insufficiency. Apparently, FOXC2 transcriptional activity is an important determinant in lymphangiogenesis, with an increase being just as deleterious as a decrease. This insight will eventually help us to understand how FOXC2 contributes to lymphatic vessel patterning.

Infections of the skin are often seen in daily practice by a dermatologist. Among these, erysipelas is a common skin infection usually caused by  $\beta$ -hemolytic group A streptococci. After developing erysipelas in an extremity, a significant percentage of patients develop persistent swelling or suffer from recurrent erysipelas, with up to 46% recurrence during the first 2 years. From a clinical point of view, a dermatologist often uses compression treatment for 3 months after a period of erysipelas, but it is unclear what the scientific background and motivation of this treatment are other than just removing edema. We hypothesize that in cases of erysipelas without a clear precipitating agent, subclinical pre-existing congenital or acquired disturbances in the function of the lymphatic system are present.

In **Chapter 4**, we examined 40 patients hospitalized with one-sided erysipelas who were hospitalized and enrolled in the study. However, retrospectively, a maximum history of 0-2 episodes of unilateral erysipelas in one leg was not rejected when any previous swelling was absent. Exclusion criteria were patients with known risk factors for erysipelas such as clinically evident lymphedema, chronic venous insufficiency, pressure ulcers, diabetes mellitus, obesity (BMI>30) or other skin diseases affecting the legs. Reflux in the venous system was excluded by duplex ultrasonography in all patients. During four months after release from the hospital, the patients wore elastic stockings. Elective quantitative and qualitative lymphoscintigraphy was then performed on both legs according to a standardized protocol. Routine qualitative assessment was performed regarding generally accepted parameters, but interpretation of qualitative lymphoscintigraphy is highly subjective and difficult to quantify. In the quantitative lymphoscintigraphy analysis, groin uptake of less than 15% was pathological; uptake between 15-20% was defined as

borderline, and uptake of more than 20% was considered normal. The mean percentage of uptake in the groin nodes in the affected limbs was 9.6 % ( $\pm$  8.5) versus 12.1% ( $\pm$  8.9) in the non-affected limbs, which indicated clear bilateral lymphatic impairment. The mean paired difference in uptake between the non-affected versus affected side was 2.5% (95% confidence interval 1.1% to 3.9%).

This study showed a statistically significant correlation between erysipelas and pre-existing bilateral lymphatic impairment. Consequently, treatment of erysipelas should address not only the infection itself but also the underlying lymphatic impairment. We recommend that any therapeutic regimen should include compression therapy and that patients be fitted with compression hosiery after completion of initial therapy, as is done in lymphedema treatment.

In **Chapter 5**, three cases are presented with secondary lymphedema due to diffuse cutaneous infiltration of lymphatics in ovarian carcinoma, squamous cell carcinoma and breast cancer. An intensive review of the literature showed many, often confusing, terms for this disease, and this type of lymphedema is often erroneously called “malignant lymphedema,” given that the lymphedema itself is not malignant but is caused by malignant cell infiltration. When the diagnosis of lymphedema is made in patients previously treated for malignancy, the physician must consider whether a recurrence of the cancer is causing the lymphedema, or whether the lymphedema is a complication of the initial cancer treatment. In 25% of the patients previously treated for breast cancer, lymphedema is the first sign of local tumor recurrence.

Minor dermatological features can give clues for the diagnosis of early stage lymphangitis carcinomatosa. Early recognition of the origin of lymphedema can sometimes influence patient therapy and prognosis. Close dermatological examination in patients with lymphedema and a history of cancer is strongly advised.

In the second part of the thesis, several chapters on therapeutic approaches of lymphedema are presented, consisting of both non-operative and operative methods. Initially, the majority of patients can effectively be treated by non-operative means such as complex decongestive therapy (CDT). In the long-term maintenance phase, therapeutic elastic stockings are mandatory. The goals of all non-operative treatment modalities are to reduce

capillary filtration and improve lymph drainage of interstitial fluid and macromolecules, thereby reducing swelling, inflammation, and recurrence of erysipelas and improving quality of life.

Compression therapy is a powerful treatment modality in both phlebology and lymphology. Obviously, in order to compare results, it is clearly necessary to use standardized bandaging methods and measuring equipment. Recently, in 2006, the International Compression Club (ICC) published recommendations for the performance of measurements of interface pressure and stiffness for standardized measurement of pressure between the skin and medical compression devices. Regarding the effect of compression and the relationship between various bandaging methods and the effect on stiffness, volume and pressure, many phlebology studies are available. In comparative lymphology, however, studies in leg or arm lymphedema have not been before performed. Nevertheless, some studies have focused on combination therapies such as MLD and compression therapy or the addition of exercise. Additionally, two studies were designed and conducted in the Lymphedema Clinic in Nij Smellinghe Hospital Drachten. In both studies, we used classic – and inverse water displacement. Pressure measurements were performed using an air-filled pressure transducer (Kikuhime®, TT Medi Trade, Soledet 15, DK 4180 Soro) with a large probe (Ø 5 centimeter), according the recommendations of the ICC.

**Chapter 6** presents the relationship between interface pressure and volume in patients with stage II leg lymphedema and a control group. Twenty patients (15 female and 5 males, age 20-78 years, mean age: 51.1 years) were included. The control group consisted of nine volunteers. The pressure was measured at the B1 region in supine and standing positions after application of the bandage, after 30 minutes, with 2 hours of moving, and after 24 hours. In lymphedema patients, the median value was 64 mmHg immediately after bandage application. After 30 minutes, these values were reduced by about one-third, and after 2 hours, the median pressure was 32 mmHg (20-64 mmHg). The initial bandage pressure in the healthy control group was similar to that of the lymphedema patients. The pressure drop in the first two hours was less pronounced compared to the lymphedema group but was still significant. In both the control group and the lymphedema patients, the sub-bandage pressure was higher, and the pressure loss was less pronounced when standing compared to the supine position. The mean volume reduction after two hours

was about 60 ml in the healthy controls and in the lymphedema group. After 24 hours, the volume reduction only progressed in the lymphedema group, with mean value of 5.6% (-290 ml). The interface pressure loss was associated with a considerable reduction in leg volume, taking place instantly in both groups and persisting in the lymphedema group after 24 hours. This can be explained by a reduction in the fluid content of the compressed parts of the lower extremities and fatigue of the material alone. Redistribution to the upper part of the leg is plausible, although abnormal congestion of fluid around the knee was not observed.

**Chapter 7** presents an experimental, randomized controlled and comparative study of two groups with initially high and low interface pressure among one-sided BCRL patients ("arm study"). In arm lymphedema, the optimal compression pressure to obtain the highest volume reduction per unit time ("optimal effect") is unknown. There were 36 patients randomized into two groups: a low-pressure (LPB, 20-30 mmHg) group and a high-pressure (HPB, 44-58 mmHg) group. Bandaging consisted of multiple short stretch bandages, with measurement of the interface pressure and volume at 0, 2 and 24 hours. No other therapeutic modalities were used. The median arm volume reduction after 2 hours in the LPB group was higher than in the HPD group: 217 ml ( $p < .01$ ) and 56.5 ml, respectively. After 24 hours, edema decreased by a median percentage of 9.2% in the LPB group and 4.8% in the HPB group (n.s.). The sub-bandage pressure drop in the first 2 hours was between 41 and 48 % in both treatment groups at both measuring sites. After 24 hours, the pressure drop was between 55% and 63%. No proximal swelling above the bandage was observed. According to the visual analog score (VAS), the group with high pressure had more complaints of pain and discomfort, especially in the beginning. The low-pressure bandage was better tolerated throughout the whole study.

Some theoretical explanations are discussed regarding veno- and lympho-dynamics. These remarkable results for the first study on sub-bandage pressure in BCRL lay the groundwork for further research and perhaps give an indirect explanation of why treatment of arm lymphedema differs from that of leg lymphedema.

Besides non-operative treatment of lymphedema, operative modalities are available. Operative treatment is only indicated in a few cases as a last resort treatment and is



divided into reconstructive and reductive treatment. Many reconstructive techniques have been described, such as lymphovenous anastomosis (LVA), lympho-venous-lymphatic (LVL) transplant (especially in the presence of venous hypertension), forms of lymph vessel transplantation and recently lymph node transplantation. LVA has been the most frequently used type of operation.

In **Chapter 8**, we evaluate the effectiveness of LVA in the treatment of one-sided breast cancer-related lymphedema in a limited prospective study of ten patients with BCRL that was non-responsive to conservative treatment and we reviewed the literature. The patients were hospitalized in the lymphedema clinic to undergo LVA according to our protocol. All patients underwent objective measurements with validated methods for quality of life (SF-36 questionnaire), IWV, and qualitative and quantitative lymphoscintigraphy both pre- and postoperatively, with a follow-up of one year. For volumetric evaluation after one year, a small initial reduction (16%) diminished to almost zero (2%). Scintigraphic evaluation showed no significant difference between before and one year after the operation.

According to our results, no effect could be measured, despite the limited number of patients. The effects of LVA in the literature are unproven; there is a lack of standardization of the patient population, and the measurement methods are not validated. Therefore, we conclude that LVA is not effective for the treatment of unilateral BCRL. Although the LVA has been performed and studied for more than three decades, it still has not had a breakthrough and will likely never become a treatment of choice in daily practice.

Håkan Brorson has extensively published studies of reductive treatment for lymphedema. Until now, no other study group has reproduced his data. In **Chapter 9**, we used a prospective, consecutive cohort study to study the one-year follow up of 37 BCRL patients treated with circumferential suction assisted lipectomy (CSAL), according the specifications of Brorson, in a multidisciplinary setting with 2-4 days of CDT prior to the operation. All patients included had lymphedema that was not responsive to conservative treatment and non-pitting edema with a volume difference of at least 600 ml (or > 16% difference according to the normal arm). Limb compression with short stretch bandages was resumed postoperatively, followed by flat knitted compression garments.

The results showed that the treatment was equally effective as seen in the previous study of Brorson. A total volume reduction of 100% was achieved at 1 month, with a further

mean reduction reaching 118% (difference range to control arm: - 74 to - 234 ml). Adding CDT to the program pre-operatively for 2-4 days gave an extra mean preoperative volume reduction of 142 ml (range, 81 to 888 ml) or 8.1% (range, 4.6 to 35%,  $p < 0.0001$ ). No surgical complications were recorded. This new CSAL method is an excellent technique for therapy-resistant BCRL to obtain 100% volume reduction compared to the contra-lateral side and is superior to any other technique. Although these patients had non-pitting edema, pre-operative conservative treatment can optimize the condition of the arm. Therefore, this procedure should be performed in a multidisciplinary lymphedema clinic.

Lymphedema is a complicated symptom due to lymphatic impairment, and it has a wide spectrum of etiological factors and is sometimes even a clue to a fatal disease. Knowledge, experience and an adequate work-up of patients with swelling are necessary to provide adequate patient care. Because swelling itself is a non-specific symptom, many medical specialists meet with these patients. The Dutch Institute for Healthcare Improvement (CBO) organized a task force on lymphedema to evaluate the current literature and to propose evidence- and expert-based recommendations suitable for national implementation as guidelines for the treatment of lymphedema. These guidelines were published in 2003. In **Chapter 10**, these recommendations in the field of diagnostics, early recognition, multidisciplinary treatment and follow-up of lymphedema for physicians, paramedics, nurses, healthcare workers and patients regarding the management of lymphedema are presented. To motivate the usage of this document in daily practice, an algorithm for the diagnostic and therapeutic work-up of patients suspected to have lymphedema and a program for early diagnosis of lymphedema in patients at risk (e.g. after (breast) cancer treatment) are provided.

General recommendations for lymphedema do not address a child with unknown swelling or lymphedema. The management of lymphedema in children differs considerably from that in adults in terms of origin, co-morbidities and therapeutic approach. Based on the literature and expert opinions, **Chapter 11** presents practical issues related to clinically relevant information for the diagnosis, etiology, work-up and treatment of lymphedema in children. In contrast to adults, who usually experience secondary lymphedema due to acquired lymphatic failure, most cases in children have a primary origin. The diagnostic

and therapeutic work-up in children is distinguished from that in adults in terms of inheritance, genetic counseling, meeting technical and practical boundaries of treatment, the need to involve parents in the therapeutic process and specific psycho-social aspects in children and adolescents with lymphedema. At the end of this publication, a flowchart for workup is described. Because lymphedema in children is rare, it requires a specialized, multidisciplinary approach by experienced healthcare workers.

## **DISCUSSION**

The field of clinical lymphedema has been underappreciated for a long time. In patients with secondary lymphedema due to cancer treatment, the focus has mainly been on the cancer treatment itself, while lymphedema was considered to be the “price of survival”. For example, every year more than 12,000 new breast cancer patients are diagnosed, of whom 10-30 % will develop lymphedema in the years ahead. Every year, about 9,500 prostate and penis cancer cases are diagnosed, of whom 30-50% will develop lymphedema after lymph node extirpation and/or radiotherapy (Nederlandse Kanker Registratie, NKR 2006). There are also many patients with primary lymphedema who remain undiagnosed for a long time. Clearly, it is peculiar that a disease affecting more than 350,000 patients just in the Netherlands has had such little interest for such a long time. The Dutch Institute for Healthcare Improvement (CBO) provided lymphedema guidelines regarded as a starting point to better address lymphedema and to relieve the enormous loss of quality of life and morbidity for so many people. When professionals are more familiar with lymphedema, advocate for more awareness, and start adequate therapy earlier, lymphedema and its complications are better controlled, and cases of irreversible lymphedema are reduced.

For dermatologists, it is obvious that patients suffering from erysipelas should be treated with antibiotics and compression therapy for a few days. When the initial swelling is diminished, adequate round knitted custom-made garments are provided. Other medical specialists have often discussed this treatment because swelling was thought to disappear on its own, and no scientific basis was provided for the approach. Our study unambiguously supported the idea that most patients with unexpected erysipelas are actually suffering from compensated primary lymphedema. I consider this to be the scientific basis for

lymphologic treatment with compression therapy in post-erysipelas patients.

There are a high number of recurrences of erysipelas, up to 46% in the first two years, when patients are not treated with compression. Therefore, the use of garments for two years without recurrence is mandatory. An adequate compression protocol probably makes maintenance treatment with antibiotics unnecessary in many patients with recurrent erysipelas.

The genetic etiology of lymphedema disorders is a highly interesting and new field of research. There are currently three genes, VEGF-C, FOXC2, and SOX-16 that have been identified to cause lymphedema, but more are still to come. This gives treating doctors a greater opportunity to understand lymphangiogenesis and the basic pathophysiology of lymphatic impairment. By better understanding the genetics, we will perhaps be able to influence or improve the process of lymphangiogenesis in patients with lymphatic impairment in the future. Perhaps we will discover special markers suitable to predict whether a patient will develop lymphatic impairment or to forecast the severity of the disease. Within the identified genes themselves, more loci involved in lymphedema are still to be discovered and will perhaps explain the variability of phenotypes in some types of lymphedema. In the search for new mutations, the six novel missense mutations in FOXC2 presented in Chapter 3 showed a gain of function with increased transcriptional activity. Our results contradict earlier assertions to the effect that FOXC2 mutations cause a clinical phenotype due to haplo-insufficiency. Apparently, FOXC2 transcriptional activity is an important determinant in lymphangiogenesis, with an increase being just as deleterious as a decrease. FOXC2 also plays a role in the development of varicose veins. FOXC2-deficient patients have obligatory superficial and deep venous incompetence; however, the relationship between the development of the lymphatic and venous systems is still not clear.

Although many different treatments have been used for lymphedema, they often have no basis in scientific studies. In this thesis we focused on compression therapy for arm and leg lymphedema in order to understand more about the relationship between volume change and pressure change. We realize that further studies are essential before final conclusions can be drawn. Nevertheless, more attempts at practicing evidence-based medicine should

be made for other frequently used lymphedema treatments, such as MLD, lymph taping, pressotherapy, garments and exercises, in order to develop lymphology and include the results in intended guidelines.

In the surgical field, we performed a study on a reconstructive treatment and reductive methods. In addition to the lack of effectiveness of lymphatic-venous anastomosis (LVA) in our hands, the literature was unconvincing. From a theoretical pathophysiological perspective, it is hard to imagine how a low pressure system such as lymphatics (5-15 mmHg) could continue to drain to a venous system with higher pressures, especially when LVA is performed more distally on the limb. From a thrombo-embolic point of view, clotting is suspected at the anastomosis. Venous reconstructive surgery mostly lacks long-lasting results due to thrombosis, and in arterial reconstruction, life-long anti-clotting therapy is obligatory to guarantee perfusion of the anastomosis. It is peculiar that in the LVA literature, anti-coagulants are not even mentioned.

This method is even more controversial as a “preventive procedure” for all patients after axillary dissection. Boccardo et al.<sup>1</sup> studied 18 patients who received an LVA directly after axillary dissection for breast cancer and concluded that “LVA proved to be a safe procedure in order to prevent arm lymphedema”. The follow-up was just 6-12 months without randomization, and there was no control group. Because the incidence of lymphedema after breast cancer treatment with axillary dissection is maximally 30% after 10 years, 70% of patients will be needlessly treated by this approach for a disease that they will never develop. This type of primary prevention with reconstructive surgery is undesirable from an ethical and cost-effective point of view.

Therefore, in terms of primary prevention, we must focus on developing protocols for risk-management, early detection of swelling, and programs for awareness and self-management. Prospective guidelines will hopefully address more of these preventive issues.

Early stages of lymphedema (stage 1 and 2), with a pitting component can be effectively treated by non-operative means. In general, operative treatment should be reserved for end stage non-pitting lymphedema (stage 3 and 4) with objective functional limitations for patients in whom optimal conservative treatment is not beneficial. Obviously, more aggressive treatments are still necessary at this time. Reductive surgery in general and

circumferential suction assisted lipectomy (CSAL) in particular are safe and very effective treatments in lymphedema, guaranteeing 100% excess of volume reduction when performed according a strict protocol with long-lasting follow-up. CSAL is also effective in leg lymphedema. In scrotal lymphedema, reductive surgery can be performed by total excision of the tissue with re-implantation of the testis and the creation of a new scrotal pouch. All of these highly specialized procedures should be performed in a multidisciplinary lymphedema center and fully embedded in a non-operative treatment protocol.

In order to concentrate multidisciplinary experience, knowledge in (non)-operative treatment of lymphedema, education and research, it is necessary for center of excellence to cooperate intensively with others active in the field to form a network of professional healthcare providers. In 2006, the foundation of the Dutch Lymphedema Network (NLNet) provided an explicit oral, visual and internet platform for both patients and professionals. The activities of the NLNet have already shown great advances in improving acquaintance with this neglected, disabling disease with great morbidity. Because lymphedema is a common disease, programs for case management of lymphedema should be available in every hospital.

In the future, early diagnostics, self-management programs and the quality and quantity of effective treatments for lymphedema will hopefully be enhanced and fully be funded as for all general accepted diseases. Awareness, primary and secondary prevention of lymphedema, and early treatment will prevent more irreversible stages of lymphedema. Thus, it will be possible to prevent severe loss of quality of life and morbidity for the patient and to cut down on high costs for insurance companies for more expensive treatment modalities of late stage disease. Society will benefit from the higher social and economical productivity of a patient who is treated at an earlier stage for his or her lymphedema.

Perhaps one question will remain: why should dermatologists focus on lymphedema?

Lymphedema has several interfaces with dermatology. Many dermatological features are seen in lymphedema: 80% of the lymphatic system is situated in the subcutis – dermal layer, and dermatologists are familiar with one of the cornerstones in lymphedema treatment, namely, compression therapy. Therefore, a dermatologist is perhaps the most likely to be active in the very interesting field of lymphology and to help patients with lymphologic problems. Knowledge and skills in diagnosis and treatment of lymphologic diseases are mandatory in the educational program (HOR) for trainees in dermatology defined by the

Concilium Dermatologicum et Venerologicum.

## **RECOMMENDATIONS FOR FURTHER RESEARCH**

Over the last decade, research in the field of lymphedema has expanded, as evidenced by the increasing number of articles in the field and the introduction of new peer reviewed journals such as the Journal “Lymphatic Research and Biology” and the “Journal of Lymphoedema”.

Further basic research is necessary for a better understanding of the genetics, (patho) physiological mechanisms and concomitant factors involved in the development and progression of lymphedema. Gradually, the number of patients with primary lymphedema (of unknown origin) will decline, and new diagnostics will arise based on the discovery of more new genes responsible for lymphedema and perhaps some concomitant phenomena. This will likely lead to forms of gene therapy in the future that will influence lymphangiogenesis. Currently, lymphangiogenesis is a popular subject in oncology research concerning tumor biology and the prediction or inhibition of metastasis.

Immunology is a very important part of medicine and is extensively studied. It is surprising, then, that one of the major anatomical and functional systems involved in this field, the lymphatic system, is seldom studied. In the years to come, the lymphatic system will undoubtedly be of more interest in order to understand and perhaps influence the issue of immunological resistance and reactions. Especially in dermatology, this “lymphatic component” can easily be studied and is perhaps of great importance in understanding immune mediated diseases such as eczema, psoriasis and even skin cancer.

Many current treatments for lymphedema are empirical, based on anecdotal reports or open clinical trials without adequate control groups. Well-designed, controlled and comparative studies are needed to demonstrate the effectiveness of many therapeutic options. For example, although MLD has been performed for many decades by ten thousands of therapists just in Europe, no indisputable data are available about its mechanism of action or the (additional) effect of MLD with or without compression, and there is no consensus about the method of performing of MLD. New methods for the treatment of lymphedema such as lymph taping, endermology, new bandaging materials, heating by radiofrequency,

soft laser therapy, self-management programs and new surgical procedures are primarily being published as case reports and need scientific validation provided by evidence-based research. The results of circumferential suction assisted lipectomy are excellent, and the surgical procedure is most effective when embedded in a multidisciplinary treatment program. In the future, perhaps new techniques will be developed to remove adipose tissue by either refining the surgical procedure with new suction techniques or by new methods that disintegrate and remove the supra-facial matrix and adipose.

Hopefully, the number of cases of secondary lymphedema will decline, and more primary and secondary prevention methods will be used on patients at risk or patients with only minimal signs of lymphatic impairment. Methods must be developed to predict which patients will develop lymphedema and which will not, in addition to identifying who is at risk for developing lymphedema. New methods to evaluate and calculate residual lymphatic capacity after cancer treatment can be helpful. Focusing on early diagnosis, awareness of the patient and self-management programs can enhance the prevention of late stages of lymphedema. In the end, all cases of lymphedema begin at some point, with only minor symptoms and/or volume differences.

In order to achieve these improvements in lymphologic research and care, for the sake of our patients, close multidisciplinary cooperation between many disciplines of medicine is essential. This will certainly be the challenge in the near future.

## **REFERENCES**

- 1 Boccardo F, Casabona F, De Cian F, Friedman D, Villa G, Bogliolo S, Ferrero S, Murelli F, Campisi C. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(3):703-8





CHAPTER

# 13

## **Samenvatting, Discussie en Aanbevelingen voor toekomstig research**

## SAMENVATTING

Lymfologische aandoeningen in het algemeen en lymfoedeem in het bijzonder zijn lange tijd sterk onderbelicht geweest. Bij patiënten met secundair lymfoedeem als gevolg van de behandeling van kanker, was de aandacht primair gericht op de kanker en werd lymfoedeem vooral beschouwd als de “prijs van overleven”. Jaarlijks worden in Nederland 12.000 nieuwe patiënten met borstkanker gediagnosticeerd. Bij 10-30% van deze patiënten zal zich in de komende jaren lymfoedeem ontwikkelen, ondanks nieuwe behandelingstechnieken zoals de schildwachtklie operatie. Elk jaar wordt bij 9500 patiënten prostaat en penis kanker vastgesteld, bij 30-50% van de patiënten die met een lymfklierverwijdering en/of radiotherapie te maken krijgen, zal zich lymfoedeem ontwikkelen (*Nederlandse Kanker Registratie, NKR 2006*). Exacte cijfers voor gynaecologische kanker, met name vulva en cervix carcinoom, ontbreken maar ook hier lopen 30-50% van de patiënten risico op het ontwikkelen van lymfoedeem. Daarnaast zijn er vele patiënten met primair lymfoedeem die lange tijd niet gediagnosticeerd zijn. Het is opmerkelijk dat een aandoening die meer dan 350.000 Nederlanders treft en vele anderen bedreigt, lange tijd zo weinig aandacht heeft gekregen. Met dit proefschrift wordt beoogd de diagnose en de behandeling van lymfoedeem de plaats te geven die deze aandoening verdient.

In **Hoofdstuk 1** wordt een state of art overzicht gegeven van de lymfologie in het algemeen en van lymfoedeem in het bijzonder. Tot voor kort werd lymfoedeem beschouwd als een “statische ziekte” met een kenmerkend niet pitting oedeem, waarbij het onderscheid tussen pitting en non-pitting oedeem ten onrechte het verschil vormde tussen oedeem of lymfoedeem. Echter, lymfoedeem dient als een continuüm te worden beschouwd in tijd en uitgebreidheid, met diverse dynamische, genetische en etiologische aspecten die van invloed zijn op de therapie. Op basis van etiologie wordt lymfoedeem onderscheiden in primair, erfelijk, connataal (aanwezig vanaf de geboorte) en secundair lymfoedeem. Met de opkomst van genetisch onderzoek worden meer vormen van primair lymfoedeem teruggevoerd naar een genetisch defect in de embryologische fase. Vanuit een patho-fysiologisch oogpunt wordt lymfoedeem onderverdeeld naar de aard van de lymfafvloedstoornis: dynamisch dan wel statische lymfatische insufficiëntie.

Voor de behandeling van lymfoedeem bestaan vele therapeutische mogelijkheden die individueel op de patiënt worden afgestemd, afhankelijk van leeftijd, fysieke conditie,

hulpvraag, eventuele comorbiditeit en levensverwachting. De meeste conservatieve therapieën zijn experienced based. De grootste groep patiënten kan effectief conservatief worden behandeld met “complexe ontstuwings therapie” (complex decongestive therapy, CDT) bestaande uit compressietherapie, manuele lymfdrainage, fysieke oefeningen, huidverzorging en zelfmanagement. Zie de hoofdstukken 6 en 7. In de irreversibele stadia van lymfoedeem van een extremiteit of het midline gebied (genitaliën en hoofd-hals regio) valt reductie chirurgie te overwegen. Aangezien in het verleden vormen van reductie chirurgie zijn toegepast die uiterst mutilerend waren en een zeer slecht cosmetisch en functioneel effect gaven, zijn nieuwe methodes ontwikkeld. Zie hoofdstuk 8 en 9.

In **Hoofdstuk 2** worden resultaten gepresenteerd van een validatie studie van een nieuw, zelf ontwikkeld apparaat (omgekeerde water volumetrie) waarmee veel nauwkeuriger en gemakkelijker het volume van de arm inclusief de hand gemeten kan worden, dan bij andere meetmethodes het geval is. De omgekeerde water volumetrie is geschikt voor grootschalige toepassing in de dagelijkse praktijk; zowel voor vroeg diagnostiek van zwelling bij patiënten met risico op lymfoedeem als voor effectmeting tijdens een behandelprogramma.

In **Hoofdstuk 3** worden de resultaten gepresenteerd van onderzoek naar FOXC2 (een forkhead transcriptie factor die soms voorkomt bij erfelijk lymfoedeem) bij 288 opeenvolgende patiënten met primair lymfoedeem gezien tussen 2000-2007. Door gebruik te maken van een luciferase assay waarmee transcriptie activiteit van het gen is gemeten, zijn zes nieuwe missense mutaties ontdekt. Opvallend is dat een aantal mutaties een toegenomen transcriptie activiteit laten zien, hetgeen in tegenspraak is met eerdere bevinden in de literatuur waar een FOXC2 mutatie altijd een klinisch fenotype laat zien op basis van haplo-insufficiëntie. Blijkbaar is transcriptie activiteit van een mutatie een belangrijke determinant in lymfangiogenese, die zowel schadelijk en pathologisch kan zijn. Deze ontdekking kan bijdragen aan de kennis welke invloed FOXC2 heeft bij het ontstaan van lymfvaten.

Erysipelas is een van de bekendste ernstige huidinfecties, meestal veroorzaakt door een  $\beta$ -hemolytische streptococci groep A. Na een erysipelas blijft bij veel patiënten zwelling achter en is er een grote kans op recidief die kan oplopen tot 46% na twee jaar. Vanuit de klinische empirie wordt erysipelas vaak gedurende 3 maanden met compressietherapie nabehandeld. Is er een wetenschappelijke achtergrond voor deze

therapie? Wij hypothetiseerden dat bij patiënten zonder duidelijke risicofactor voor erysipelas er misschien sprake zou kunnen zijn van een pre-klinische lymfatische stoornis. In **Hoofdstuk 4** onderzochten we 40 patiënten met een eenzijdige erysipelas die klinisch zijn behandeld. Het voorkomen van eenzijdig erysipelas was essentieel; indien er geen klinische pre-existente zwelling bestond, werden ook patiënten met 0-2 periodes erysipelas geïnccludeerd. Exclusie criteria bestonden uit bekende risico factoren voor het ontwikkelen van lymfoedeem zoals pre-existent lymfoedeem/zwelling, diabetes, chronisch veneuze insufficiëntie, overgewicht (BMI >30) of andere huidafwijkingen aan de benen. Reflux in het veneuze insufficiëntie werd bij alle patiënten middels duplex uitgesloten. De nabehandeling bestond gedurende 4 maanden uit op maat gemaakte vlakbrei therapeutische elastische kousen. Electieve kwantitatieve en kwalitatieve lymfscintigrafie werd aansluitend verricht van beide benen volgens een gestandaardiseerd protocol. Routinematige kwalitatieve beoordeling, waarbij naar parameters wordt gekeken als mate van dermale backflow, veel of weinig aankleuring van lymfklieren in de liezen en veel of weinig lymfbanen, heeft een hoge mate van subjectiviteit en is moeilijk te kwantificeren. Bij kwantitatieve scintigrafie worden uptake waarden berekend in een 'region of interest' en vergeleken met normaalwaarden. Uptake waarden in de lies van < 15% werden als pathologisch beschouwd; tussen 15-20% als borderline en > 20% als normaal. Bij de studiepopulatie bleek na 2 uur de uptake in de aangedane zijde 9.6 % ( $\pm 8.5$ ) versus 12.1% ( $\pm 8.9$ ) in de niet-aangedane zijde, hetgeen betekent dat er een beiderzijdse ernstige afvloedstoornis bestond bij 79% van de patiënten. De correlatie tussen gestoorde lymfafvloed capaciteit van beide benen bij een unilaterale erysipelas is niet eerder wetenschappelijk significant aangetoond. Wij concludeerden dat bij veel gevallen van erysipelas er sprake is van een pre-existent gestoorde lymfafvloed dan wel een subklinisch lymfoedeem precox, dat manifest wordt na een infectie en niet omgekeerd, zoals vroeger vaak werd vermoed. De consequentie van dit onderzoek is dat erysipelas in deze gevallen moet worden beschouwd als een symptoom van een onderliggende aandoening. De resultaten vormen ook de rationale waarom patiënten na erysipelas langdurig met compressietherapie behandeld moeten worden.

In **Hoofdstuk 5** worden drie patiënten gepresenteerd met secundair lymfoedeem waarbij, pas na uitvoerig dermatologisch onderzoek, de oorzaak blijkt te liggen in lymfangitis carcinomatosa van een gemetastaseerd ovarium carcinoom, plaveiselcel carcinoom

en een mamma carcinoom. In de literatuur wordt vaak de term “maligne lymfoedeem” gebruikt; een onjuiste benaming omdat het lymfoedeem zelf niet maligne is, maar veroorzaakt wordt door maligne infiltratie van lymfvaten. Indien de diagnose lymfoedeem wordt gesteld bij patiënten die voorheen voor kanker zijn behandeld, dient differentiaal diagnostisch altijd de mogelijkheid van metastasering als oorzaak overwogen te worden. Bij borstkanker blijkt lymfoedeem in 25% van de gevallen een eerste symptoom te zijn van recidive. Geringe dermatologische afwijkingen kunnen wijzen op beginnende lymfangitis carcinomatosa. Vroegtijdige onderkenning van de oorzaak van lymfoedeem kan bijdragen aan een vroegtijdige, nieuwe oncologische behandeling. Zorgvuldig dermatologisch onderzoek bij kanker patiënten met lymfoedeem en lymfoedeem patiënten met kanker in de voorgeschiedenis is dan ook noodzakelijk.

De **Hoofdstukken 6 tot en met 9** zijn gewijd aan conservatieve en operatieve behandelingen van lymfoedeem. De meeste patiënten, vooral in de vroege stadia van lymfoedeem, kunnen effectief worden behandeld met “complexe ontstuwings therapie” (complex decongestive therapy, CDT) in de beginfase en met therapeutisch elastische kousen in de onderhoudsfase. Het doel van de niet operatieve behandeling is het verminderen van de capillaire filtratie en het verbeteren van de lymfdrainage door het vergroten van het interstitieel transport van vocht en macromoleculen. Hierdoor neemt de zwelling af, vermindert de kans op erysipelas, wordt de morbiditeit kleiner en neemt de kwaliteit van leven toe.

Compressie therapie is een zeer effectieve behandeling in de flebologie en lymfologie. Om verschillende vormen van compressie te kunnen vergelijken, zowel naar effectieve werkdruk, soort materiaal als verband techniek, is standaardisatie van bandage methodes en meettechnieken gewenst. Rationalisatie van technieken was voor de Internationale Compressie Club (ICC) de aanleiding om in 2006 aanbevelingen te publiceren over het gestandaardiseerd gebruik van verschillende meetmethodes voor het bepalen van druk tussen verbandmateriaal en de huid. Rekenkundig kan op deze wijze de stiffness van de verschillende materialen worden bepaald. In de flebologie zijn resultaten van dit onderzoek in toenemende mate voorhanden, maar in de lymfologie zijn zij nog niet eerder uitgevoerd. Naar aanleiding daarvan zijn in dit proefschrift zijn twee studies opgenomen die zijn opgezet en uitgevoerd in de Lymfoedeem Kliniek van Ziekenhuis Nij Smellinghe in Drachten.

Aanvankelijk werd onderzoek bij lymfoedeem van het been opgezet. **Hoofdstuk 6** beschrijft een prospectieve, gecontroleerde studie bij 20 patiënten met stadium II lymfoedeem van het been waarbij alleen compressietherapie werd toegepast. Doel van de studie was een verband aan te tonen tussen de hoogte van de initieel aangebrachte druk onder de bandage en de mate van volume afname. Deze gegevens werden gecontroleerd met een groep vrijwilligers. Bij lymfoedeem patiënten was de gemiddelde druk 64 mmHg, deze druk nam na 2 uur met de helft af. De druk in de controle groep was aanvankelijk hetzelfde, maar na 2 uur was de drukdaling minder uitgesproken, maar wel significant. Na 24 uur bedroeg de volume daling in de lymfoedeem groep 5,6% (-290 ml). De drukdaling was gerelateerd aan de forse volume daling van het been in de eerste 2 uur, en zette door in de lymfoedeem groep na 24 uur. De drukdaling werd verklaard door de volume afname en door verlies van stijfheid van de gebruikte materialen. Theoretisch zou re-distributie van vocht naar het niet-gecomprimeerde bovenbeen kunnen optreden, maar zwelling rond de knie werd klinisch niet waargenomen.

**Hoofdstuk 7** beschrijft een experimentele, gerandomiseerde, gecontroleerde en vergelijkende studie waarin 2 groepen zijn vergeleken waarbij patiënten met borstkanker gerelateerd lymfoedeem werden behandeld met hoge – en lage interface druk. De optimale druk om een maximale volume reductie per tijdseenheid te verkrijgen in arm lymfoedeem is onbekend. 36 patiënten werden gerandomiseerd in een lage druk groep (LDG, 20-30 mmHg) en een hoge druk groep (HDG, 44-58 mmHg). De patiënten werden gebandageerd met korte rek zwachtels en polstering waarbij 3 keer de drukken werden gemeten op 2 plaatsen op de arm (elleboog en pols) in 24 uur. Geen andere therapeutische interventies werden toegepast. The mediane volume reductie na 2 uur was in de LDG groter dan in HDG: 217 ml respectievelijk 56,5 ml ( $p < 0,01$ ). Na 24 uur was er een afname van gemiddeld 9,2% in de LDG en 4,8% in de HDG (n.s.). De compressiedruk daalde de eerste 2 uur 41% (LDG) en 48% (HDG) op beide meetplaatsen. Na 24 uur was de drukdaling 55% respectievelijk 63%. Stuwings van de schouder top werd niet waargenomen. Gemeten naar de visual analog score (VAS) toonde de HDG meer klachten en ongemak, met name in de eerste uren van behandeling. De LDG verdroeg de bandage gedurende de gehele studie beter. Sommige theoretische verklaringen worden besproken met betrekking tot veneuze – en lymfatische pathofysiologie. De opmerkelijke resultaten van deze eerste studie naar druk/volume relaties in borstkanker gerelateerd lymfoedeem geven

misschien een indirecte verklaring waarom de behandeling van arm en been lymfoedeem zo verschillend zijn.

Naast de conservatieve behandelingen voor lymfoedeem zijn er ook operatieve modaliteiten. Operatieve behandeling is alleen op strikte indicatie wenselijk voor een geselecteerde groep lymfoedeem patiënten en kan worden onderverdeeld in reconstructieve- en reductie therapie. Veel reconstructieve methoden zijn de afgelopen decennia beschreven waaronder lymfo-veneuze anastomose (LVA), lymfo-veno-lymfvat transplantatie (LVL), andere vormen van transplantatie en recent lymfklier transplantatie. LVA is de meest toegepaste vorm van reconstructie therapie.

In **Hoofdstuk 8** evalueren we de effectiviteit van LVA in een prospectieve studie bij 10 patiënten met eenzijdig borstkanker gerelateerd lymfoedeem die niet reageerden op conservatieve therapie. Uit een uitvoerige literatuurstudie blijkt de effectiviteit van LVA niet onomstoten; er is geen standaardisatie van patiënten populatie, er worden vaak niet gevalideerde meetmethodes gebruikt en de resultaten zijn beperkt. Onze conclusie is dat LVA niet effectief is voor de behandeling van eenzijdig borstkanker gerelateerd lymfoedeem. Ondanks dat LVA al meer dan drie decennia experimenteel wordt toegepast, is het onwaarschijnlijk dat de methode ooit een therapeutische optie voor de dagelijkse praktijk wordt.

Håkan Brorson heeft uitvoerig gepubliceerd over een nieuwe methode reductie therapie voor lymfoedeem. Tot nu toe waren deze resultaten nooit door een andere studie groep gereproduceerd. In **Hoofdstuk 9** beschrijven we in een prospectieve cohort studie een 1 jaar follow-up van 37 patiënten met borstkanker gerelateerd lymfoedeem, die behandeld zijn met circumferential suction assisted lipectomy (CSAL) volgens de specificaties van Brorson in een multidisciplinaire setting met een conservatieve voorbehandeling met CDT van 2-4 dagen. Alle patiënten hadden therapie resistent non-pitting lymfoedeem niet reagerend op conservatieve therapie en een minimaal volume verschil van 600 ml (16% volume verschil vergeleken met de niet aangedane arm). Postoperatief werd compressie therapie voortgezet met korte rek zwachtels gevolgd door een vlakbrei TEK. Dit bevestigde de resultaten van voorgaande studies van Brorson. Een totale volume reductie van 100% werd bereikt na 1 maand en een verdere reductie werd verkregen tot 118% ( $\Delta$  -74 tot -234 ml) na 1 jaar. Door het toevoegen van CDT preoperatief, werd een initiële volume reductie verkregen van 142 ml ( $\Delta$ -81 tot -888 ml) of 8.1% ( $\Delta$  4,6 - 35%;



$p < 0.0001$ ). er waren geen chirurgische complicaties. CSAL is een uitstekende behandeling voor onbehandelbare, therapie resistente vormen van lymfoedeem van de arm met een gegarandeerde volume reductie van 100%. Daarmee is deze behandeling superieur aan andere behandelingsopties. Ondanks dat alle patiënten een non-pitting oedeem hadden, kon een conservatieve behandeling de preoperatieve conditie van de arm nog verbeteren. Daarom dient de behandeling uitgevoerd te worden in een multidisciplinaire lymfoedeem kliniek.

Het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO heeft in 1999 een werkgroep de opdracht gegeven een richtlijn Lymfoedeem te ontwikkelen en evidence – en expert based aanbevelingen te doen die geschikt zijn voor nationale implementatie bij de diagnostiek en behandeling van lymfoedeem. De richtlijn is in 2003 gepubliceerd. In **Hoofdstuk 10** zijn de aanbevelingen op het gebied van diagnostiek, vroegtijdige onderkenning en multidisciplinaire behandeling en follow-up van lymfoedeem beschreven. De richtlijn is bedoeld voor medici, paramedici, verpleegkundigen en andere gezondheidswerkers die met lymfoedeem te maken hebben en is weergegeven in een handzaam algoritme. Deze algemene aanbevelingen blijken in de praktijk niet geschikt voor de analyse van kinderen met zwelling waarbij aan lymfoedeem gedacht kan worden.

Gebaseerd op de literatuur en de ervaring van de auteurs staat in **Hoofdstuk 11** een praktische richtlijn beschreven met relevante klinische informatie, etiologie, work-up en therapie van lymfoedeem bij kinderen. In tegenstelling tot volwassenen, komt bij kinderen meestal primair lymfoedeem voor. De diagnostische en therapeutische work-up verschilt dan ook in termen van erfelijkheid, genetische advisering, andere technische en praktische beperkingen ten aanzien van de therapie en de noodzaak de ouders in de behandeling en begeleiding van de kinderen te betrekken. Daarnaast spelen er bij kinderen en adolescenten specifieke psycho-sociale aspecten mee die aandacht behoeven. Omdat lymfoedeem bij kinderen zeldzaam is, is een gespecialiseerde multidisciplinaire benadering gewenst door ervaren professionals.

## DISCUSSIE

Zoals eerder betoogd is het opmerkelijk dat een aandoening die zoveel morbiditeit en verlies van kwaliteit van leven voor de patiënten met zich mee brengt, en die meer

dan 350.000 Nederlanders treft en vele anderen bedreigt, lange tijd zo weinig aandacht heeft gekregen. Met het verschijnen van de CBO richtlijn lymfoedeem in 2003 werd een eerste en belangrijke stap gezet in de erkenning van en aandacht voor de problematiek van lymfoedeem. Als professionals meer bekend worden met primaire- en secundaire preventie van lymfoedeem, als er meer bewustwording bij de patiënten is en als er sprake is van vroegtijdige diagnostiek en behandeling van lymfoedeem en de bijbehorende complicaties, komen irreversibele vormen van eindstadium lymfoedeem minder voor.

Vanuit de empirie was het voor dermatologen duidelijk dat de behandeling van erysipelas bestond uit initieel antibiotica voor de infectieuze component en uit een nabehandeling met compressietherapie (bandageren en vlakbrei TEK) om oedeem te bestrijden en recidief te voorkomen. Bij andere medisch specialismen heerst vaak de overtuiging dat recidieven behandeld moeten worden met onderhoudstherapie antibiotica en dat de zwelling vanzelf verdwijnt. Voor compressie therapie zou geen wetenschappelijke basis bestaan. In dit proefschrift wordt onomstotelijk aangetoond dat patiënten met een onbegrepen erysipelas eigenlijk lijden aan een primaire lymfafvloedstoornis. De infectie is in feite de eerste complicatie van een tot dan toe subklinisch primaire lymfoedeem. Dit vormt de wetenschappelijke onderbouwing waarom na erysipelas eigenlijk een lymfologische behandeling geïndiceerd is. Er worden grote aantallen recidieven in de literatuur beschreven tot 46% in de eerste 2 jaar, als geen compressie wordt toegepast. Daarom beschouwen we onderhoudstherapie met compressie ten minste noodzakelijk gedurende de eerste 2 jaar. Mogelijk maakt dit compressie protocol een onderhoudstherapie met antibiotica ter voorkoming van recidieven overbodig.

Een interessant onderzoeksveld vormt de genetische achtergrond van lymfatische aandoeningen. Op dit moment zijn drie genen, VEGF-C, FOXC2, SOX-16, geïdentificeerd als oorzaak van lymfoedeem, maar mogelijk zullen er meer volgen. Deze bevindingen geven de clinicus practicus de gelegenheid om de lymfangiogenese beter te begrijpen als basis voor de lymfatische afvloedstoornis. Mogelijk worden er in de toekomst markers ontdekt die geschikt zijn om de ontwikkeling of de ernst van een lymfoedeem te voorspellen. Binnen genen worden meer mutaties gevonden die mogelijk de grote fenotypische variatie kunnen verklaren. In hoofdstuk 3 presenteren we 6 nieuwe missense mutaties die een toename van transcriptie activiteit vertonen daar waar tot voor kort werd gedacht dat het klinische fenotype werd bepaald door haplo-insufficiëntie. Blijkbaar kan de FOXC2

transcriptie activiteit worden beschouwd als determinant bij de lymfangiogenese. Een verhoogde activiteit is dan net zo pathologisch als een afname in transcriptie activiteit. FOXC2 speelt ook een rol bij de ontwikkeling van varicositas. FOXC2 deficiënte patiënten hebben een obligate oppervlakkige en diepe veneuze insufficiëntie. De correlatie tussen de ontwikkeling van het lymfatische en veneuze systeem heeft een onderlinge correlatie welke tot nog toe niet is ontrafeld.

Hoewel er vele behandelingen voor lymfoedeem worden toegepast, hebben ze niet allemaal een wetenschappelijke basis. In dit proefschrift richtte we ons op compressietherapie in armen en benen om zo meer te begrijpen van de relatie tussen volume- en drukverandering bij de behandeling van lymfoedeem. Wij realiseren ons dat meer studies met meerdere materialen en technieken nodig zijn voordat definitieve conclusies kunnen worden getrokken. Pogingen om ook voor andere behandelingsvormen van lymfoedeem zoals bijvoorbeeld MLD, lymftaping, pressotherapie en therapeutisch elastische kous, tot evidence based practice te komen, zijn gewenst.

Op het chirurgische terrein hebben we zowel reconstructie- als reductie behandeling van lymfoedeem onderzocht. Ondanks dat de effectiviteit van een lymfo-veneuze anastomose door ons uitgevoerd niet aantoonbaar was, bleek ook in de literatuur het effect niet overtuigend. Een tweetal theoretische beperkingen wil ik hier noemen. Vanuit pathofysiologisch perspectief is het nauwelijks voorstelbaar hoe een lage druk systeem zoals de lymfvaten (5-15 mmHg) een continue drainage geeft naar een veneus systeem met hogere drukken. Dit geldt des te meer indien een lymfshunt meer distaal wordt aangelegd. Vanuit een trombo-embolisch perspectief zou thrombusvorming op de anastomose worden verwacht. Langdurige positieve resultaten in veneuze reconstructieve chirurgie wordt vaak belemmerd door trombose, en ook in arteriële reconstructieve chirurgie is levenslange antistollingstherapie geïndiceerd om goede perfusie van de anastomose te waarborgen. Het is merkwaardig dat dit aspect in the LVA literatuur nooit wordt genoemd.

De LVA methode is zelfs meer controversieel indien die als "preventieve procedure" na okselklierdissectie wordt toegepast. Boccardo et al.<sup>1</sup> bestudeerde 18 patiënten die direct aansluitend aan een okselklier dissectie voor borstkanker een LVA kregen en concludeerde dat LVA een veilige procedure is om arm lymfoedeem te voorkomen. De follow-up van deze studie was slechts 6-12 maanden en er was geen randomisatie en geen controle groep. Omdat de incidentie van lymfoedeem na borstkanker behandeling met okselklier

dissectie maximaal 30% bedraagt na 10 jaar, zal bij deze benadering 70% van de patiënten onnodig worden behandeld voor een aandoening die ze nooit zullen krijgen. Dit type van primaire preventie met reconstructieve therapie is vanuit ethisch en kosteneffectiviteit oogpunt ongewenst. Daarom moeten we ons in termen van primaire preventie richten op het ontwikkelen van protocollen voor risicomanagement, vroegtijdige diagnostiek van zwelling, programma's voor bewustwording en zelfmanagement voor de patiënten. Toekomstige richtlijnen zullen hopelijk meer aandacht aan deze aspecten besteden.

Bij de vroege stadia van lymfoedeem met pitting component (stadium 1 en 2) is conservatieve therapie geïndiceerd. Een operatieve behandeling dient te worden voorbehouden voor eindstadium niet-pitting lymfoedeem (stadium 3 en 4) met objectieve functionele beperkingen bij patiënten waarbij optimale, niet-operatieve therapie niet succesvol is. Op dit moment blijven meer uitgebreide chirurgische interventies nodig. Reductiechirurgie in de vorm van circumferential suction assisted lipectomy (CSAL) is een veilige en zeer effectieve techniek waarbij 100% reductie van het volumeverschil mogelijk is. Een strikt protocol met levenlange follow-up is hierbij essentieel. CSAL is eveneens effectief in lymfoedeem van de benen. Bij scrotaal lymfoedeem kan reductie chirurgie ook worden uitgevoerd door totale excisie van het overtollige weefsel met reimplantatie van de testis en de constructie van een nieuwe scrotum pouch. Al deze gespecialiseerde technieken dienen in een multidisciplinaire lymfoedeem centrum plaats te vinden waarbij volledige inbedding plaatsvindt in een niet-operatieve behandelingsprotocol. Om een specialistische expertise centrum te vormen is het gewenst dat kennis en vaardigheid van (niet)operatieve behandeling, onderwijs en research in een multidisciplinaire setting wordt gebundeld waarbij intensief met andere hulpverleners wordt samengewerkt.

In 2006 is het Nederlands Lymfoedeem Netwerk (NLNet) opgericht om een platform te vormen voor patiënten en hulpverleners actief op het gebied van lymfoedeem en lipoedeem. De activiteiten van NLNet hebben nu al bijgedragen aan meer bekendheid rond deze onderbelichte, invaliderende ziekte met grote morbiditeit voor de patiënt. Bewustwording, primaire en secundaire preventie van lymfoedeem en vroegtijdige behandeling kunnen het ontstaan van meer irreversibele van lymfoedeem voorkomen. Hierdoor wordt het mogelijk verlies van kwaliteit van leven en morbiditeit voor de patiënt te verminderen en kosten voor verzekeringsmaatschappijen te beperken. Dure behandeling van irreversibele vormen van lymfoedeem kunnen afnemen. De maatschappij tenslotte

zal bevoordeeld worden door een hogere sociale en economische betrokkenheid indien een patiënt met lymfoedeem vroegtijdig wordt behandeld. Hopelijk zullen in de toekomst de kosten voor integraal ziekte management van lymfoedeem volledig vergoed blijven, zoals dat ook het geval is bij andere algemeen aanvaarde ziektebeelden.

Dan blijft er nog één vraag over: waarom zou een dermatoloog zich richten op lymfoedeem? Lymfoedeem heeft vele raakvlakken met het specialisme dermatologie. Er worden vaak huidafwijkingen aangetroffen bij lymfoedeem, welke ook vaak aan de lymfvaten zijn gerelateerd. Immers, 80% van het lymfatisch netwerk bevindt zich supra-faciaal; het gebied van subsutis, dermis en epidermis. Verder is de dermatoloog bij uitstek deskundig in een hoeksteen van de behandeling van lymfoedeem: de vele vormen van compressie therapie. Om deze redenen is een dermatoloog het meest aangewezen om patiënten met lymfologische aandoeningen te helpen. Kennis en vaardigheden in de diagnostiek en behandeling van lymfologische aandoeningen zijn dan ook verankerd in de opleiding tot dermatoloog en staan beschreven in het huishoudelijk opleidingsreglement (HOR) vastgesteld door het Concilium Dermatologicum et Venereologicum.

## **AANBEVELINGEN VOOR TOEKOMSTIGE RESEARCH**

De laatste jaren is de research op het gebied van de lymfologie sterk uitgebreid zoals onder andere blijkt uit het ontstaan van nieuwe tijdschriften zoals "Lymphatic Research and Biology" en de "Journal of Lymphoedema". Toekomstig onderzoek is nodig voor een beter begrip van de genetica, patho-fysiologische mechanismen en bijkomende factoren die het ontstaan en de verergering van lymfoedeem kunnen verklaren. Mogelijk zal het aantal patiënten met primair lymfoedeem (met onbekende oorzaak) afnemen doordat er nieuwe diagnostiek komt en door de ontdekking van nieuwe genen die lymfoedeem veroorzaken. Mogelijk dat hieruit vormen van genterapie ontstaan die lymfangiogenese kunnen beïnvloeden. Op dit moment is onderzoek naar lymfangiogenese in de oncologische research populair, met name in het kader van tumorbiologie en het voorspellen of remmen van metastasering.

Immunologie vormt een belangrijk onderzoeksgebied in de geneeskunde. Het is verrassend dat het anatomische en functionele systeem dat hierbij betrokken is, het lymfatisch systeem, hierin zo weinig aandacht krijgt. Mogelijk dat de komende jaren het

lymfatisch systeem in dit verband belangrijker wordt om mechanismen die van invloed zijn op immunologische weerstand en reacties beter te begrijpen. Vooral in de dermatologie kan deze lymfatische component gemakkelijk worden onderzocht in immunologische gemedieerde aandoeningen zoals eczeem, psoriasis en zelfs huidkanker.

Veel huidige behandelingen voor lymfoedeem zijn gestoeld op empirie, expert-based of onderzocht in klinische trials zonder goede controlegroep. Goed opgezette, gecontroleerde en vergelijkende studies zijn nodig om de effectiviteit van diverse behandelingen aan te tonen zoals bijvoorbeeld manuele lymfdrainage (MLD). Alleen al in Europa wordt MLD al decennia lang door tienduizenden oedeemtherapeuten uitgevoerd, zonder dat onweerlegbare gegevens bekend zijn over het werkingsmechanisme, de effectiviteit van MLD met en zonder compressie of welke methode van uitvoering of techniek het beste is. Dit geldt ook voor nieuwere behandelingstechnieken voor lymfoedeem zoals lymftaping, endermologie, nieuwe verband materialen, verwarming door radiofrequente golven, soft-laser en zelfmanagement programma's. De resultaten van circumferential suction assisted lipectomy zijn uitstekend indien de methode wordt ingebed in een multidisciplinair behandelprotocol. In de toekomst zullen mogelijk nieuwe technieken worden ontwikkeld om de overmaat aan vetweefsel te verwijderen door verfijning van de chirurgische techniek of door methodes om het vetweefsel in de suprafasciale matrix te desintegreren en dan te verwijderen.

Voor het ontwikkelen van risico management programma's moet er gezocht worden naar methodes om te voorspellen wie wel en wie geen lymfoedeem zal ontwikkelen. Mogelijk kan een functionele test om residu lymfcapaciteit te berekenen hierbij behulpzaam zijn. Patiënten die voor kanker zijn behandeld waarbij lymfvaten zijn beschadigd kunnen zo geselecteerd worden op een verhoogd risico op lymfoedeem. Om al deze doelen en verbeteringen in de lymfologie te bereiken, is het in het belang van onze patiënten dat multidisciplinair wordt samengewerkt tussen de vele medische en paramedische disciplines. Dit vormt de uitdaging voor de toekomst.

## REFERENTIE

- 1 *Boccardo F, Casabona F, De Cian F, Friedman D, Villa G, Bogliolo S, Ferrero S, Murelli F, Campisi C. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. Ann Surg Oncol. 2009;16(3):703-8*

