

Breast cancer related lymphedema

Citation for published version (APA):

Lopez Penha, T. (2016). *Breast cancer related lymphedema: studies on prevalence, effect on quality of life, and microsurgical treatment options*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20160204tl>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20160204tl](https://doi.org/10.26481/dis.20160204tl)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Summary

Summary

In **chapter 1**, an introduction on breast cancer related lymphedema (BCRL) is provided as well as the outline of the thesis. Focus is placed on certain important aspects of BCRL, such as issues associated with its diagnosis, its effect on the quality of life, and the possible role reconstructive (breast) surgery plays in its treatment and pathophysiology. The aim of this thesis was to gain better insight on the above-mentioned aspects in order to substantiate the need for improvement of lymphedema management amongst breast cancer survivors.

Chapter 2 describes the long-term prevalence of BCRL using four different commonly used measuring methods in a cohort of breast cancer survivors five years after oncological surgery. The prevalence varied significantly depending on the method used for lymphedema assessment. This data underlines the necessity for consensus on the diagnostic criteria for BCRL.

In **chapter 3** data are presented that show that the health related quality of life (HRQOL) of long-term breast cancer survivors with BCRL is significantly lower compared to breast cancer survivors without BCRL and also significantly lower compared to normative data representing the Dutch speaking population in the Netherlands within the same age category. The women in the study cohort were all treated in the sentinel lymph node biopsy (SLNB) era. These results demonstrate the clinical relevance of BCRL as a morbidity of the upper-limb, despite of the less invasive axillary surgery performed in the SLNB-era.

Ultra-structural research has given insight on the progressive nature of BCRL: tissue injury induces the accumulation of inflammatory cells, which ultimately leads to fibrosis and degeneration of smooth muscle cells in the lymphedematous tissue. The above-described pathogenesis process implicates a role of biomechanical skin changes within the development of BCRL. In **chapter 4** the biomechanical skin changes of patients with BCRL are presented using a Cutometer® for assessing skin-elasticity and visco-elasticity, and the Corneometer® for the assessment of skin-hydration. Data of this study give evidence of a reduced elasticity of the skin of the affected limb in BCRL, suggesting the use of the Cutometer® device in the diagnostic evaluation of BCRL in which a continued decrement in the skin elasticity may be an indication of further progression of lymphedema.

Breast reconstruction is an important component of rehabilitation after ablative breast surgery. These procedures do not only provide good aesthetic results,

Summary

but have also been demonstrated beneficial with regards to quality of life and body image without interfering with cancer management. The wide application of reconstructive breast surgery has raised the question whether it should be considered as a risk factor or protective factor for the development of. **Chapter 5** investigated whether women who underwent breast reconstruction, as part of their breast cancer treatment, were less likely to develop BCRL. 130 women who underwent unilateral mastectomy and axillary lymph node dissection (ALND) with or without immediate or delayed breast reconstruction between January 2006 and December 2010 were included in this study. After multivariable adjustment breast reconstruction was associated with a significantly lower BCRL risk, this being of interest for the surgical decision making process.

In **chapter 6** data are presented that show that the HRQOL of breast cancer survivors who have undergone breast reconstruction and have BCRL is significantly impaired, negating the positive effects reconstructive breast surgery might have on the HRQOL.

Chapter 7 presents a systematic review that was undertaken to give an overview on currently available literature on the effectiveness of lymphatic microsurgery for the treatment of BCRL. In this review it was concluded that composite tissue transfer and derivative microlymphatic surgery may be a promising treatment option that provides limb volume/circumference reduction. This systematic review identified the important methodological shortcomings of the available literature.

In **chapter 8** an overview of the changes in axillary staging and its implications on the development of arm morbidity for the future is given. It was concluded that clinically node negative breast cancer patients would have a reduced risk due to less invasive axillary staging and treatment. Nevertheless, in patients with a clinically node positive status, aggressive treatment will still be required for oncologic control. These patients should be considered at high risk for developing BCRL.

Finally, **chapter 9** provides the general discussion with conclusions following from this thesis.

Summary (in Dutch)

Summary (in Dutch)

Samenvatting

In **hoofdstuk 1** wordt de opzet van het proefschrift beschreven en een introductie over “breast cancer related lymphedema (BCRL)”, oftewel lymfoedeem van de arm na behandeling van borstkanker, gegeven. Enkele belangrijke aspecten van de pathofysiologie en de behandeling van BCRL worden besproken, zoals problemen omtrent de diagnose, het effect op de kwaliteit van leven en de mogelijke rol van reconstructieve (borst-)chirurgie. Het doel van dit proefschrift was om een beter inzicht te verkrijgen in bovengenoemde aspecten en zodoende een verbetering van de zorg van borstkanker patiënten te waarborgen.

In **hoofdstuk 2** wordt de prevalentie van BCRL, vijf jaar na de behandeling voor borstkanker, beschreven. In een cohort van 145 borstkankerpatiënten, werd de aanwezigheid van lymfoedeem gemeten met behulp van vier verschillende meetmethodes: volumetrie, omtrek meting, som van arm omtrek metingen en subjectieve klachten patroon. De prevalentie van BCRL varieerde significant, afhankelijk van de methode die werd gebruikt om het lymfoedeem te bepalen. De gepresenteerde data benadrukken het gebrek en de behoefte aan een consensus omtrent diagnostische criteria voor BCRL.

In **hoofdstuk 3** wordt aangetoond dat de kwaliteit van leven, oftewel de quality of life (QOL) van borstkanker patiënten mét BCRL significant lager is dan die van overlevenden zónder BCRL en tevens significant lager is dan de QOL van vrouwen in de algemene Nederlandse populatie in dezelfde leeftijdscategorie. De vrouwen in het studiecohort zijn allemaal in het sentinel lymfklier biopsie (SNB) tijdperk behandeld en hebben dientengevolge minder uitgebreide okselchirurgie ondergaan. Ondanks de beperkte okselchirurgie, bevestigen deze resultaten dat, de morbiditeit van BCRL in het SNB tijdperk substantieel is.

De ontwikkeling van lymfoedeem en de progressieve aard van de aandoening wordt gekenmerkt door een aantal opeenvolgende pathofysiologische processen. Het proces wordt geïnitieerd doordat weefselschade activatie van inflammatoire cellen veroorzaakt, wat uiteindelijk fibrosering en vervolgens degeneratie van gladde spiercellen en oedemateuze huid veroorzaakt. Het hierboven beschreven proces impliceert het optreden van biomechanische huidveranderingen in de pathogenese van BCRL. In **hoofdstuk 4** worden deze biomechanische huidveranderingen van patiënten met BCRL gepresenteerd met behulp van de Cutometer® voor bepaling van huidelasticiteit en visco-

elasticiteit en de Corneometer® voor bepaling van de hydratatie van de huid. Data van deze studie hebben aangetoond dat er een significant verminderde huidelasticiteit aanwezig is in de aangedane arm bij patiënten met BCRL. Dit impliceert het gebruik van de Cutometer® als een diagnosticum bij de evaluatie van BCRL, waarbij een progressieve vermindering van de huidelasticiteit mogelijk duidt op het ontstaan of progressie van het lymfoedeem.

Tijdens of na de behandeling van borstkanker kiezen steeds meer vrouwen voor een borstreconstructie, waardoor de reconstructieve chirurgie een belangrijk onderdeel van de borstkankerbehandeling is geworden. Deze ingrepen zorgen niet alleen voor een verbeterde esthetiek, maar blijken ook een gunstig effect te hebben op de QOL en het lichaamsbeeld van deze patiënten, zonder hierbij te interfereren met de oncologische behandeling. De brede toepassing van reconstructieve borstchirurgie heeft geleid tot de vraag of er een associatie is tussen borstreconstructie en de ontwikkeling van BCRL. In **hoofdstuk 5** is de invloed van borstreconstructie als onderdeel van borstkankerbehandeling op het ontwikkelen van BCRL onderzocht. Honderddertig vrouwen die een unilaterale mastectomie met een okselklierdissectie (OKD) hebben ondergaan, met of zonder reconstructieve borstchirurgie, tussen januari 2006 en december 2010 werden geïnccludeerd in deze studie. Multivariate analyse toonde een protectieve associatie tussen borstreconstructie en BCRL. Deze interessante bevinding is van belang voor de chirurgische besluitvorming en verdient verder onderzoek.

In **hoofdstuk 6** wordt aangetoond dat de QOL van borstkankeroverlevenden die reconstructieve borstchirurgie hebben ondergaan en daarbij BCRL hebben ontwikkeld significant verminderd is ten opzicht van borstkankeroverlevenden zonder BCRL na reconstructieve borstchirurgie. Deze data impliceren dat BCRL het mogelijke positieve effect van borstreconstructie op de QOL teniet doet.

Hoofdstuk 7 is een systematische review welke de huidige literatuur omtrent de effectiviteit van lymfatische microchirurgie als behandeling voor BCRL behelst. Deze review concludeert dat gemengde weefseltransplantaties, welke dus onder andere lymfeklieren bevatten, alsook lymfe-veneuze anastomoserings mogelijke behandelingsopties zijn die voor volume-/omtrekreductie zorgen van ledematen aangedaan door BCRL. Tevens identificeert deze review de belangrijke tekortkomingen van de huidige literatuur en dientengevolge de behoefte aan research op dit gebied.

In **hoofdstuk 8** wordt een overzicht gegeven van de huidige veranderingen die plaatsvinden in de borstkankerbehandeling met betrekking tot de oksel. Er is momenteel een trend naar minder invasieve okselchirurgie ter stadiering en behandeling van borstkanker patiënten. Diverse studies naar de oncologische veiligheid en de verwachte gevolgen van minder invasieve okselchirurgie op de ontwikkeling van BCRL zijn opgezet en de resultaten zullen over enkele jaren bekend zijn . In hoofdstuk 8 wordt geconcludeerd dat het risico op BCRL zal afnemen bij borstkankerpatiënten die klinisch geen axillaire metastasen hebben. Toch zullen vrouwen met positieve axillaire lymfeklieren een agressieve behandeling moeten ondergaan met het oog op behoud van oncologische controle. Deze patiëntengroep moet beschouwd worden als een hoog risicogroep op het ontwikkelen van BCRL.

Hoofdstuk 9, tenslotte, bevat de algemene discussie met de uit deze thesis voortvloeiende conclusies.

Summary (in Dutch)