



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

CORSO DI DOTTORATO IN TECNOLOGIE INNOVATIVE NELLE MALATTIE DELLO SCHELETRO, DELLA  
CUTE E DEL DISTRETTO ORO-CRANIO-FACCIALE

XXXV CICLO

**Nuove strategie chirurgiche combinate per il trattamento del  
linfedema: lembi microchirurgici linfonodali associati a liposuzione  
selettiva degli arti**

Dottorando  
Giuseppe Di Taranto

Coordinatore  
Prof. Diego Ribuffo

Relatore  
Prof.ssa Maria Giuseppina Onesti

## ABSTRACT

**Contesto dello studio:** Il linfedema è una patologia cronica del sistema linfatico con esiti invalidanti. Nuovi trattamenti chirurgici sperimentali sono stati proposti di recente. L'efficacia di tali trattamenti è ancora dibattuta e al riguardo, in letteratura, vi sono pochi studi, spesso retrospettivi e basati su piccole coorti di pazienti. Il nostro studio prospettico valuta l'efficacia di un nuovo protocollo microchirurgico combinato per il trattamento del linfedema.

**Pazienti e metodi:** Tra gennaio 2017 e dicembre 2019, 173 pazienti con diagnosi di linfedema sono stati trattati nel nostro centro. 94 pazienti con linfedema di stadio IIb-III degli arti superiori o inferiori sono stati arruolati nello studio e trattati con lembo microchirurgico linfonodale gastroepiploico seguito da liposuzione selettiva degli arti. I pazienti sono stati seguiti prospetticamente con valutazioni cliniche e strumentali. Obiettivo primario dello studio è stata la valutazione della riduzione della circonferenza degli arti.

**Risultati:** Tra i pazienti arruolati nello studio 83 erano affetti da linfedema degli arti inferiori e 11 erano affetti da linfedema degli arti superiori. Il follow-up medio è stato di  $3\pm 0,8$  anni. Nel gruppo di pazienti con linfedema degli arti inferiori, i tassi medi di riduzione della circonferenza (CRR) erano rispettivamente di 60,4, 56,9, 29,6 e 55,4% sopra e sotto il ginocchio, sopra la caviglia e a livello del piede. Una differenza statisticamente significativa tra le misurazioni preoperatorie e postoperatorie è stata notata a tutti i livelli ( $p < 0.05$ ), con l'eccezione della misurazione effettuata al di sopra della caviglia ( $p = 0.059$ ). Per quanto riguarda il gruppo di pazienti con linfedema dell'arto superiore, la riduzione della circonferenza media era rispettivamente di 80,7, 60,7, 65,0 e 49,6% sopra e sotto il gomito, al polso e a metà mano. Una riduzione della circonferenza dell'arto affetto è stata riportata a tutti i livelli, ma non è stata notata alcuna differenza statistica tra i valori misurati nel preoperatorio e nel postoperatorio. Il numero di episodi di cellulite è diminuito in modo significativo dopo il trattamento chirurgico ( $p < 0.05$ ).

**Conclusioni:** Questo studio presenta la più vasta casistica della letteratura di pazienti con linfedema trattati con lembi linfonodali microchirurgici e liposuzione. I nostri risultati supportano l'uso del protocollo chirurgico combinato nel linfedema di grado IIb-III, con importanti implicazioni nella la pratica clinica e nella validazione della chirurgia del linfedema.

# INDICE

## INTRODUZIONE

Il linfedema pag. 3

Classificazione pag.3

Fisiopatologia pag.8

Diagnosi e valutazione clinico-strumentale pag. 10

Esami diagnostici pag. 15

Stadiazione del linfedema pag. 19

## IL TRATTAMENTO DEL LINFEDEMA

Trattamenti conservativi pag. 21

Trattamento chirurgico pag. 23

*Procedure escissionali* pag. 23

*Procedure fisiologiche* pag. 25

**OBIETTIVO DELLO STUDIO** pag. 33

**PAZIENTI E METODI** pag. 34

**RISULTATI** pag. 38

**DISCUSSIONE** pag. 43

**CONCLUSIONI** pag. 48

**BIBLIOGRAFIA** pag. 49

## INTRODUZIONE

### ***Il linfedema***

Il linfedema è una patologia cronica del sistema linfatico dovuta al malfunzionamento, interruzione o blocco dei canali linfatici. Caratteristiche cliniche di questa condizione sono edema, fibrosi e ipertrofia del tessuto adiposo. Secondo recenti studi, il linfedema colpisce circa 240 milioni di persone nel mondo<sup>1</sup>.

A seconda delle cause di insorgenza di questa condizione, distinguiamo linfedema primario e linfedema secondario. Il linfedema primario è una condizione assai rara e la prevalenza stimata è di uno su 100.000. Di solito si manifesta durante l'infanzia, ma può insorgere a qualsiasi età<sup>2</sup>. La malattia secondaria è molto più frequente, con una prevalenza di 1 individuo su 1000 e un'età media alla diagnosi di 50-58 anni<sup>1</sup>. Nei paesi occidentali, il linfedema secondario occorre più comunemente come conseguenza dei trattamenti oncologici, in particolare nei pazienti sottoposti a linfadenectomia o radioterapia. Tuttavia, la stragrande maggioranza dei casi di linfedema si verifica nei paesi in via di sviluppo dove la filariosi è la causa più comune di linfedema secondario. Si tratta di un'infezione parassitaria causata dal nematode *Wuchereria bancrofti*. Gli arti inferiori sono più comunemente colpiti rispetto alle estremità superiori<sup>1-4</sup>.

Il linfedema degli arti superiori ha un'incidenza elevata nei pazienti con tumore mammario che si sottopongono a trattamenti chirurgici o radioterapici<sup>1</sup>. È stato stimato che circa un terzo delle pazienti sottoposte a dissezione linfonodale del cavo ascellare sviluppano linfedema<sup>5-6</sup>. Nel caso della chirurgia del linfonodo sentinella, il rischio di sviluppare linfedema è più basso (5-7% dei casi)<sup>7-8</sup>. Nei pazienti trattati con radioterapia postmastectomia, l'incidenza del linfedema è di circa il 30%<sup>9</sup>. L'incidenza complessiva del linfedema secondario correlato a trattamenti oncologici chirurgici è stato stimato raggiunga il 15,5%<sup>9-10</sup>.

## **Classificazione**

A seconda dell'eziologia il linfedema può essere primario o ereditario e secondario o acquisito<sup>4</sup>.

### Linfedema primario

Alcune mutazioni genetiche ereditarie o acquisite sono ritenute responsabili di un incompleto sviluppo o malfunzionamento del sistema linfatico. È una condizione rara che può presentarsi come isolata o nel quadro delle manifestazioni di una condizione sindromica<sup>11</sup>. Nella maggior parte dei casi è ereditato come carattere autosomico dominante con penetranza incompleta ed espressione variabile. La storia naturale della malattia è variabile e dipende dal grado di anomalia di sviluppo del sistema linfatico, dalla penetranza e dall'espressione della mutazione

In quasi il 30% dei pazienti con linfedema primario, la mutazione genetica è identificabile e coinvolge la funzione del fattore di crescita endoteliale vascolare C. Inoltre, più di nuovi 20 geni sono stati correlati ad anomalie del sistema linfatico<sup>11</sup>. Il linfedema primario comunemente colpisce gli arti inferiori e più raramente colpisce i genitali e gli arti superiori. Nella popolazione generale, l'incidenza è maggiore nel sesso femminile (60%)<sup>11</sup>.

In base all'insorgenza, il linfedema primario è classificato in linfedema congenito, linfedema precoce e linfedema tardivo. Il linfedema congenito si manifesta alla nascita o nei primi 2 anni di vita, il linfedema precoce si presenta tipicamente durante la pubertà o prima dei 35 anni. Mentre, il linfedema tardivo si manifesta dopo i 35 anni<sup>1</sup>.

Il linfedema congenito rappresenta il 10-25% dei linfedemi primari e colpisce il sesso femminile con maggiore frequenza<sup>12</sup>. Gli arti inferiori sono più comunemente affetti rispetto agli arti superiori.

La malattia di Milroy colpisce circa il 2% dei pazienti con linfedema congenito. È una malattia familiare legata al sesso causata da una mutazione con perdita di funzione del gene del recettore del fattore 3 di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR3)<sup>12</sup>. Questa mutazione causa ipoplasia dei linfatici e gradi variabili di agenesia dermica e dei vasi linfatici collettori, con conseguente mancato assorbimento del fluido linfatico

interstiziale<sup>12</sup>. Se la malattia di Milroy è una condizione familiare, le altre forme di linfedema primario sono generalmente sporadiche.

Il linfedema precoce si presenta solitamente come ingrossamento unilaterale degli arti insorgendo dopo la nascita fino ai 35 anni di età. Questa condizione è caratterizzata da una diminuzione del numero e del calibro dei linfatici e si manifesta più comunemente durante la pubertà colpendo maggiormente il sesso femminile<sup>13</sup>.

Il linfedema tardivo, invece, è la forma meno comune di linfedema primario e si manifesta clinicamente dopo i 35 anni. Rappresenta solo il 10% dei linfedemi primari. Tradizionalmente la diagnosi si effettua mediante diagnosi differenziale di esclusione. Recenti studi genetici hanno ipotizzato che la causa possa risiedere in alcune mutazioni del gene FOXC2<sup>14-15</sup>.

### Linfedema secondario

Il linfedema secondario è il tipo di linfedema più comune ed è causato da danneggiamento o ostruzione dei vasi linfatici. Diverse eziologie possono causare questa tipologia di linfedema come infezioni, traumi, interventi chirurgici. Il linfedema secondario si presenta spesso come conseguenza diretta di una neoplasia infiltrante i tessuti linfatici o come conseguenza dei trattamenti oncologici relativi (chirurgia e radioterapia)<sup>16</sup>.

A livello mondiale, la principale causa di linfedema è la filariosi (nota anche come elephantiasis tropica), un'infezione parassitaria causata dalla *Wuchereria bancrofti*, che colpisce principalmente i paesi in via di sviluppo, principalmente nell'Africa subsahariana e in India<sup>17</sup>. In questa malattia i nematodi parassiti occupano e occludono i vasi linfatici causando stasi linfatica secondaria attraverso l'ostruzione del flusso linfatico. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, più di 120 milioni di individui contraggono l'infezione ogni anno<sup>17</sup>.

La seconda causa più comune di linfedema endemico nel mondo è la podocniosi, un'elefantiasi causata dall'esposizione cronica dei piedi nudi a un terreno argilloso irritante contenente microparticelle di silice<sup>18</sup>. Se assorbite attraverso la pelle, queste particelle minerali inducono un'infiammazione dei vasi linfatici e causano

un'infiammazione linfatica subendoteliale, edema ed eventuale blocco dei canali linfatici<sup>59</sup>. La podoconiosi è endemica negli altopiani dell'Africa tropicale, dell'India settentrionale e dell'America centrale<sup>19-20</sup>.

Nei paesi sviluppati, la principale causa di linfedema secondario si riscontra nei trattamenti oncologici offerti ai pazienti con neoplasie maligne. Le terapie per tumori della mammella, in particolare linfadenectomia e radioterapia, sono la principale causa di linfedema secondario. Ma questa condizione è anche una complicanza comune dei trattamenti per altri tumori solidi<sup>4</sup>. La dissezione chirurgica o l'escissione dei linfonodi porta a una compromissione del drenaggio linfatico. La radioterapia invece provoca il danneggiamento dei vasi linfatici dermici e la fibrosi nodale<sup>21</sup>.

Il linfedema colpisce tra il 29 e il 49% dei pazienti sottoposti a linfadenectomia ascellare e solo il 5-7% dei pazienti trattati con chirurgia del linfonodo sentinella<sup>22-23</sup>. Sebbene molti pazienti sviluppino un edema postoperatorio acuto dell'arto superiore, questo edema in genere si risolve dopo l'intervento. Nella maggior parte dei casi, lo sviluppo del linfedema cronico si verifica in modo progressivo e ritardato, con un esordio molto variabile che si manifesta mesi e talvolta anche anni dopo il trattamento iniziale. Le pazienti con carcinoma mammario presentano segni di linfedema entro 8 mesi dalla dissezione dei linfonodi ascellari e oltre il 75% delle pazienti con linfedema sviluppano i primi sintomi nei primi tre anni dopo l'intervento<sup>6,24</sup>. Lo sviluppo del linfedema degli arti inferiori dopo chirurgia e radioterapia insorge solitamente nel primo anno dal trattamento.

Il linfedema secondario post oncologico si manifesta solitamente come ingrossamento unilaterale cronico delle estremità. Tuttavia, la chirurgia oncologica demolitiva dei tumori della prostata e della cervice uterina può causare linfedema bilaterale<sup>4,23</sup>. La progressione del linfedema secondario è estremamente variabile, con alcuni pazienti affetti che manifestano una condizione relativamente indolente che non necessita di terapia fisica o trattamenti compressivi, ed altri che sviluppano rapidamente una malattia invalidante che influisce gravemente sulle normali attività quotidiane. In generale il linfedema è una condizione progressiva. Trattamenti palliativi precoci come il massaggio linfatico manuale e bendaggi compressivi possono limitare o rallentare la progressione della malattia<sup>24</sup>.

Altre cause minori di linfedema secondario sono l'ipertensione venosa cronica e le ulcere venose, che possono essere associate a una ridotta funzionalità linfatica. Il flebolinfedema indentifica il linfedema causato da una malattia da stasi venosa cronica. Il 20% dei pazienti con malattia venosa cronica presenta un danno linfatico secondario da sovraccarico di liquidi<sup>25-26</sup>.

Anche celluliti ed erisipete ricorrenti determinano danni ai linfatici cutanei e possono causare linfedema solitamente unilaterale<sup>27</sup>. Il linfedema dei genitali esterni può essere invece causato dal linfogranuloma venerum, una malattia a trasmissione sessuale causata da *Chlamydia trachomatis*<sup>28</sup>.

## **Fisiopatologia**

La fisiopatologia del linfedema è poco conosciuta e la progressione della malattia varia fortemente tra diversi pazienti. Anche se è chiaro che il danno linfatico è un fattore determinante, questo non è sufficiente a causare linfedema di per sé, poiché non tutti i pazienti che subiscono un danno linfatico sviluppano linfedema. Inoltre, il linfedema può presentarsi mesi o anni dopo il danno iniziale. Per questo motivo, devono essere individuati altri eventi patologici determinanti lo sviluppo del linfedema.

Il decorso naturale del linfedema è determinato dall'accumulo di linfa, un liquido ricco di proteine nello spazio interstiziale, che provoca i primi sintomi di edema molle nella regione interessata<sup>29</sup>. È stato dimostrato che questo evento iniziale provoca l'infiammazione dei tessuti e la stimolazione della fibrosi attraverso una serie di meccanismi differenti<sup>21,30</sup>. Studi recenti hanno dimostrato che la fibrosi è un regolatore critico della funzione linfatica. Per esempio, la linfadenectomia ascellare provoca fibrosi e perdita dei vasi linfatici capillari nella parte superiore del braccio<sup>30</sup>. In alcuni modelli murini, la fibrosi secondaria alla radioterapia danneggia la capacità di trasporto linfatico e l'inibizione della fibrosi aumenta la funzione linfatica e la rigenerazione tissutale<sup>31</sup>.

Il linfedema, una volta instauratosi, agisce come fattore promuovente la fibrosi. Infatti, il linfedema determina un accumulo significativo di cellule CD4+, che promuovono la

fibrosi tissutale per differenziazione in cellule Th2 che producono citochine profibrotiche come IL4, IL13, TGF- $\beta$ 1<sup>31-32</sup>. Modelli murini hanno dimostrato che l'esaurimento delle cellule CD4+ o l'inibizione della differenziazione Th2 possono prevenire lo sviluppo del linfedema<sup>32</sup>. Il ruolo della fibrosi nella fisiopatologia del linfedema fornisce un razionale per la sua presentazione ritardata dopo un danno linfatico, poiché il grado di fibrosi necessario per determinare la disfunzione linfatica richiede tempo per svilupparsi.

Il deterioramento della funzione linfatica determina la deposizione di tessuto adiposo nei tessuti sottocutanei, caratteristica istologica chiave del linfedema<sup>33</sup>. È, infatti, questo processo che rende il linfedema resistente ai trattamenti conservativi come compressione e terapie manuali. Il sistema linfatico gioca un ruolo importante nella fisiologia del tessuto adiposo e anche un lieve danno linfatico può attivare i geni di differenziazione adipocitaria, l'ipertrofia e proliferazione degli adipociti<sup>33-34</sup>. L'interazione tra adipociti e vasi linfatici sembra essere bidirezionale e studi recenti hanno dimostrato che l'obesità altera notevolmente la funzione linfatica<sup>35</sup>.

### Fattori di rischio

Lo sviluppo del linfedema è stato correlato a una varietà di fattori di rischio, tra cui obesità, radiazioni, infezioni e fattori genetici<sup>36-37</sup>. Tutti questi fattori sono noti promuovere la fibrosi tissutale, che è un mediatore critico di disfunzione linfatica.

L'obesità è stato dimostrato essere un importante fattore di rischio per il linfedema in pazienti affetti da diversi tipi di cancro<sup>36-38</sup>. Individui affetti da obesità severa (BMI >59) hanno maggiori probabilità di sviluppare spontaneamente linfedema degli arti inferiori e i pazienti con un BMI >30 hanno un rischio tre volte maggiore di sviluppare linfedema correlato al cancro al seno rispetto ai pazienti con un BMI inferiore<sup>35,39</sup>. Inoltre, studi sulla terapia fisioterapica del linfedema hanno dimostrato una diminuzione dei volumi degli arti e delle alterazioni della composizione tissutale nei pazienti con linfedema che partecipano a programmi di esercizio monitorati rispetto ai controlli sedentari<sup>40</sup>.

La radioterapia è un altro fattore di rischio riconosciuto per il linfedema nei pazienti trattati per patologia tumorale, inclusi tumori della mammella e ginecologici, melanoma e sarcomi<sup>41</sup>. Gli effetti della radioterapia associata alla chirurgia dovrebbero essere

differenziati dagli effetti delle radiazioni isolate, poiché quest'ultime raramente provocano spontaneamente linfedema. Ciò è confermato da numerosi studi, che dimostrano che solo il 7% dei pazienti con carcinoma mammario trattati con radioterapia senza intervento chirurgico sviluppano linfedema<sup>41</sup>. Il rischio di linfedema dopo radioterapia è risultato essere più alto nelle pazienti che ricevono radiazioni indirizzate ai bacini linfonodali in combinazione con chemioterapia, con un rischio di sviluppare linfedema di circa cinque volte superiore<sup>41</sup>.

È stato inoltre dimostrato che celluliti e infezioni aumentano il rischio di linfedema nei pazienti oncologici. Gould et al hanno riportato in uno studio retrospettivo su 67 pazienti trattati per cancro vulvare un aumento significativo del rischio di sviluppare linfedema nei pazienti affetti da infezioni precoci<sup>42</sup>.

Alcuni fattori genetici predispongono i pazienti a sviluppare il linfedema dopo un intervento chirurgico<sup>10,43</sup>. Uno studio recente ha riportato che le mutazioni di GJC2 (gap junction protein, gamma 2) e del gene codificante per la connessina 47 (CX47) determinano un aumentato rischio di contrarre linfedema secondario postoperatorio<sup>44</sup>. Altre mutazioni responsabili di una maggiore predisposizione a sviluppare linfedema sono quelle che interessano le vie del fattore di crescita degli epatociti (HGF)<sup>45</sup>. Miaskowski ha analizzato 157 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) di 17 geni candidati e ha concluso che una moltitudine di fattori genetici linfangiogeni ed emangiogeni possano contribuire allo sviluppo del linfedema secondario<sup>46-47</sup>.

## **Diagnosi e valutazione clinico-strumentale**

### Anamnesi e valutazione clinica

Se il linfedema avanzato può essere facilmente diagnosticato clinicamente, nelle fasi iniziali condizioni concomitanti come la lipodistrofia, l'obesità e l'insufficienza venosa possono rendere difficile raggiungere la diagnosi corretta. Poiché la diagnosi precoce del linfedema aumenta significativamente il successo della terapia, diversi strumenti diagnostici possono essere utilizzati per valutare la funzione linfatica del paziente al fine di permettere una diagnosi precoce della malattia.

Una dettagliata e accurata anamnesi del paziente è essenziale per individuare i fattori di rischio per lo sviluppo del linfedema e potenziali indicazioni o controindicazioni al trattamento del linfedema. La valutazione del paziente dovrebbe includere l'età di esordio della malattia, la storia familiare, il decorso della condizione, storia di traumi, infezioni, cancro, insufficienza cardiaca, ipotiroidismo, ipoalbuminemia, sepsi, ostruzione venosa o linfatica, radioterapia, chirurgia linfatica e viaggi in aree endemiche per filariosi<sup>1</sup>.

L'età di esordio della patologia e la storia familiare del paziente può aiutare a determinare se si tratta di linfedema primario. Nella maggior parte di questi casi, una malformazione del sistema linfatico sarà chiaramente visibile durante gli studi diagnostico-strumentali (ad es. aplasia, iperplasia o ipoplasia)<sup>47</sup>. Nel caso di familiarità o di linfedema congenito bilaterale, può essere utile lo studio genetico di alcune mutazioni associate al linfedema, incluso il recettore 3 del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR3) che è associato alla malattia di Milroy, la proteina alfa 1 della giunzione gap (GJA1) nel linfedema oculodentodigitale e il fattore di crescita dell'endotelio vascolare C (VEGFC) nel linfedema congenito non-Milroy<sup>10</sup>. Individuare il tipo di linfedema è importante poiché può influenzare le indicazioni terapeutiche. Un paziente con linfedema primario di un arto può essere a rischio di sviluppare linfedema in altre aree corporee; pertanto, può essere instaurato un trattamento preventivo. Inoltre, i pazienti con linfedema primario familiare possono anche scegliere di sottoporsi a valutazione genetica se vogliono avere figli o per determinare se hanno parenti a rischio.

Un'anamnesi completa deve inoltre includere la storia patologica prossima e remota del paziente dato che il linfedema secondario è determinato da un evento estrinseco come cancro, radiazioni, disturbi vascolari, traumi, infezioni cutanee, interventi chirurgici.

Inoltre, l'anamnesi del paziente è importante poiché alcune comorbidità possono causare gonfiore o esacerbare il linfedema o possono essere considerate controindicazioni per il trattamento del linfedema. Ad esempio, entrambi gli arti inferiori possono essere edematosi in caso di insufficienza cardiaca cronica che richiede un'adeguata valutazione cardiologica<sup>48</sup>. Tuttavia, se il gonfiore persiste dopo la

terapia cardiologica, il linfedema può essere sospettato e bendaggi compressivi possono essere utilizzati come trattamento complementare<sup>49</sup>.

La diagnosi differenziale include insufficienza cardiaca congestizia, infezioni, neoplasie maligne (ricorrenti o primarie che causino ostruzione linfatica), insufficienza venosa, trombosi venosa, sindrome post-trombotica, insufficienza renale, insufficienza epatica, squilibri elettrolitici, ipoproteinemia e neuropatie periferiche<sup>50</sup>.

### Esame obiettivo del paziente

I sintomi comuni del linfedema includono gonfiore degli arti, pesantezza, ispessimento/irrigidimento dei tessuti, affaticamento, parestesie, infezioni cutanee ricorrenti e talvolta dolore<sup>49-52</sup>.

Il gonfiore può manifestarsi alle estremità ma anche in aree come il viso, il collo, l'area genitale e il torace (linfedema della linea mediana) che sono però più difficili da trattare mediante bendaggio compressivo<sup>53</sup>.

I primi segni di gonfiore sono solitamente rappresentati da aree di demarcazione sulla cute dove si applica solitamente pressione tramite indumenti e monili<sup>53</sup>. Il linfedema delle estremità di solito esordisce con un gonfiore nella parte dorsale della mano o del piede. Il linfedema poi progredisce prossimalmente, ma occasionalmente può rimanere localizzato.

Il linfedema cronico è solitamente caratterizzato da un edema improntabile e dal segno Kaposi-Stemmer, che consiste nell'incapacità di pizzicare la piega cutanea sull'aspetto dorsale della base del secondo dito del piede. Nelle fasi avanzate, la pelle sopra l'area interessata diventa ipercheratosica e sviluppa papule, placche e noduli verrucosi con fibrosi legnosa sottostante, mettendo il paziente a rischio di cellulite o infezione fungine. La valutazione della regione interessata deve anche rilevare la presenza di cicatrici, ferite aperte e aree di sensibilità alterata. A causa della scarsa guarigione delle ferite, le aree linfedematose sono ad alto rischio di sviluppare ulcere cutanee croniche. Uno dei principali fattori nel determinare lo stadio del linfedema è la risposta all'elevazione dell'arto. Infatti, quando l'edema scompare dopo l'elevazione, il linfedema può ancora essere considerato in una fase iniziale<sup>54</sup>.

## Misurazione degli arti

Le misurazioni volumetriche dell'estremità sono il cardine della diagnosi e del monitoraggio della progressione o risoluzione della malattia. Il volume dell'arto non è però l'unico parametro poiché anche la valutazione dei sintomi e il miglioramento funzionale del paziente sono aspetti fondamentali da tenere in considerazione<sup>55</sup>.

Sebbene siano disponibili molti strumenti per misurare il grado del linfedema (sottrazione di volumi mediante misurazioni dello spostamento di liquidi, misurazioni circonferenziali, perimetria e spettroscopia di bioimpedenza), non esiste un metodo universalmente accettato. È importante notare che, sebbene le modalità di misurazione siano valide e affidabili, non sono intercambiabili. Il metodo scelto deve essere effettuato più volte nel tempo per valutare propriamente la progressione della malattia.

Lo spostamento dell'acqua è considerato il "gold standard" per misurare il volume degli arti. Questo metodo utilizza la legge di Archimede, secondo la quale la quantità di acqua che l'arto sposta quando è immerso in una vasca è uguale al volume dell'arto. Questa tecnica ha dimostrato di essere altamente affidabile, offrendo forse la misurazione più accurata; tuttavia, presenta limitazioni significative rispetto alla sua praticità e quindi viene utilizzato raramente. L'utilizzo di questa procedura è infatti limitato agli arti, richiede elevati standard igienici e non può essere utilizzato per pazienti con ferite aperte o arti estremamente grandi; inoltre non misura il segmento prossimale della coscia o della parte superiore del braccio o di altri distretti centrali<sup>55</sup>.

La misurazione della circonferenza è il metodo più semplice e non invasivo per diagnosticare e valutare il linfedema. La misurazione della circonferenza può essere ottenuta con diversi protocolli (misurazione dell'arto ogni 4 cm, ogni 10 cm, ecc.) o secondo i punti di riferimento anatomici<sup>56</sup>. Utilizzando punti di riferimento anatomici come il processo olecranico per il linfedema dell'estremità superiore e la rotula per il linfedema dell'estremità inferiore, la circonferenza viene misurata con un nastro flessibile non estensibile e controllata nel tempo<sup>57</sup>. Le misurazioni vengono solitamente effettuate a 10 cm prossimalmente e distalmente ai suddetti punti di riferimento, nell'estremità colpite e sana. Possono quindi essere utilizzate per classificare la gravità del linfedema considerando le circonferenze dell'arto sano nel

linfedema monolaterale. Al momento della misurazione è necessario tenere in considerazione la dominanza della mano e di conseguenza la massa muscolare differenziale. Inoltre, una misurazione accurata è piuttosto difficile da ottenere in individui con obesità patologica. Il volume degli arti può anche essere calcolato utilizzando la formula del tronco di cono sfruttando le misurazioni della circonferenza degli arti<sup>58</sup>.

Nel linfedema dell'estremità superiore, le circonferenze degli arti vengono misurate dal polso verso l'ascella con un intervallo di 4 cm (0-44 cm). Allo stesso modo, le misurazioni degli arti inferiori iniziano dai malleoli verso l'inguine (0-84 cm). Il volume in eccesso è la differenza tra due arti misurati. Gli studi hanno dimostrato che il volume calcolato dalla misurazione della circonferenza è altamente correlato alla volumetria dello spostamento d'acqua e l'affidabilità di questo metodo è risultata essere elevata<sup>58</sup>. Le misurazioni della circonferenza dell'arto o le variazioni di volume rispetto all'arto normale sono generalmente considerate significative quando vi è una differenza di circonferenza superiore a 2 cm o una differenza di volume maggiore di 200 cc<sup>54</sup>.

La perometria utilizza uno scanner optoelettronico a infrarossi per valutare il volume dell'arto (esclusi il piede e la mano). Il vantaggio della perometria è l'elevata precisione ottenuta con il suo utilizzo<sup>59</sup>. Il fatto che questa tecnica non richieda il contatto con la pelle consente la misurazione anche degli arti con ferite aperte.

Il tonometro può essere utilizzato per misurare la fibrosi della pelle e dei tessuti molli e registrare i cambiamenti nella compressibilità dei tessuti. Poiché nel linfedema il tessuto sano viene progressivamente sostituito dal tessuto adiposo e successivamente dalla fibrosi, l'elasticità della pelle si riduce e la tonicità aumenta<sup>60</sup>. La tonometria può quindi essere utilizzata per seguire i pazienti e per avere una valutazione dei cambiamenti tissutali che si verificano.

La spettroscopia di bioimpedenza misura l'impedenza di una corrente elettrica di basso livello che viaggia attraverso il corpo. Questa corrente viaggia esclusivamente attraverso il fluido extracellulare, e misura la quantità di fluido extracellulare all'interno di un'estremità, misurando la resistenza del tessuto corporeo al flusso della corrente elettrica<sup>61-63</sup>. Quando il fluido extracellulare e la deposizione interstiziale aumentano, l'impedenza al flusso di corrente diminuisce. Il rapporto di impedenza tra l'arto colpito

e l'arto non affetto è chiamato indice di linfedema (L-Dex). Questa misurazione è stata utilizzata per valutare il linfedema latente, in cui il liquido inizia ad accumularsi, prima che possa clinicamente evidente.

## **Esami diagnostici**

Nella maggior parte dei casi, gli esami strumentali e radiologici non sono essenziali per la diagnosi, ma possono essere utilizzati per la conferma del sospetto diagnostico e per determinare il grado della malattia e lo stato funzionale del sistema linfatico. Inoltre, moderne tecniche radiologiche possono aiutare a definire l'intervento terapeutico più appropriato.

### Linfoscintigrafia

La linfoscintigrafia è l'attuale tecnica "gold standard" per studiare lo stato funzionale del sistema linfatico. Visualizzando la rete linfatica, la linfoscintigrafia consente il rilevamento di anomalie nel flusso linfatico<sup>64</sup>. La tecnica ha una sensibilità e specificità riportate per il linfedema rispettivamente di circa il 73% e il 100%. Una molecola marcata (colloide o albumina sierica umana) viene iniettata direttamente nel derma a livello dello spazio interdigitale dell'arto colpito. Il sistema linfatico assorbe la macromolecola colloidale radiomarcata e il movimento linfatico viene monitorato con una gamma camera. I principali tronchi linfatici e linfonodali possono essere visualizzati insieme al flusso dinamico della linfa. Le anomalie tipiche individuate nei pazienti affetti da linfedema comprendono il trasporto ritardato del tracciante ai linfonodi regionali, la visualizzazione assente o ritardata dei linfonodi, la visualizzazione di vasi linfatici collaterali e la presenza di aree di riflusso del tracciante nel derma (Figura 1)<sup>65</sup>.

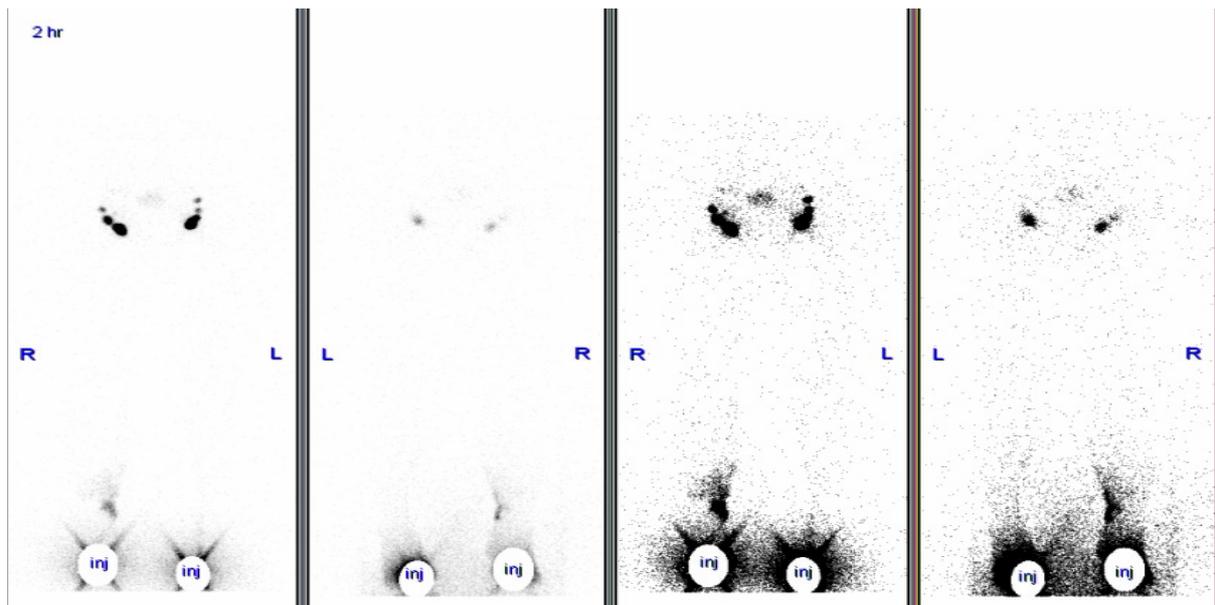


Figura 1 Esempio di studio linfo-scintigrafico degli arti inferiori

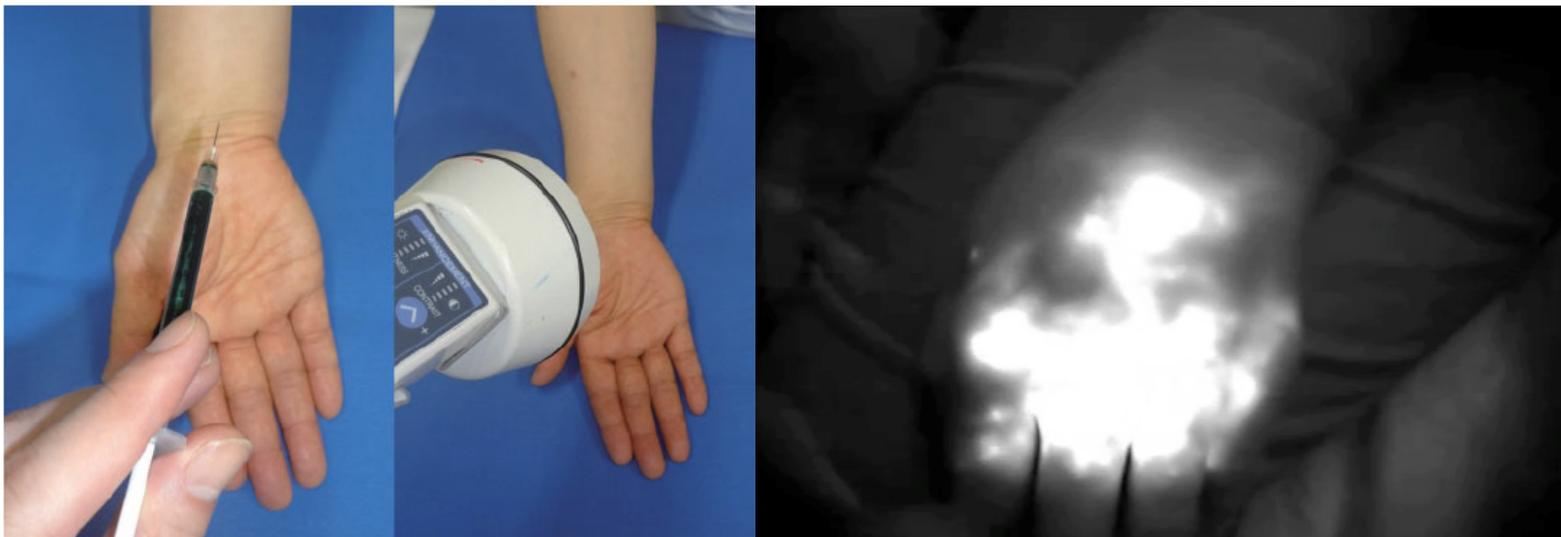
La tempistica dello studio funzionale dipende dal centro diagnostico, ma generalmente è preferibile ottenere una immagine precoce dopo l'iniezione (15 minuti) e un'immagine ritardata (almeno 60 minuti, ma anche fino a 4 ore). Un'immagine precoce è necessaria per chiarire l'estensione della funzione dei vasi linfatici. Un'immagine ritardata è importante per valutare il reflusso dermico nei tessuti superficiali. Questi studi sono, in generale, eseguiti come analisi qualitative; tuttavia, alcuni centri hanno riportato analisi linfo-scintigrafiche quantitative basate sull'assorbimento aggiustato per fattori specifici come il decadimento e l'indice di trasporto linfatico<sup>65</sup>. In generale, questa tecnica aiuta a definire il danno linfatico e la possibile risposta al trattamento. Nonostante i suoi vantaggi, la linfo-scintigrafia è tecnicamente onerosa. Inoltre, non è disponibile in tutte le strutture sanitarie e comporta l'esposizione del paziente alle radiazioni.

### Linfografia al verde di indocianina

La linfografia al verde di indocianina (ICG) consente la visualizzazione di un'immagine funzionale del drenaggio linfatico in tempo reale. Nella linfografia ICG, un colorante, il verde indocianina (ICG) viene iniettato per via intradermica o sottocutanea e il tessuto in analisi viene osservato con una telecamera a infrarossi.

Poiché la linfografia ICG visualizza i flussi linfatici superficiali (1-2 cm dalla superficie corporea) in modo molto piú chiaro rispetto alla linfoscintigrafia, questa tecnica non solo aiuta nella stadiazione accurata del linfedema ma anche nel trattamento chirurgico quando indicato. Va notato però che il sistema non è in grado di rilevare vasi linfatici e strutture piú profonde di 2 cm. Per questo motivo l'imaging ICG non ha la capacità di visualizzare e fornire un'immagine completa dei vasi linfatici<sup>65</sup>.

Dopo l'iniezione sottocutanea di verde indocianina, una telecamera a infrarossi viene utilizzata per visualizzare i flussi linfatici in tempo reale senza il rischio di esposizione alle radiazioni (Figura 2). Vengono solitamente iniettati per via intradermica 0,2 ml di ICG (al primo spazio interdigitale del piede e al margine laterale del tendine di Achille per l'estremità inferiore e al secondo spazio interdigitale della mano e al margine ulnare del tendine palmare lungo a livello del polso per l'estremità superiore)<sup>66-67</sup>.



*Figura 2 Esempio di linfografia ICG, iniezione del colorante, mappatura e valutazione alla camera a infrarossi*

La linfografia dinamica ICG consiste di 2 fasi di osservazione; la prima fase serve per la valutazione della funzione della funzione. Immediatamente dopo l'iniezione di ICG, si ottengono immagini del flusso linfatico utilizzando un sistema di telecamere a infrarossi (fase transitoria). A 5 minuti dall'iniezione, viene calcolata la velocità ICG (ICGv); la distanza (in cm) dal sito di iniezione al punto prossimale evidenziato dall'ICG è divisa per il tempo (min). L'ICGv diminuisce con la progressione della condizione della malattia di linfedema. Quando il movimento dell'ICG raggiunge un plateau, viene eseguita la seconda osservazione (fase del plateau). In un arto intatto l'ICG raggiunge

un plateau entro 5 minuti, mentre impiega più tempo in un arto linfedematoso. La fase di plateau continua fino a 72 ore dopo l'iniezione di ICG. Pertanto, la valutazione della circolazione linfatica nella fase di plateau dovrebbe essere eseguita tra 2 e 72 ore dopo l'iniezione di ICG. In un ambiente ambulatoriale, l'ICG viene iniettato al mattino e l'osservazione della fase di plateau viene eseguita nel pomeriggio. Durante il ricovero, l'osservazione della fase di plateau viene eseguita il giorno dopo l'iniezione di ICG.

I risultati della linfografia ICG nel linfedema ostruttivo sono divisi in 2 modelli; pattern lineare o normale e pattern anormale caratterizzato da reflusso dermico (DB). Il modello DB è suddiviso in 3 sottomodelli: progressivamente splash, stardust e diffuso a seconda della progressione della malattia (Figura 3) <sup>67</sup>.



*Figura 3 stadiazione ICG del linfedema, da sinistra a destra, pattern normale, splash, stardust e diffuso*

Il modello lineare è osservato in condizioni normali e rappresenta i flussi linfatici dei collettori linfatici. L'ostruzione del flusso linfatico porta alla dilatazione dei vasi collettori linfatici e dei capillari che fungono da vie linfatiche collaterali, e questo è visto nel pattern splash sulla linfografia ICG. Quando le vie collaterale non sono sufficienti a

compensare il sovraccarico linfatico, si verifica uno stravasamento di linfa, che viene visto come macchie sulla linfografia ICG (pattern Stardust). Con la progressione dello stravasamento linfatico, si ottiene un'immagine diffusa sulla linfografia ICG (pattern diffuso)<sup>67</sup>.

### Ecografia

Recentemente sono state descritte nuove tecniche radiologiche per lo studio del linfedema come l'ecografia<sup>68</sup>. Con le tecniche standard l'identificazione dei vasi linfatici diventa più difficile con la progressione del linfedema. L'ecografia si è rivelata superiore nel rilevamento dei vasi linfatici sani rispetto alla linfangiografia ICG, soprattutto nei casi di grave reflusso dermico. Pertanto, questo strumento di imaging sta iniziando a essere utilizzato più comunemente nella valutazione preoperatoria del linfedema.

Viene impiegata una sonda di tipo lineare di 15-18 MHz per l'osservazione dei piani superficiali, con modalità color Doppler. La tecnica ha un'elevata sensibilità e specificità ed è stata dimostrata in grado di rilevare vasi linfatici con un diametro fino a 0,4 mm con un alto grado di affidabilità<sup>68</sup>. Inoltre, l'ecografia preoperatoria è molto utile per identificare la posizione dei vasi venosi e linfatici per l'anastomosi linfatico-venosa, abbreviando così i tempi operatori e consentendo un'incisione cutanea più mirata. Tuttavia, questa tecnica necessita di una formazione adeguata al fine di ottenere quante più informazioni possibili e accurate dall'esame.

### Imaging a risonanza magnetica

La risonanza magnetica può essere utilizzata per valutare la presenza e la gravità dell'edema e differenziare il fluido dalla deposizione di grasso. La caratteristica assenza di edema all'interno del compartimento muscolare aiuta a distinguere il linfedema da altre forme di edema. La risonanza magnetica è superiore alla tomografia computerizzata perché può rilevare l'accumulo di fluidi e il pattern a "nido d'ape" del tessuto sottocutaneo, specifico del linfedema. Finora l'uso della risonanza magnetica (MRI) non è stato ampiamente adottato, dati i costi e la complessità della procedura<sup>69</sup>.

### **Stadiazione del linfedema**

Sebbene siano stati proposti numerosi sistemi classificativi, il sistema di stadiazione dell'International Society of Lymphology, basato sulle caratteristiche cliniche e sui cambiamenti dell'edema degli arti, è la classificazione più utilizzata per il linfedema<sup>63</sup>. I pazienti sono classificati in stadio 0 (linfedema latente) quando i vasi linfatici sono stati danneggiati con conseguente alterazione del trasporto di liquidi, ma non vi è alcun edema misurabile. Il linfedema di stadio I (linfedema spontaneamente reversibile) si verifica con l'insorgenza di gonfiore e il miglioramento di questi sintomi si verifica con bendaggi compressivi. Nello stadio II (linfedema spontaneamente irreversibile) depositi significativi di acidi grassi e accumulo di liquidi ricchi di proteine rendono difficilissime la reversibilità dei sintomi anche con l'elevazione dell'arto. Si distinguono due sottostadi, IIa e IIb, a seconda che l'edema sia improntabile o non improntabile.

Il linfedema di stadio III, elefantiasi linfostatica, è lo stadio finale e più grave della progressione del linfedema. È caratterizzato da grave gonfiore, fibrosi, adiposità e significativo ispessimento della pelle sotto forma di ipercheratosi o acantosi.

## IL TRATTAMENTO DEL LINFEDEMA

Il trattamento del linfedema consiste essenzialmente in due gruppi di trattamento<sup>70</sup>. Distinguiamo trattamenti conservativi (terapia fisioterapica, drenaggio manuale, terapia compressiva e pneumatica) e trattamenti chirurgici<sup>70-73</sup>. A loro volta i trattamenti chirurgici possono essere distinti in trattamenti demolitivi (modified Charles, Homan, amputazioni, liposuzione ed escissioni) e trattamenti ricostruttivi (trapianti linfonodali e anastomosi linfatico-venulari)<sup>74</sup>.

### **Trattamenti conservativi**

L'obiettivo dei trattamenti conservativi è controllare l'edema al fine di mantenere la funzionalità dell'arto colpito e prevenire potenziali complicanze. Nella maggior parte dei casi, il linfedema in fase iniziale può essere trattato con metodi conservativi con risultati soddisfacenti. La compressione esterna è il cardine del trattamento conservativo con una riduzione complessiva del volume dell'arto fino al 60%<sup>74</sup>. L'intervento chirurgico può essere necessario quando il trattamento conservativo non consente di ottenere risultati soddisfacenti.

### Terapia decongestionante combinata

La terapia decongestiva combinata (CDT), considerata lo standard di trattamento del linfedema precoce, è un approccio multimodale alla gestione del linfedema che combina quattro elementi: drenaggio linfatico manuale, terapia compressiva, esercizio e cura della pelle. Viene effettuato in due fasi: una fase riduttiva iniziale intensiva e una fase di mantenimento.

Il drenaggio linfatico manuale (MLD) è una tecnica di massaggio circolare o a spirale che utilizza una bassa pressione (30-40 mm Hg) e una bassa frequenza per migliorare la contrattilità linfatica e reindirizzare il flusso linfatico attraverso i canali linfatici cutanei

non ostruiti. È sicuro e utile se combinato con bendaggi compressivi<sup>75</sup>. Il suo beneficio è più pronunciato nei pazienti con linfedema da lieve a moderato. Ogni sessione di solito dura circa 60 minuti e dovrebbe essere eseguita da un fisioterapista specializzato e addestrato.

La compressione esterna è l'elemento chiave della gestione di tutti gli stadi del linfedema. Migliora il flusso linfatico e il ritorno venoso garantendo così il controllo del volume, inoltre riduce i detriti proteici accumulati e mantiene l'integrità della pelle. Gli indumenti elastici compressivi devono essere comodi e calzare correttamente poiché devono essere usati continuamente durante il giorno. Possono essere rimossi quando le estremità sono sollevate. La compressione deve essere graduata in modo da aumentare da distale a prossimale. Altri strumenti preziosi sono i dispositivi di compressione pneumatica che circondano l'arto con un manicotto contenente camere compresse d'aria. Queste camere vengono gradualmente riempite di aria per fornire una compressione attiva da distale a prossimale che aiuta a spostare la linfa fuori dall'arto gonfio.

Gli esercizi fisici nel trattamento del linfedema consistono in un particolare gruppo di movimenti ripetitivi che attivano la pompa muscolo-scheletrica e apportano un ulteriore beneficio al trattamento compressivo. I pazienti idealmente dovrebbero esercitarsi quotidianamente per 30 minuti indossando indumenti compressivi. L'esercizio migliora il flusso linfatico e può anche migliorare il riassorbimento delle proteine<sup>76</sup>.

La pelle degli arti linfedematosi deve essere pulita regolarmente e protetta da traumi esterni. Le dita dei piedi devono essere accuratamente asciugate dopo averle lavate per evitare infezioni fungine. A causa della ridotta risposta immunitaria, del ricco fluido proteico e della riduzione dell'apporto di ossigeno, le estremità linfedematose sono più suscettibili a infezioni ricorrenti dei tessuti molli. La cellulite è il tipo di infezione più comune nei pazienti con linfedema, ma sono state segnalate anche erisipela e linfangite<sup>73</sup>. Episodi di cellulite e linfedema favoriscono l'insorgenza l'uno dell'altro in un circolo vizioso di eventi.

Nei casi di linfedema associato all'obesità, è fortemente raccomandata la riduzione del peso. L'obesità, infatti, determina infiammazione cronica, danni ai vasi linfatici e

conseguente aggravamento del linfedema. Inoltre, la riduzione dell'indice di massa corporea è utile nel diminuire il volume dell'arto affetto dal linfedema<sup>76</sup>.

## **Trattamento chirurgico**

Il trattamento chirurgico del linfedema comprende due gruppi di procedure chirurgiche: i trattamenti demolitivi o escissionali (modified Charles, Homan, amputazioni, liposuzione ed escissioni) e i trattamenti ricostruttivi o fisiologici (trapianti linfonodali e anastomosi linfatico-venulari).

### Procedure escissionali

Il linfedema refrattario alla gestione conservativa può richiedere procedure chirurgiche demolitive piuttosto invasive. Le procedure di escissione mirano a ridurre il sovraccarico linfatico rimuovendo il tessuto affetto. Questo approccio di resezione o procedura di debulking comporta l'asportazione di tessuto sottocutaneo in eccesso e può includere o meno l'asportazione della pelle sovrastante<sup>12</sup>.

### *Riduzione radicale del linfedema con conservazione dei vasi perforatori (RRPP)*

RRPP si basa sulla conoscenza dei vasi perforanti cutanei, consentendo escissioni più radicali, preservando la perfusione degli angiosomi. Tra le procedure di escissione disponibili, RRPP ha dimostrato di ottenere risultati accettabili e sostenibili. Questa tecnica è particolarmente utile nel linfedema dell'arto inferiore, raggiungendo una riduzione complessiva della circonferenza del 52%<sup>75,77</sup>. Questa procedura viene eseguita utilizzando un laccio emostatico pneumatico, posizionato il più prossimalmente possibile sull'estremità. Nell'arto inferiore, i vasi cutanei perforanti delle arterie tibiale e peroneale posteriori sono mappati con sonda Doppler manuale al di sopra dei livelli dei malleoli mediali e laterali rispettivamente. Al centro della gamba vengono identificati i vasi perforanti sul lato mediale e laterale, che forniscono rispettivamente i lembi cutanei mediali e laterali. Due cm di fascia e grasso sono conservati attorno ai due vasi principali nei lembi cutanei mediali e laterali. Viene quindi disegnata un'ellisse cutanea, che rappresenta l'area che verrà asportata dopo

la conservazione dei peforanti cutanei. La dimensione di queste ellissi dipende dalla dimensione della gamba e dalla quantità di debulking pianificata chirurgicamente<sup>77</sup>. Le incisioni vengono praticate fino al livello della fascia profonda sovrastante i compartimenti muscolari. Tutti gli strati sopra questa fascia sono elevati in blocco, su entrambi i lati mediale e laterale della gamba. Nell'arto superiore invece viene confermata la localizzazione di perforanti dalle arterie radiali e ulnari utilizzando una sonda Doppler portatile. La procedura si compie quindi in maniera simile a quanto descritto per l'arto inferiore.

#### *Procedure Charles e Charles modificato*

Storicamente, la procedura di Charles è stata utilizzata come trattamento mirato a ridurre il carico linfatico dell'arto affetto. I pazienti con linfedema cronico avanzato con indurimento, fibrosi della pelle, ipercheratosi e fistole multiple possono essere trattati con la procedura di Charles. La procedura di Charles può comportare una riduzione del 30% della circonferenza, che può essere mantenuta per un periodo di tre anni, con conseguente riduzione del 90% degli episodi di cellulite.

Durante questa procedura viene posizionata una fascia emostatica pneumatica sull'arto prossimale che viene gonfiata dopo il dissanguamento dell'arto stesso. Un innesto cutaneo a spessore parziale viene prelevato dall'intera circonferenza della porzione prossimale dell'arto interessato in direzione da prossimale a distale (assiale). È imperativo che le lunghezze degli innesti siano più lunghi possibile per garantire la successiva copertura. Il tessuto fibrosclerotico linfedematoso viene quindi separato dalla fascia profonda mediante dissezione smussa, rimuovendo tutto il tessuto molle superficiale fino alla fascia profonda.

Una volta che la gamba è stata disepitelizzata, vengono applicate garze imbevute di adrenalina e bendaggi compressivi. Vengono eseguite due escissioni a cuneo a partire dalle linee mediale e laterale medio-assiali. Gli innesti cutanei vengono quindi applicati sulle aree esposte e fissati con multiple suture. Infine, vengono applicate medicazioni non aderenti, garze, e bendaggi compressivi.

Le potenziali complicanze di questa procedura sono la perdita degli innesti, infezioni, la non guarigione delle ferite, l'ipercheratosi, l'ulcerazione e l'aggravamento del

linfedema del piede. Per prevenire questi problemi, molti autori hanno descritto una procedura di Charles modificata. Van der Walt et al. ha presentato una procedura di Charles modificata, applicando una medicazione a pressione negativa dopo l'intervento di debulking iniziale<sup>79</sup>. La procedura di escissione può essere combinata con il trasferimento di lembo linfonodale; tale tecnica sviluppata dal nostro gruppo è nota come "procedura di Charles modificata da Chen"<sup>80</sup>.

## Procedure funzionali

### *Anastomosi linfatico-venosa*

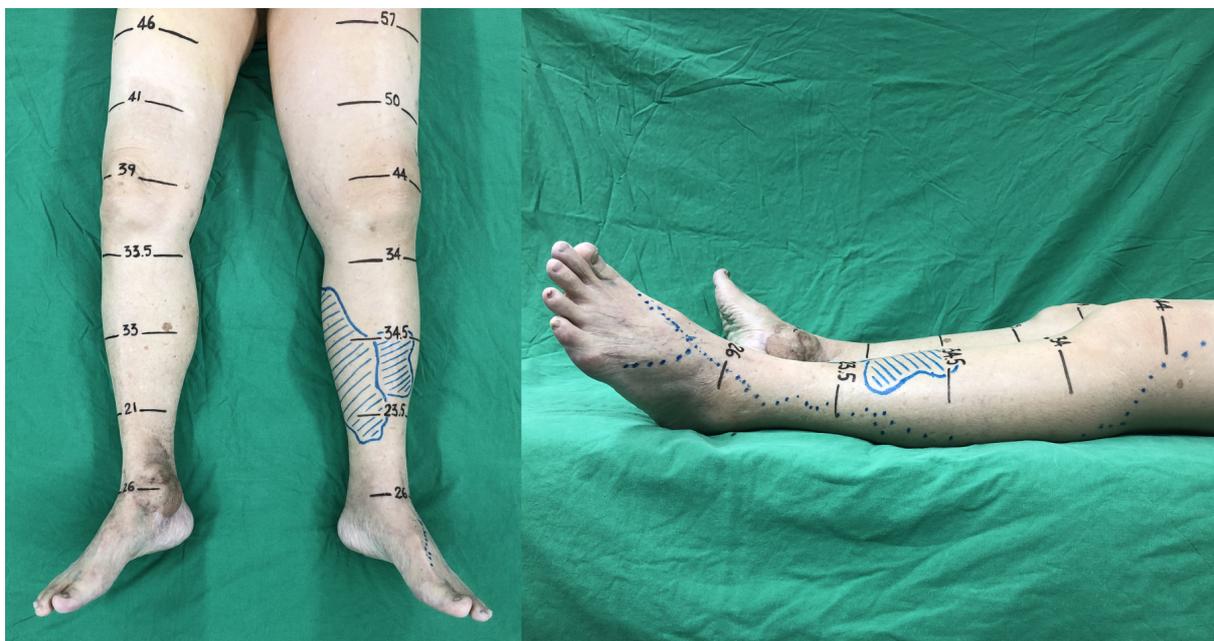
Le innovative tecniche microchirurgiche sviluppate alla fine dello scorso secolo hanno consentito lo sviluppo di nuove frontiere chirurgiche per il trattamento del linfedema, classificate come procedure ricostruttive o fisiologiche. Tra queste, una delle procedure più comunemente praticate è l'anastomosi linfatico-venulare (LVA), un approccio chirurgico volto a bypassare le aree linfatiche danneggiate deviando la linfa nel sistema venoso distale dalle aree di ostruzione<sup>81</sup>.

Ad oggi non esiste ancora una tecnica comunemente accettata e standardizzata per le LVA. Diversi autori usano diverse metodiche in termini di tempistiche, numero, posizione e configurazione delle anastomosi. Anche se le LVA sono state utilizzate in tutti gli stadi del linfedema, si ritiene generalmente che questa tecnica sia più facile ed efficace nelle prime fasi della malattia, o anche in un approccio profilattico durante la chirurgia demolitiva<sup>82-83</sup>. Non c'è nessun consenso sul miglior sito anatomico dove effettuare le anastomosi, ed alcuni chirurghi effettuano anastomosi a più livelli, al fine di aumentare le possibilità di successo; altri autori pensano che questa procedura a più livelli possa provocare un'ulteriore interruzione di un sistema linfatico già compromesso<sup>84-86</sup>.

Ciò su cui molti autori hanno concordato, tuttavia, è che il successo degli LVA è determinato da alcuni fattori. In primo luogo, è importante identificare un canale linfatico idoneo, di solito utilizzando un colorante iniettato distalmente alla zona di

danno, come il blu di metilene, o la linfografia ICG (o entrambe le sostanze nella stessa procedura).

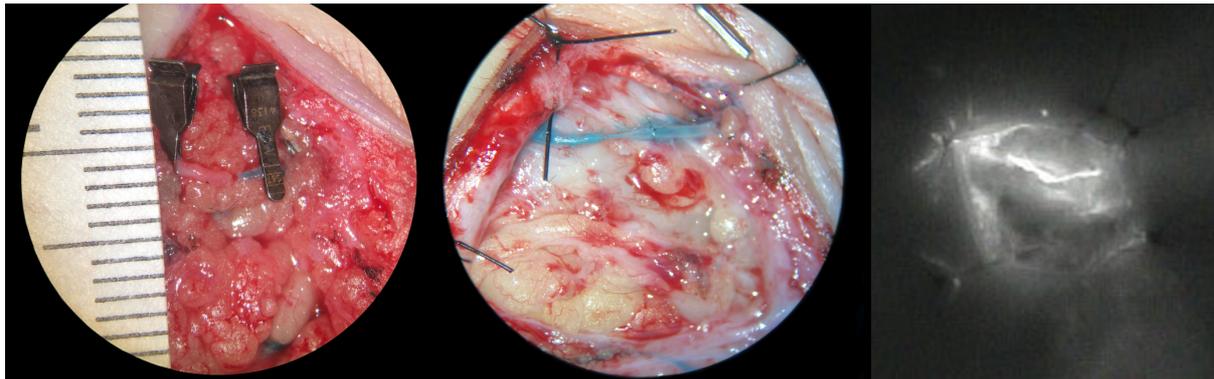
La procedura può essere condotta in anestesia locale o generale in regime ambulatoriale o di day hospital. Poiché il verde di indocianina può essere visualizzato sulla cute con una telecamera nel vicino infrarosso prima dell'incisione chirurgica, la linfangiografia a ICG è utile per mappare i canali linfatici funzionanti prima dell'incisione stessa. Quindi, secondo la mappatura linfatica, vengono eseguite incisioni di 2-3 cm di lunghezza nella posizione scelta per le anastomosi (Figura 4).



*Figura 4 Mappatura preoperatoria con linfografia a ICG*

I vasi linfatici vengono dissecati utilizzando un microscopio operatorio con ingrandimento da 20x a 30x. Durante l'esplorazione, i vasi linfatici funzionanti possono essere individuati tramite il blu di metilene (Figura 5). Dopo la selezione dei linfatici, deve essere individuata una vena idonea, di dimensioni compatibili, situata nella posizione corretta. Le venule piccole, di diametro inferiore a 0,5 mm, sono preferibili perché i vasi più grandi presentano solitamente un'elevata pressione intraluminale che può determinare il reflusso venoso nel vaso linfatico dopo l'anastomosi. Questo è responsabile non solo della possibile ostruzione della sede anastomotica, con mancato miglioramento del linfedema, ma anche di ecchimosi e, in alcuni casi, di

peggioramento del linfedema dell'arto. Le venule sottocutanee scelte vengono anastomizzate ai corrispondenti linfatici identificati, utilizzando tecniche super e microchirurgiche con un ago da 50  $\mu\text{m}$  (11-0 o 12-0 nylon). Le anastomosi possono essere eseguite in maniera end-to-end o end-to-side. L'immediata pervietà dell'anastomosi e la direzione del flusso possono essere dimostrate con il colorante blu di metilene o la linfografia ICG (Figura 5).



*Figura 5 Esecuzione di LVA al microscopio: a sinistra venula e linfatico vengono individuati, al centro l'anastomosi è stata eseguita, a destra la pervietà dell'anastomosi viene verificata con camera a infrarossi per ICG*

Negli ultimi anni le LVA si sono affermate come uno strumento essenziale nella gestione del linfedema. Diversi studi hanno mostrato miglioramenti nei pazienti trattati con LVA. O'Brien et al., in un follow up a lungo termine su 90 pazienti trattati con LVA, hanno riscontrato miglioramenti oggettivi nel 42% dei pazienti, miglioramenti soggettivi nel 73% dei pazienti e una riduzione media del volume del 44%. Chang et al. hanno valutato una popolazione di 100 pazienti consecutivi 12 mesi dopo LVA, trovando il trattamento efficace nel migliorare il linfedema, in particolare nei pazienti con linfedema in fase iniziale. In questi pazienti è stato possibile ottenere una riduzione del volume differenziale medio del 61% a 12 mesi<sup>52</sup>. Mentre i pazienti con linfedema in stadio avanzato, con pochi vasi linfatici funzionanti e fibrosi tissutale significativa, hanno mostrato risultati meno impressionanti con un volume differenziale medio solo del 17% a 12 mesi. Questa tecnica ha un basso tasso di complicanze, che di solito sono lievi come infezioni locali, fistole linfatiche e ritardata guarigione delle incisioni chirurgiche.

#### *Trapianto linfonodale*

Il trapianto linfonodale vascolarizzato (VLNT) è un trattamento innovativo basato sul concetto di "sostituzione del simile con il simile" mediante il trapianto di linfonodi vascolarizzati in un'area in cui il sistema linfatico risulta danneggiato<sup>86</sup>. Tuttavia, il meccanismo d'azione della tecnica rimane ancor irrisolto. Inoltre, non vi sono evidenze scientifiche robuste riguardo il sito del donatore e il sito ricevente prescelti e il trattamento postoperatorio.

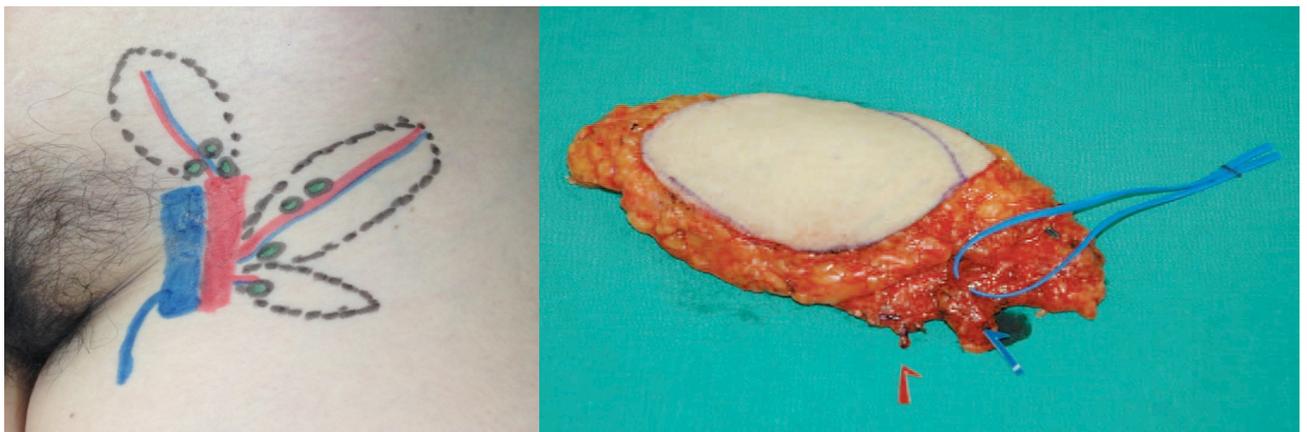
Per quanto riguarda il meccanismo d'azione di questa tecnica, sono state proposte due teorie principali. Il primo vede il VLNT come una "pompa" o una "spugna" che assorbe la linfa e, attraverso le connessioni linfovenose nei tessuti trapiantati, la dirige nel circolo venoso. L'altra ipotesi proposta è che il VLNT agisca per linfoangiogenesi, ovvero mediante la stimolazione delle connessioni linfatiche efferenti e afferenti tra linfonodo e il letto ricevente. Secondo questa teoria i mediatori linfoangiogeni contenuti nel tessuto trasferito agiscono localmente per stimolare la crescita linfatica mediante il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF)<sup>87</sup>.

Nonostante la nostra comprensione relativamente limitata del suo meccanismo d'azione, il VLNT si è dimostrato sicuro ed efficace nel trattamento del linfedema ed è diventato un trattamento sempre più popolare. Probabilmente il meccanismo d'azione di questa tecnica è una combinazione sia delle ipotesi citate che di altri fattori che non sono stati ancora descritti<sup>86</sup>.

Tra i possibili siti donatori per le procedure di VLNT, sono stati descritti diversi lembi linfonodali, tra cui il lembo inguinale, il lembo sottomentoniero, il lembo sopraclavicolare, il lembo gastroepiloico e il lembo linfonodale toracico<sup>86</sup>.

Il lembo inguinale è il lembo più comunemente usato per il trasferimento linfonodale. Basato sui vasi iliaci circonflessi superficiali o sull'arteria mediale dell'arteria femorale comune, presenta diversi vantaggi, tra cui una cicatrice poco appariscente del sito donatore, un'anatomia affidabile, la presenza di più linfonodi e la possibilità di prelievo combinato nella ricostruzione microchirurgica del seno<sup>87-88</sup>. Gli svantaggi sono le piccole dimensioni dell'arteria donatrice, il peduncolo vascolare corto e il potenziale linfedema iatrogeno dell'arto inferiore dopo il prelievo<sup>88</sup>. Al fine di prevenire l'insorgenza di linfedema iatrogeno, i modelli di drenaggio linfatico della parete addominale inferiore e degli arti inferiori sono stati oggetto di numerosi studi, che

hanno riscontrato che i linfonodi che drenano il basso addome si trovano laterali e più superficiali rispetto all'arteria femorale mentre quelli che drenano l'estremità inferiore si trovano medialmente all'arteria femorale nel triangolo femorale<sup>85</sup>. Poiché il rischio di linfedema iatrogeno a seguito di trasferimento linfonodale inguinale è un rischio reale, deve essere discusso con il paziente prima dell'intervento chirurgico e devono essere compiute tutte le misure operatorie tecniche necessarie per ridurre questa complicanza.



*Figura 6 Lembo linfonodale inguinale, disegno preoperatorio a sinistra e lembo prelevato a destra*

Il lembo sottomentoniero è un altro lembo molto utilizzato nella chirurgia del trapianto linfonodale e si basa sull'arteria sottomentoniera che trasporta fino a sei linfonodi dei livelli 1A e 1B<sup>89</sup>. Questo lembo include un numero adeguato di linfonodi, presenta un'anatomia affidabile, le dimensioni dell'arteria sottomentoniera e facciale sono adeguate a garantire un'anastomosi robusta. Il prelievo è relativamente facile con un potenziale limitato di linfedema iatrogeno<sup>89</sup>. D'altra parte, vi è il rischio di danneggiare il nervo mandibolare marginale durante il prelievo, il rischio di paralisi del platismo e una cicatrice visibile sulla parte superiore del collo. Per evitare questi potenziali svantaggi, il chirurgo può eseguire la dissezione del nervo mandibolare marginale al microscopio operatorio e utilizzare un approccio conservativo del platismo durante il prelievo.

Il lembo gastroepiploico permette di prelevare un gran numero di linfonodi ma richiede l'ingresso nella cavità peritoneale, con potenziali rischi di danneggiare le strutture circostanti e creare aderenze cicatriziali intraperitoneali. Questo lembo manca di una

componente cutanea per la copertura e richiede un innesto cutaneo se il lembo non può essere adeguatamente inserito nel sito ricevente. Come vantaggio, non sembra esserci alcun rischio di linfedema gastrointestinale, anche se sono disponibili dati limitati sulle sequele a lungo termine<sup>90</sup>.

Il lembo sopraclavicolare è vascolarizzato dai vasi cervicali trasversali. È un lembo sottile e può essere prelevato sia con che senza una paletta cutanea<sup>85</sup>. Rispetto ad altri lembi più comunemente usati, come i lembi inguinali e sottomentonieri, ha una densità e un numero di linfonodi limitato. Se possibile, è consigliabile prelevare questo lembo dal lato destro e prestare attenzione quando lo si preleva dal lato sinistro, poiché è presente a quel livello il dotto toracico. Un altro inconveniente è la potenziale lesione del nervo sopraclavicolare, che può causare anestesia della parete laterale superiore del torace.



Figura 7Figura 6 Lembo linfonodale sovraclavicolare, disegno preoperatorio a sinistra e lembo prelevato a destra

Infine, il lembo toracico si basa su lunghi rami dell'arteria toracica o toracodorsale che includono linfonodi ascellari di livello I. Questa regione di prelievo può essere facilmente esplorata durante gli interventi chirurgici di dissezione ascellare. Il numero di linfonodi prelevabili con questo lembo è adeguato e i vasi donatori sono di calibro e lunghezza sufficienti per l'anastomosi, ma a volte il peduncolo vascolare è inaffidabile dato che può derivare dall'arteria toracodorsale o laterale toracica. Come complicanza si può dover sacrificare il nervo toracodorsale. La limitazione di questo lembo è che comporta il rischio intrinseco di causare linfedema iatrogeno all'arto superiore. In modo analogo a quanto descritto per il lembo inguinale<sup>85</sup>.

Dopo la scelta del lembo, è necessario pianificare accuratamente il sito ricevente per il trasferimento del lembo, basandosi sulla distribuzione del linfedema, sulla disponibilità dei vasi riceventi, sulla presenza di cicatrici di precedenti interventi chirurgici. I siti riceventi per l'estremità superiore sono l'ascella, il gomito e il polso, mentre l'inguine, il ginocchio posteriore e la caviglia sono utilizzati nell'estremità inferiore.

Il rationale per utilizzare l'ascella o l'inguine come siti riceventi è che dopo un precedente intervento chirurgico in queste aree risulta una cicatrice spesso retraente. Il vantaggio consiste nella possibilità di eseguire un'ampia rimozione della cicatrice insieme al posizionamento di tessuto sano e ben vascolarizzato. Inoltre, quando i lembi sono posizionati in queste aree, sono anche più facilmente intascati, con soddisfacente risultato estetico. I siti riceventi distali, invece, hanno una dissezione più facile e consentono il posizionamento del lembo nell'estremità dove l'accumulo di liquido è solitamente maggiore<sup>85</sup>. L'aspetto estetico del lembo distale è generalmente meno soddisfacente, per l'ingombro del tessuto trapiantato, ma può essere risolto con interventi chirurgici successivi.

### *Liposuzione*

La liposuzione può considerarsi una terapia escissionale perché rimuove il tessuto adiposo in eccesso ma anche una terapia funzionale per la minima invasività e il fatto che riducendo il carico della stasi dei liquidi e l'edema, promuove la funzione di pompa linfatica, senza danneggiare le strutture tissutali, in quanto compiuta con strumenti smussi,

La liposuzione è una procedura inizialmente sviluppata per il rimodellamento corporeo e utilizza una piccola cannula metallica collegata ad un dispositivo di aspirazione. La cannula viene quindi inserita nel tessuto sottocutaneo per rimuovere il tessuto adiposo in eccesso con un movimento ampio in senso multidirezionale. Sono stati avanzati dubbi sul fatto che questo strumento possa causare danni al sistema linfatico. Diversi studi sono stati condotti e sembra che il danno traumatico al sistema linfatico possa essere evitato eseguendo la procedura di liposuzione in senso assiale<sup>91-93</sup>.

Nei pazienti affetti da linfedema un trattamento chirurgico mirato alla rimozione del tessuto adiposo esuberante può fornire un significativo sollievo dai sintomi. Il ruolo della liposuzione nel trattamento del linfedema, infatti, non è quello di migliorare la funzione linfatica ma di ottenere una riduzione completa e istantanea del volume degli arti colpiti rimuovendo il tessuto adiposo depositato<sup>93</sup>.

Inoltre, diversi studi hanno esaminato la liposuzione combinata con altre terapie per mantenere buoni risultati nel tempo senza richiedere l'uso di indumenti compressivi a lungo termine. Poiché la liposuzione è finalizzata alla rimozione del tessuto adiposo, è considerata meno efficace nella fase avanzata del linfedema, quando il grasso viene sostituito da tessuto fibroso compatto. Sono state sviluppate diverse tecniche di liposuzione per ottenere i risultati più soddisfacenti. Diversi studi hanno confermato che, con la liposuzione, fino a 4,5 L di volume in eccesso possono essere efficacemente rimossi dal linfedema cronico del braccio<sup>92</sup>. Si possono ottenere risultati promettenti anche per l'arto inferiore, con riduzione massima che si verifica di solito a sei mesi<sup>93</sup>. I risultati a lungo termine con l'uso permanente di indumenti compressivi dopo la liposuzione non hanno mostrato alcuna recidiva di edema<sup>92</sup>.

La liposuzione correntemente si esegue con soluzione tumescente. La tumescenza comporta l'infiltrazione di 1–2 L di soluzione fisiologica contenente adrenalina e lidocaina a basso dosaggio<sup>93</sup>. Per ridurre al minimo la perdita di sangue, può essere applicato anche un laccio emostatico. La liposuzione viene quindi eseguita utilizzando cannule con diametri di 3 e 4 mm, introdotte attraverso multiple incisioni lunghe 3 mm. Il tempo di intervento è di circa due ore. Le incisioni cutanee possono essere lasciate aperte per consentire il drenaggio e l'arto viene quindi avvolto con una medicazione assorbente. Gli indumenti vengono rimossi due giorni dopo l'intervento. Un prerequisito fondamentale per mantenere l'effetto della liposuzione è l'uso continuo di indumenti compressivi<sup>92</sup>.

## OBIETTIVI DELLO STUDIO

Le procedure chirurgiche tradizionali offerte ai pazienti affetti da linfedema includevano interventi demolitivi, spesso invasivi e deturpanti. Al contrario, le tecniche chirurgiche di recente introduzione, fisiologiche o ricostruttive, meno invasive, hanno dimostrato risultati promettenti nel ridurre il volume degli arti affetti da linfedema, con un basso tasso di complicanze e minimi rischi<sup>85</sup>.

Ad oggi le evidenze su queste tecniche innovative sono ancora scarse e non vi è un approccio standardizzato al trattamento chirurgico del linfedema. I dati in letteratura si basano su studi retrospettivi, piccole coorti di pazienti e scarseggiano studi prospettici condotti con rigorose metodologie. A causa della mancanza di un consenso condiviso, ogni autore applica il suo approccio chirurgico personale, presentando dati interessanti e risultati promettenti, con un grado di riluttanza ad utilizzare altre tecniche.

Di recente, inoltre sono stati proposti approcci chirurgici combinati, che utilizzano diverse tecniche ricostruttive in una sola operazione o in un'unica degenza ospedaliera<sup>94-96</sup>.

Lo scopo di questo studio è valutare un nuovo protocollo chirurgico integrato sviluppato nel nostro centro. Obiettivo primario è stato la valutazione prospettica della riduzione delle circonferenze degli arti affetti da linfedema in pazienti trattati con approccio chirurgico combinato (trapianto linfonodale multiplo con liposuzione selettiva degli arti)<sup>97</sup>.

Lo studio è il frutto della collaborazione tra Sapienza Università di Roma e China Medical University di Taichung, Taiwan.

## PAZIENTI E METODI

I pazienti con linfedema degli arti superiori e inferiori presentati al nostro centro nel periodo di studio (2017-2021) sono stati valutati come candidati per questo studio prospettico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica e stadiazione del linfedema per determinare se soddisfacevano i criteri di inclusione.

I criteri di inclusione stabiliti erano: linfedema unilaterale degli arti superiori o inferiori, stadio IIb-III secondo l'International Society of Lymphology (ISL)<sup>63</sup>, mancanza di beneficio dopo trattamento conservativo. In particolare, è stata definita mancanza di beneficio il non miglioramento delle condizioni cliniche dell'arto dopo un ciclo di trattamento che prevedeva linfo-drenaggio manuale, bendaggi compressivi multistrato, esercizi e cura della pelle della durata di almeno sei mesi. I criteri di esclusione erano: controindicazioni al trattamento chirurgico, e una storia di precedente chirurgia del linfedema. Ai pazienti che soddisfacevano i suddetti criteri è stato offerto un trattamento chirurgico attraverso il seguente protocollo combinato: VLNT seguito da lipectomia assistita da aspirazione o liposuzione selettiva degli arti (SAL). I pazienti sono stati arruolati previo consenso informato documentato e scritto. Il protocollo applicato in questo studio è stato precedentemente descritto in altri studi pilota del nostro gruppo<sup>101-104</sup>. Lo studio è stato condotto nel rispetto degli standard etici della Dichiarazione di Helsinki e il nostro protocollo è stato approvato dal Comitato Etico della China Medical University.

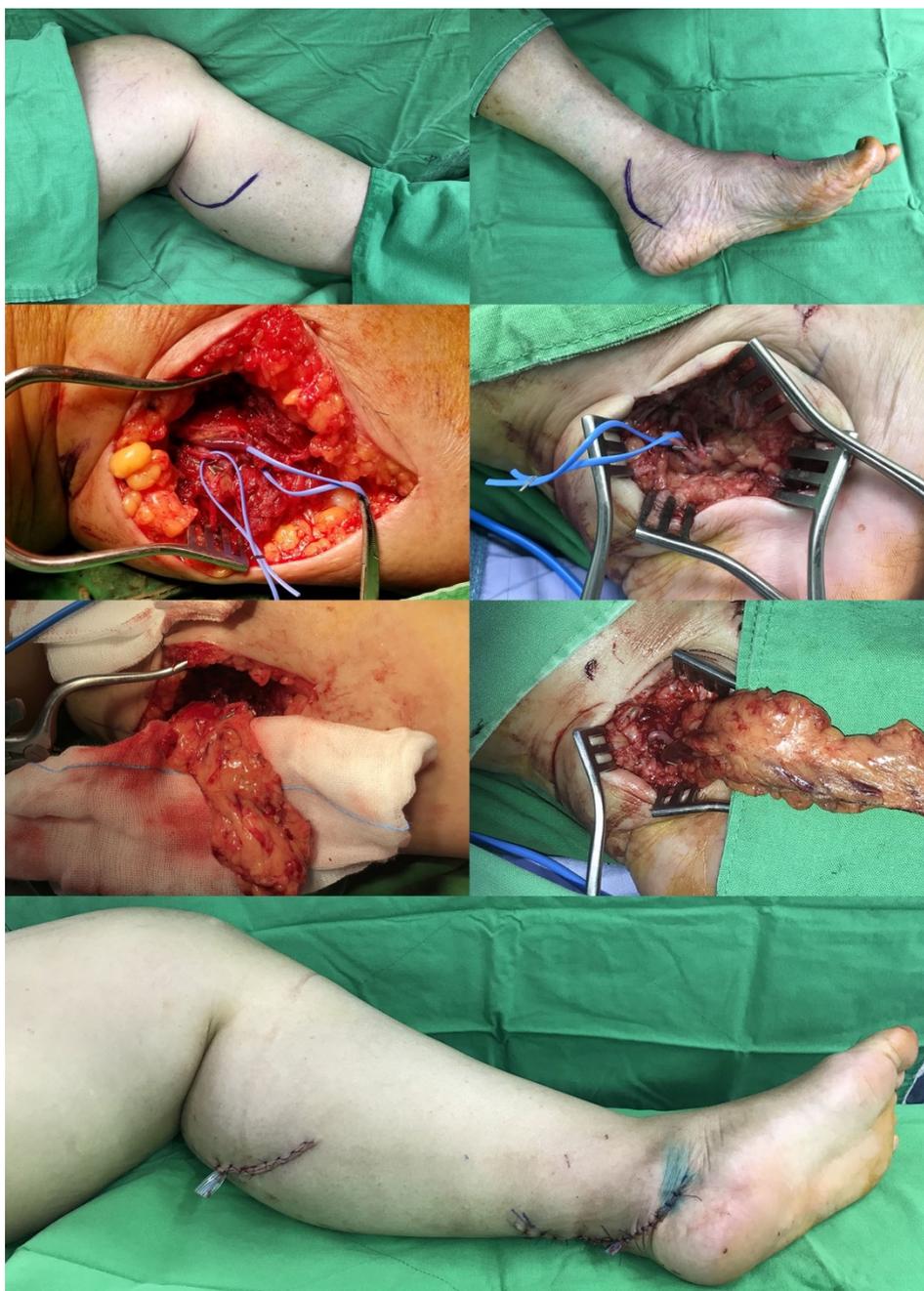
La valutazione clinica e la documentazione fotografica dei pazienti sono state eseguite 1 mese prima dell'intervento chirurgico. Durante la valutazione sono stati raccolti in maniera prospettica in un database digitale dati clinici, come dati demografici, durata dei sintomi e precedenti episodi di infezione, insieme alle misurazioni della circonferenza dell'arto affetto. Le misurazioni della circonferenza sono state effettuate a quattro livelli sia nell'arto inferiore (tarso, caviglia, 10 cm sotto il ginocchio, 10 cm

sopra il ginocchio), sia nell'arto superiore (carpo, polso, 10 cm sotto il gomito, 10 cm sopra il gomito)<sup>98</sup>. La valutazione preoperatoria ha inoltre incluso l'esecuzione di una linfoscintigrafia e linfografia ICG per confermare la diagnosi e il grado del linfedema.

## **Tecnica chirurgica**

Secondo il protocollo, tutti i pazienti sono stati sottoposti alla procedura di trapianto linfonodale e, dopo 10-15 giorni, nel contesto del medesimo ricovero, alla procedura di liposuzione degli arti. Il lembo linfonodale impiegato nello studio è stato il lembo gastroepiploico, basato sull'arteria gastroepiploica destra, prelevata dall'omento mediante laparoscopia<sup>99-101</sup>. Durante il prelievo laparoscopico, si accedeva all'addome con tre trocar, creando una piccola finestra di omento tra lo stomaco e il colon trasverso. La dissezione del lembo è stata accuratamente eseguita dall'origine dell'arteria gastroepiploica destra, lungo la grande curvatura dello stomaco fino a identificare e legare i vasi gastroepiploici di sinistra. L'arteria e la vena gastroepiploiche destra sono state quindi esposte e legate individualmente. Quando il prelievo laparoscopico era controindicato, è stato eseguito un accesso laparotomico.

Dopo il prelievo, il lembo linfonodale è stato diviso in due parti mediante dissezione e divisione al microscopio dei vasi gastroepiploici (Vedi Figura 8, pannelli centrali). I lembi sono stati quindi inseriti a due livelli diversi per ciascuna estremità. In particolare, nell'estremità inferiore, un lembo è stato anastomizzato ai vasi plantari mediali a livello della caviglia e il secondo all'arteria surale mediale e alle vene comitanti nella fossa poplitea (Figura 8, pannelli inferiori) <sup>100-101</sup>. Nell'arto superiore, un lembo è stato anastomizzato all'arteria ricorrente ulnare anteriore e alla vena basilica a livello della fossa cubitale e il secondo lembo è stato anastomizzato a un ramo dell'arteria radiale e una vena comitante a livello del lato volare del polso. Sia per l'estremità superiore che per quella inferiore, quando possibile, i lembi linfonodali sono stati coperti con lembi locali. In alternativa un innesto cutaneo a spessore parziale è stato impiegato per la copertura. Quando possibile, il monitoraggio del lembo è stato eseguito clinicamente, ma quando il lembo è stato inserito al di sotto dei tessuti molli, non permettendo la sua esplorazione, un doppler manuale è stato utilizzato per il monitoraggio della pervietà dell'anastomosi<sup>102</sup>.



*Figura 8 tecnica chirurgica del trapianto linfonodale gastroepiploico*

Tra i dieci e quindici giorni dopo il primo intervento chirurgico è stato eseguita una liposuzione estesa e selettiva su tutto l'arto. Durante questa procedura è stata prestata attenzione a risparmiare i siti riceventi il VLNT per evitare qualsiasi lesione ai linfonodi trasferiti<sup>101</sup>. È stata quindi contrassegnata l'area dei linfonodi trasferiti che doveva essere risparmiata dalla procedura di liposuzione. La procedura è stata eseguita in anestesia generale. Una soluzione tumescente composta da 1 mg/ml di epinefrina in 1000 ml di soluzione salina è stata infiltrata in tutto l'arto, evitando le aree

precedentemente marcate, fino a quando l'arto non era teso alla palpazione. Dopo 30 minuti sono state eseguite multiple incisioni da 4 mm in tutto l'arto per consentire la lipectomia con cannula a punta smussa da 4 mm e 3 mm<sup>99</sup>. Immediatamente dopo l'intervento chirurgico, sono stati applicati bendaggi compressivi all'arto. Una volta ultimato il trattamento chirurgico, i dati sulle procedure e sull'evoluzione postoperatoria dei pazienti sono stati raccolti nel tempo.

Il follow-up dei pazienti è stato effettuato con valutazioni cliniche periodiche, una volta alla settimana durante il primo mese dopo l'intervento chirurgico e poi ogni mese per il primo anno, e quindi ogni 6 mesi per gli anni successivi. A 1 anno dall'intervento è stata eseguita una linfoscintigrafia postoperatoria. I risultati sono stati valutati in termini di tasso di riduzione della circonferenza (CRR) tra i risultati preoperatori e postoperatori insieme all'incidenza di episodi di cellulite<sup>101</sup>. La formula utilizzata per calcolare il CRR in questo studio è già stata validata in nostri lavori precedenti<sup>101-103</sup>. È stata definita come CRR la differenza tra le misurazioni della circonferenza preoperatoria dell'arto colpito e sano meno la differenza tra le misurazioni della circonferenza postoperatoria degli arti colpiti e sani, divisa per la differenza preoperatoria, per 100. Il CRR è stato calcolato per ognuno dei 4 livelli di misurazione sugli arti<sup>100-101</sup>. La CRR è stata utilizzata come outcome primario del nostro studio.

## **Analisi statistica**

L'analisi statistica è stata eseguita con il software SPSS (IBM Corp., Armonk, NY). La distribuzione normale delle variabili continue è stata verificata con il test di Shapiro–Wilk. Le differenze tra i valori preoperatori e postoperatori sono state analizzate mediante test-t appaiato o test dei segni per ranghi di Wilcoxon, a seconda dei casi. Le differenze nelle caratteristiche all'interno delle sottopopolazioni sono state valutate attraverso il test-t per popolazioni indipendenti o il test di Mann-Whitney. La significatività statistica è stata definita con  $p < 0.05$ .

## RISULTATI

173 pazienti affetti da linfedema sono stati valutati nel nostro centro di studio. Tra questi, 94 pazienti che rispettavano i criteri di inclusione sono stati arruolati nello studio. In particolare, 83 pazienti erano affetti da linfedema degli arti inferiori. In 49 casi l'arto coinvolto era l'arto sinistro e in 34 casi, l'arto di destra. Undici pazienti erano affetti da linfedema dell'arto superiore: in cinque casi l'arto coinvolto era il sinistro e in sei il destro. I dati demografici e le caratteristiche dei pazienti sono presentati nella Tabella 1.

<b>Dati demografici</b>	
<b>Caratteristiche</b>	<b>N=94</b>
Età (anni: media±DS)	50.0±17.9
Sesso	
Maschi (n)	23
Femmine (n)	71
BMI (kg/m <sup>2</sup> : media±DS)	26.6±3.1
Iperensione	13
Diabete	12
Episodi di cellulite (media±DS)	1.4±2
<b>Dati del Linfedema</b>	
Stadio del linfedema	
Stadio II (n)	74
Stadio III (n)	20
Eziologia	
Primario	10
Secondario	84
Tumori ginecologici	53
Tumori mammari	9
Traumi	9
Tumori urologici	6
Radioterapia	3
Melanoma	4
Sito affetto dal linfedema	
Arto inferiore	83
Sinistro	49
Destro	34
Arto superiore	11
Sinistro	5
Destro	6
<b>Caratteristiche chirurgiche</b>	

Prelievo del lembo linfonodale Laparoscopico	90
Laparotomico	4
Giorni tra trapianto linfonodale e liposuzione	12±2.4
Follow-up (anni)	3±0.8

Tabella 1

I pazienti erano nel 75,5% donne e nel 24,5% uomini. Il BMI medio dei pazienti era  $26,2 \pm 3,1$  kg/m<sup>2</sup> e il 26,6% dei pazienti presentava comorbidità come diabete o ipertensione. L'età media dei pazienti alla diagnosi di linfedema era di  $50,0 \pm 17,9$  anni. Per quanto riguarda l'eziologia del linfedema, nel 56,4% dei casi si trattava di linfedema secondario al trattamento di tumori ginecologici, nel 9,6% al trattamento del cancro della mammella, nel 9,6% al trattamento dei tumori dell'apparato urinario, nel 4,3% a trattamenti per melanoma e nel 3,2% dei casi il linfedema era insorto in seguito a radioterapia. Il 10,6% dei pazienti era affetto da linfedema primario. Il 6,4% dei casi era correlato a traumi. 74 pazienti presentavano un linfedema di stadio II e 20 pazienti un linfedema di stadio III. Il numero medio di episodi preoperatori di cellulite all'anno nella popolazione era di  $1,4 \pm 1,9$ .

Nel nostro studio tutti i pazienti sono stati sottoposti a VLNT. In tutti i casi il lembo di scelta è stato il lembo linfonodale gastroepiploico (con il 95,7% prelevato per via laparoscopica e il 4,3% per via laparotomica). Dopo una media di  $12,0 \pm 2,4$  giorni dal trapianto linfonodale, tutti i pazienti sono stati sottoposti a lipoaspirazione.

Riguardo le complicanze postoperatorie, 12 pazienti hanno riportato la perdita parziale dell'innesto cutaneo utilizzato per coprire il lembo linfonodale; in questi casi è stato necessario procedere a una revisione chirurgica secondaria di debridement. In sette di questi casi si è verificata una necrosi parziale del lembo linfonodale sottostante. Nella chirurgia di revisione, l'area necrotica è stata accuratamente rimossa facendo attenzione a preservare il lembo linfonodale con il suo peduncolo. In questi casi, la guarigione per seconda intenzione è stata raggiunta in tutti i pazienti con esito soddisfacente. Non si sono verificate altre complicanze postoperatorie e non è stata registrata alcuna complicanza postoperatoria del sito donatore.

Il follow-up medio per i pazienti in questo studio è stato di  $3 \pm 0,8$  anni, con il follow-up più lungo di 4,5 anni e un minimo tempo di follow-up di 1,5 anni.

La riduzione media della circonferenza degli arti superiori è stata rispettivamente di  $80,7 \pm 53,7$ ,  $60,7 \pm 48,9$ ,  $65,0 \pm 59,3$  e  $49,6 \pm 46,7$  sopra il gomito, sotto il gomito, al polso e al centro della mano.

Per quanto riguarda l'arto inferiore, il tasso medio di riduzione della circonferenza è stato rispettivamente di  $60,4 \pm 32,7$ ,  $56,9 \pm 73,7$ ,  $29,6 \pm 39,9$  e  $55,4 \pm 41,2\%$  sopra il ginocchio, sotto il ginocchio, sopra la caviglia e a livello del piede (tabella 2). L'analisi statistica ha riscontrato una differenza significativa tra le riduzioni medie delle circonferenze della popolazione generale misurate prima del trattamento e dopo il trattamento ( $p < 0.05$ ) (Figura 9-10).



Figura 9



Figura 10

Esaminando i risultati del sottogruppo di pazienti con linfedema dell'arto inferiore, è stata notata una differenza statisticamente significativa a tutti i livelli ( $p < 0.05$ ), tranne che a livello di misurazione sopra la caviglia ( $p = .059$ ) dove il lembo linfonodale è stato anastomizzato (Tabella2). Per quanto riguarda il gruppo con linfedema degli arti superiori, non è stata rilevata alcuna differenza statistica, sebbene siano stati riportati buoni tassi di riduzione della circonferenza media a tutti i livelli.

RISULTATI DELLE RIDUZIONI DELLE CIRCONFERENZE		
MISURAZIONI	Arto inferiore (n=83)	Arto superiore (n=11)
Tasso medio di riduzione della circonferenza (%:media±DS)		
Sopra il ginocchio/gomito	60.4 ± 32.7*	80.7 ± 53.7
Sotto il ginocchio/gomito	56.9 ± 73.7*	60.7 ± 48.9
Sopra la caviglia/ polso	29.6 ± 39.9	65.0 ± 59.3
Piede/mano	55.4 ± 41.2*	49.6 ± 46.7

Tabella 2

Il numero di episodi di cellulite durante il follow-up è sceso ad un numero medio di episodi di  $0,1 \pm 0,4$ . La riduzione del numero di episodi di cellulite rispetto al periodo preoperatorio era statisticamente significativa ( $p < .05$ ) (Figura 2).

32.5±7.7  
29.4±6.1  
20.1±5.0  
21.9±5.9

28.77.6  
25.74.3  
17.11.9  
20.02.9

53.76.8  
42.46.7  
274.3  
24.72.8

48.76.3  
38.65.7  
25.84.1  
23.62.6

## DISCUSSIONE

Il linfedema è una condizione cronica e debilitante dovuta a una disfunzione del sistema linfatico. Questo malfunzionamento provoca accumulo di linfa negli spazi interstiziali, inducendo un meccanismo a cascata che promuove la proliferazione e l'accumulo di tessuto adiposo e che culmina nella fibrosi tissutale. Le manifestazioni cliniche sono un ingrandimento volumetrico dell'area affetta, seguito da fibrosi dermica, infezioni ricorrenti, alterazioni cutanee e ridotta mobilità. Con il progredire della gravità della malattia, il linfedema influisce significativamente sulla qualità della vita dei pazienti, con notevole impatto negativo sull'attività motoria, funzionale e sociale<sup>100-101</sup>.

Nei paesi occidentali la popolazione con più alta incidenza di linfedema è costituita dal gruppo di pazienti che ha subito trattamenti oncologici chirurgici o radioterapici.

Queste terapie garantiscono una lunga aspettativa di vita ma possono lasciare i pazienti con delle sequele significative per il sistema linfatico. Nella storia dell'oncologia moderna, il linfedema è stato spesso presentato ai pazienti come un'inevitabile conseguenza della chirurgia di dissezione linfonodale. Più recentemente, a seguito di una crescente consapevolezza delle sequele del linfedema e ai miglioramenti nelle tecniche microchirurgiche, nuove strategie di trattamento del linfedema sono state sviluppate. Le terapie funzionali, come le LVA e VLNT sono procedure sempre più effettuate e proposte ai pazienti con linfedema<sup>99</sup>. Tuttavia, non esiste ancora un trattamento standardizzato e ogni chirurgo basa il trattamento chirurgico sulle proprie preferenze e conoscenze<sup>100-101</sup>. Data la mancanza di dati robusti e significative evidenze nella letteratura, sono necessari nuovi studi e nuovi algoritmi terapeutici per fornire ai pazienti affetti da linfedema risultati più affidabili e a lungo termine.

Questo studio prospettico ha valutato i risultati di una coorte di 94 pazienti con diagnosi di linfedema lungo un arco temporale medio di 3 anni. I pazienti sono stati trattati con un approccio combinato costituito da VLNT seguito da liposuzione selettiva degli arti. Questo protocollo ha dimostrato risultati convincenti e significativi in termini di variazioni delle circonferenze degli arti e numero di episodi di infezione.

Il nostro gruppo e altri centri specializzati in linfedema hanno precedentemente pubblicato piccole coorti di pazienti sottoposti a questo tipo di procedura chirurgica, con risultati soddisfacenti<sup>100-104</sup>. Una recente review della letteratura ha inoltre analizzato i risultati della combinazione di lipoaspirazione e trapianto linfonodale impiegati nel trattamento del linfedema correlato al tumore della mammella<sup>105</sup>. Gli autori hanno riportato che tutti gli studi individuati dimostravano esiti positivi quando entrambe le procedure venivano eseguite in combinazione, in particolare per i pazienti con linfedema di stadio II o III, ottenendo una diminuzione significativa dei volumi degli arti superiori affetti<sup>105</sup>. Tuttavia, questa review ha evidenziato i limiti dei risultati pubblicati, data l'eterogeneità degli studi, in termini di protocolli chirurgici, follow-up e metodi di valutazione degli esiti. Inoltre, questi studi sono studi spesso retrospettivi, condotti su un numero limitato di pazienti. Gli autori concludevano quindi che studi prospettici con una popolazione più ampia e metodologia più rigorosa sono auspicabili per supportare questi risultati promettenti. Il presente studio contiene la più ampia

popolazione pubblicata in letteratura di pazienti sottoposti a un protocollo chirurgico combinato per il linfedema.

È stato ipotizzato da diversi studi che i lembi linfonodali trapiantati possano fungere da pompa linfatica, deviando il fluido linfatico nel sistema venoso<sup>86</sup>. Inoltre, i lembi linfonodali sembra possano promuovere la linfangiogenesi e ripristinare la rete linfatica interrotta dal danno a carico del sistema linfatico e dal processo infiammatorio cronico<sup>105</sup>. Normalmente questi meccanismi richiedono tempo per essere efficaci e l'inizio dei miglioramenti clinici dopo chirurgia dei linfatici viene registrato dopo pochi mesi<sup>86,103</sup>. Normalmente per ottenere miglioramenti visibili negli arti affetti da linfedema, questi meccanismi di rigenerazione tissutale richiedono tempi lunghi. Nel nostro studio, per ottenere un recupero rapido e risultati più immediati per gli stadi IIBb-III del linfedema, dopo il trapianto linfonodale, abbiamo effettuato una liposuzione selettiva per diminuire il carico sull'arto colpito.

È noto, infatti, che il deterioramento della funzione linfatica determina deposizione di adipociti nei tessuti sottocutanei<sup>106</sup>. Questo processo fa sì che il linfedema sia resistente ai trattamenti conservativi come il bendaggio compressivo e la massoterapia. Numerosi studi hanno dimostrato che il sistema linfatico gioca un ruolo importante nella fisiologia del tessuto adiposo. Infatti, un danno anche minimo al sistema linfatico attiva i geni coinvolti nella differenziazione e proliferazione degli adipociti<sup>106-107</sup>. Inoltre, sembra che la proliferazione del tessuto adiposo causato dal danno linfatico promuova a sua volta lo stato infiammatorio in un circuito di feedback positivo che promuove un ulteriore deposito di tessuto adiposo. Alla base di queste evidenze, abbiamo sviluppato il nostro protocollo terapeutico combinato, che accoppia VLNT con la liposuzione massiva. Questo protocollo combina i vantaggi delle terapie funzionali con le terapie di riduzione tissutale, cercando da un lato di ripristinare il sistema linfatico e dall'altro colpendo le componenti solide del linfedema. Abbiamo infatti ipotizzato che le due diverse procedure, agendo su diversi aspetti del linfedema, possano produrre un risultato più duraturo, migliorando l'effetto avuto con una singola tecnica. Il trapianto linfonodale ha lo scopo di ridurre la congestione dei liquidi tissutali e rigenerare le connessioni linfatiche; la liposuzione rimuove la componente fibro-adiposa depositata cronicamente<sup>101-103</sup>. Il nostro protocollo prevede l'esecuzione della liposuzione dopo VLNT in quanto i pazienti necessitano di mantenere un periodo di

riposo con l'arto in posizione di scarico la settimana successiva alla procedura. Questo riduce la tensione dell'arto, soprattutto negli arti inferiori, consentendo una lipectomia più semplice ed efficace e garantendo un tempo sufficiente al lembo linfonodale per instaurare connessioni microvascolari.

Una delle possibili complicanze del trapianto linfonodale che rende alcuni chirurghi riluttanti ad impiegare regolarmente questa procedura è il rischio di linfedema del sito donatore<sup>103</sup>. Nella nostra casistica, il sito donatore utilizzato è stato l'arteria gastroepiploica destra. Il lembo è stato prelevato mediante laparoscopia in quasi tutti i casi. La laparotomia è stata utilizzata solo in caso di controindicazioni alla chirurgia addominale chiusa. Il rischio di linfedema iatrogeno per il lembo gastroepiploico è trascurabile rispetto ad altre aree donatrici e la morbilità del sito donatore è accettabile specialmente se eseguita mediante laparoscopia<sup>101-103</sup>. Tuttavia, la tecnica laparoscopica richiede un'elevata esperienza per evitare complicanze chirurgiche addominali. Consigliamo e promuoviamo pertanto la collaborazione con chirurghi generali esperti nel caso in cui l'operatore non si senta a proprio agio ad effettuare il prelievo laparoscopico autonomamente.

Un'altra tecnica ricostruttiva che sta guadagnando popolarità nella chirurgia del linfedema è l'LVA<sup>101</sup>. Studi recenti suggeriscono che l'LVA è particolarmente efficace nelle prime fasi del linfedema, dove è ancora presente un certo grado di funzionamento del sistema linfatico. Di conseguenza, le LVA vengono eseguite nei casi più lievi e normalmente il VLNT nei casi più gravi<sup>108</sup>. In alcuni studi, le LVA sono state sfruttate come prima linea di trattamento e i VLNT come procedura di backup in caso di risultati non soddisfacenti<sup>109</sup>. Inoltre, trovare linfatici e venule adeguati nel contesto del tessuto fibrotico del linfedema avanzato è piuttosto impegnativo e spesso non fattibile. Tuttavia, il potenziale ruolo delle LVA negli stadi avanzati del linfedema è ancora dibattuto e studi convincenti devono ancora essere pubblicati. Nel nostro studio abbiamo arruolato esclusivamente pazienti in stadio IIb-III, in cui eseguire solo LVA non poteva garantire un risultato ottimale e duraturo. D'altra parte, sosteniamo anche che le LVA potrebbero essere utilizzate in aggiunta a VLNT e alla liposuzione in trattamenti multipli combinati, poiché questi promuovono il recupero del sistema linfatico a diversi livelli. Abbiamo recentemente pubblicato uno studio prospettico che confrontava VLNT seguito da liposuzione con VLNT combinato a LVA seguito da

liposuzione<sup>101</sup>. Abbiamo dimostrato che in casi selezionati il trapianto linfonodale combinato con LVA ha prodotto una riduzione delle circonferenze degli arti maggiore, provando che LVA possa aggiungere un beneficio per una sottopopolazione di pazienti con linfedema. Tuttavia, l'esecuzione di LVA richiede un'elevata competenza supermicrochirurgica, strumenti adeguati e lunghi tempi chirurgici soprattutto nelle fasi avanzate, che rendono questa procedura non sempre fattibile nella routine clinica.

Nella popolazione generale di questo studio, abbiamo trovato una differenza statisticamente significativa tra le misurazioni preoperatorie e postoperatorie a tutti i livelli. Esaminando i dati per il gruppo di pazienti con linfedema degli arti inferiori, questa differenza è stata confermata a tutti i livelli a meno della misurazione al di sopra della caviglia. Ciò può essere dovuto al relativo ingombro sterico del lembo linfonodale, che migliora il linfedema ma incrementa localmente il volume tissutale, come riportato in precedenza da altri studi<sup>99</sup>. Nel gruppo di pazienti con linfedema dell'arto superiore, non è stata osservata alcuna differenza statistica, sebbene siano stati riportati buoni tassi di riduzione della circonferenza media a tutti i livelli ( $p = .059$ ). Occorre però considerare che questa sottopopolazione dello studio aveva un numero minore di pazienti. Il nostro studio prospettico è ancora in corso e ci aspettiamo che la differenza tra valori preoperatori e postoperatori possa diventare significativa, arruolando una popolazione di linfedema degli arti superiori più ampia.

Nel complesso i nostri risultati portano un notevole contributo alla corrente letteratura sul linfedema. Lo studio supporta con validi risultati l'uso di un innovativo protocollo chirurgico combinato per i gradi avanzati di linfedema. I nostri risultati provano l'affidabilità, la sicurezza e l'efficacia di questi trattamenti e potrebbero porre le basi per ampliare e diffondere l'applicazione di tecniche chirurgiche combinate nella pratica clinica. Tuttavia, il nostro studio presenta alcune limitazioni, tra cui il basso numero di pazienti con linfedema dell'arto superiore e la mancanza di un gruppo di controllo. Pertanto, abbiamo confrontato i risultati del nostro studio con quelli ottenuti presso il nostro istituto con il nostro precedente protocollo che includeva esclusivamente VLNT e non lipoaspirazione<sup>103</sup>. I risultati ottenuti dal protocollo che utilizzava esclusivamente VLNT erano convincenti in termini di riduzione della circonferenza media degli arti ( $28,6\% \pm 8,6$  per l'arto superiore e  $22,3\% \pm 10,1$  per l'arto inferiore). Le riduzioni percentuali delle circonferenze degli arti nel corrente studio sono state maggiori sia

per l'arto superiore e che per l'arto inferiore. Rispetto al precedente protocollo, pertanto, l'approccio combinato sembrerebbe produrre variazioni più significative della circonferenza media degli arti. Questi risultati dovranno essere confermati in studi prospettici comparativi su ampia scala.

## **CONCLUSIONI**

Ad oggi, il nostro studio presenta la più ampia serie di pazienti con linfedema di stadio avanzato trattati con procedure chirurgiche combinate e prova la validità e l'efficacia del trattamento chirurgico del linfedema. I nostri risultati supportano l'uso dei lembi linfonodali microchirurgici associati alla liposuzione degli arti nei gradi avanzati di linfedema, con potenziali importanti implicazioni nella pratica clinica.

## BIBLIOGRAFIA

1. D Rockson SG, Rivera KK. Estimating the population burden of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci.* 1 2008;1131:147-154. doi:10.1196/annals.1413.014
2. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics.* 1985;76(2):206-218.
3. Meneses KD, McNeese MP. Upper extremity lymphedema after treatment for breast cancer: a review of the literature. *Ostomy Wound Manage.* 2007;53(5):16-29.
4. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer.* 2010;116(22):5138-5149. doi:10.1002/cncr.25458
5. GaÅrtner R, Mejdahl MK, Andersen KG, Ewertz M, Kroman N. Development in self-reported arm-lymphedema in Danish women treated for early-stage breast cancer in 2005 and 2006--a nationwide follow-up study. *Breast.* 2014;23(4):445-452. doi:10.1016/j.breast.2014.03.001
6. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer.* 2001;92(6):1368-1377. doi:10.1002/1097-0142(20010915)92:6<1368::aid-cncr1459>3.0.co;2-9
7. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: patient perceptions and precautionary behaviors. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5220-5226. doi:10.1200/JCO.2008.16.3766
8. Yen TWF, Fan X, Sparapani R, Laud PW, Walker AP, Nattinger AB. A contemporary, population-based study of lymphedema risk factors in older women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(4):979-988. doi:10.1245/s10434-009-0347-2 20
9. Garfein ES, Borud LJ, Warren AG, Slavin SA. Learning from a lymphedema clinic: an algorithm for the management of localized swelling. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(2):521-528. doi:10.1097/01.prs.0000297635.33874.a5
10. Brouillard P, Boon L, Vikkula M. Genetics of lymphatic anomalies. *J Clin Invest.* 2014;124(3):898-904. doi:10.1172/JCI71614
11. Browse NL, Stewart G. Lymphoedema: pathophysiology and classification. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1985;26(2):91-106.
12. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg.* 2007;59(4):464-472. doi:10.1097/01.sap.0000257149.42922.7e
13. Choi I, Lee S, Hong Y-K. The new era of the lymphatic system: no longer secondary to the blood vascular system. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(4):a006445. doi:10.1101/cshperspect.a006445
14. Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC, et al. Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. *Hum Mol Genet.* 2001;10(11):1185-1189. doi:10.1093/hmg/10.11.1185
15. Connell F, Brice G, Mortimer P. Phenotypic characterization of primary lymphedema. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1131:140-146. doi:10.1196/annals.1413.013
16. Kerchner K, Fleischer A, Yosipovitch G. Lower extremity lymphedema update: pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(2):324-331. doi:10.1016/j.jaad.2008.04.013
17. Babu S, Nutman TB. Immunopathogenesis of lymphatic filarial disease. *Semin Immunopathol.* 2012;34(6):847-861. doi:10.1007/s00281-012-0346-4
18. Molyneux DH. Tropical lymphedemas--control and prevention. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1169-1171. doi:10.1056/NEJMp1202011

19. Davey G, Tekola F, Newport MJ. Podoconiosis: non-infectious geochemical elephantiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101(12):1175-1180. doi:10.1016/j.trstmh.2007.08.013
20. Kloos H, Bedri Kello A, Addus A. Podoconiosis (endemic non-filarial elephantiasis) in two resettlement schemes in western Ethiopia. *Trop Doct.* 1992;22(3):109-112. doi:10.1177/004947559202200306
21. Avraham T, Yan A, Zampell JC, et al. Radiation therapy causes loss of dermal lymphatic vessels and interferes with lymphatic function by TGF-beta1-mediated tissue fibrosis. *Am J Physiol, Cell Physiol.* 2010;299(3):C589-605. doi:10.1152/ajpcell.00535.2009
22. Norman SA, Localio AR, Potashnik SL, et al. Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):390-397. doi:10.1200/JCO.2008.17.9291
23. Beesley V, Janda M, Eakin E, Obermair A, Battistutta D. Lymphedema after gynecological cancer treatment : prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer.* 2007;109(12):2607-2614. doi:10.1002/cncr.22684
24. McLaughlin SA. Lymphedema: separating fact from fiction. *Oncology (Williston Park, NY).* 2012;26(3):242- 249.
25. Bull RH, Gane JN, Evans JE, Joseph AE, Mortimer PS. Abnormal lymph drainage in patients with chronic venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(4):585-590. doi:10.1016/0190-9622(93)70078-8
26. Raju S, Furrh JB, Negle P. Diagnosis and treatment of venous lymphedema. *J Vasc Surg.* 2012;55(1):141-149. doi:10.1016/j.jvs.2011.07.078
27. Rockson SG. Lymphedema. *Am J Med.* 2001;110(4):288-295.
28. Mabey D, Peeling RW. Lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect.* 2002;78(2):90-92. doi:10.1136/sti.78.2.90
29. Becker C, Vasile JV, Levine JL, et al. Microlymphatic surgery for the treatment of iatrogenic lymphedema. *Clin Plast Surg.* 2012;39(4):385-398. doi:10.1016/j.cps.2012.08.002
30. Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Avraham T, Weitman E, Mehrara BJ. CD4(+) cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis in response to lymphatic fluid stasis. *PLoS ONE.* 2012;7(11):e49940. doi:10.1371/journal.pone.0049940 30
31. Suami H, Pan W-R, Taylor GI. Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: radiographic and anatomical study in a human cadaver. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(4):982-991. doi:10.1097/01.prs.0000277995.25009.3e
32. Avraham T, Zampell JC, Yan A, et al. Th2 differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema. *FASEB J.* 2013;27(3):1114-1126. doi:10.1096/fj.12-222695
33. Cuzzzone DA, Weitman ES, Albano NJ, et al. IL-6 regulates adipose deposition and homeostasis in lymphedema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306(10):H1426-1434. doi:10.1152/ajpheart.01019.2013
34. Harvey NL, Srinivasan RS, Dillard ME, et al. Lymphatic vascular defects promoted by Prox1 haploinsufficiency cause adult-onset obesity. *Nat Genet.* 2005;37(10):1072-1081. doi:10.1038/ng1642
35. Greene AK, Grant FD, Slavin SA. Lower-extremity lymphedema and elevated body-mass index. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2136-2137. doi:10.1056/NEJMc1201684
36. Tiwari P, Coriddi M, Salani R, Povoski SP. Breast and gynecologic cancer-related extremity lymphedema: a review of diagnostic modalities and management options. *World J Surg Oncol.* 2013;11:237. doi:10.1186/1477-7819-11-237
37. Treves N. An evaluation of the etiological factors of lymphedema following radical mastectomy; an analysis of 1,007 cases. *Cancer.* 1957;10(3):444-459. doi:10.1002/1097-0142(195705/06)10:3<444::aid-cncr2820100306>3.0.co;2-7
38. Weitman ES, Aschen SZ, Farias-Eisner G, et al. Obesity impairs lymphatic fluid transport and dendritic cell migration to lymph nodes. *PLoS ONE.* 2013;8(8):e70703. doi:10.1371/journal.pone.0070703

39. Helyer LK, Varnic M, Le LW, Leong W, McCready D. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J.* 2010;16(1):48-54. doi:10.1111/j.1524-4741.2009.00855.x
40. Asch S, James WD, Castelo-Soccio L. Massive localized lymphedema: an emerging dermatologic complication of obesity. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(5 Suppl):S109-110. doi:10.1016/j.jaad.2008.04.009
41. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg.* 1986;73(7):580-584. doi:10.1002/bjs.1800730723
42. Gould N, Kamelle S, Tillmanns T, et al. Predictors of complications after inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2001;82(2):329-332. doi:10.1006/gyno.2001.6266
43. Vignes S, Arrault M, Dupuy A. Factors associated with increased breast cancer-related lymphedema volume. *Acta Oncol.* 2007;46(8):1138-1142. doi:10.1080/02841860701403020
44. Finegold DN, Baty CJ, Knickelbein KZ, et al. Connexin 47 mutations increase risk for secondary lymphedema following breast cancer treatment. *Clin Cancer Res.* 2012;18(8):2382-2390. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2303
45. Finegold DN, Schacht V, Kimak MA, et al. HGF and MET mutations in primary and secondary lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2008;6(2):65-68. doi:10.1089/lrb.2008.1524
46. Miaskowski C, Dodd M, Paul SM, et al. Lymphatic and angiogenic candidate genes predict the development of secondary lymphedema following breast cancer surgery. *PLoS ONE.* 2013;8(4):e60164. doi:10.1371/journal.pone.0060164
47. Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, et al. Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. *Am J Med.* 2012;125(2):134-140. doi:10.1016/j.amjmed.2011.06.032
48. Bunke N, Brown K, Bergan J. Phlebolymphe-meda: usually unrecognized, often poorly treated. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2009;21(2):65-68. doi:10.1177/1531003509337155
49. Keeley V. Pharmacological treatment for chronic oedema. *Br J Community Nurs.* 2008;13(4):S4, S6, S8-10. doi:10.12968/bjcn.2008.13.Sup2.29394
50. Cheng M-H, Chang DW, Patel KM. *Principles and Practice of Lymphedema Surgery.* China: Elsevier; 2015.
51. Cormier JN, Xing Y, Zaniletti I, Askew RL, Stewart BR, Armer JM. Minimal limb volume change has a significant impact on breast cancer survivors. *Lymphology.* 2009;42(4):161-175.
52. Weiss JM, Spray BJ. The effect of complete decongestive therapy on the quality of life of patients with peripheral lymphedema. *Lymphology.* 2002;35(2):46-58.
53. Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, von Smitten K. The consequences of long-time arm morbidity in node- negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *J Surg Oncol.* 2005;92(1):23- 31. doi:10.1002/jso.20373
54. Levy EW, Pfalzer LA, Danoff J, et al. Predictors of functional shoulder recovery at 1 and 12 months after breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(1):315-324. doi:10.1007/s10549-012-2061-1
55. Bernas M. Assessment and risk reduction in lymphedema. *Semin Oncol Nurs.* 2013;29(1):12-19. doi:10.1016/j.soncn.2012.11.003
56. Taylor R, Jayasinghe UW, Koelmeyer L, Ung O, Boyages J. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Phys Ther.* 2006;86(2):205-214.
57. Casley-Smith JR. Measuring and representing peripheral oedema and its alterations. *Lymphology.* 1994;27(2):56-70.
58. Karges JR, Mark BE, Stikeleather SJ, Worrell TW. Concurrent validity of upper-extremity volume estimates: comparison of calculated volume derived from girth measurements and water displacement volume. *Phys Ther.* 2003;83(2):134-145.

59. Czerniec SA, Ward LC, Refshauge KM, et al. Assessment of breast cancer-related arm lymphedema-- comparison of physical measurement methods and self-report. *Cancer Invest.* 2010;28(1):54-62. doi:10.3109/07357900902918494
60. Stout NL, Pfalzer LA, Levy E, et al. Segmental limb volume change as a predictor of the onset of lymphedema in women with early breast cancer. *PM R.* 2011;3(12):1098-1105. doi:10.1016/j.pmrj.2011.07.021
61. Shah C, Vicini FA, Arthur D. Bioimpedance Spectroscopy for Breast Cancer Related Lymphedema Assessment: Clinical Practice Guidelines. *Breast J.* 2016;22(6):645-650. doi:10.1111/tbj.12647
62. Bagheri S, Ohlin K, Olsson G, Brorson H. Tissue tonometry before and after liposuction of arm lymphedema following breast cancer. *Lymphat Res Biol.* 2005;3(2):66-80. doi:10.1089/lrb.2005.3.66
63. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2013;46(1):1-11.
64. Ter SE, Alavi A, Kim CK, Merli G. Lymphoscintigraphy. A reliable test for the diagnosis of lymphedema. *Clin Nucl Med.* 1993;18(8):646-654. doi:10.1097/00003072-199308000-00003
65. Modi S, Stanton AWB, Svensson WE, Peters AM, Mortimer PS, Levick JR. Human lymphatic pumping measured in healthy and lymphoedematous arms by lymphatic congestion lymphoscintigraphy. *J Physiol (Lond).* 2007;583(Pt 1):271-285. doi:10.1113/jphysiol.2007.130401
66. Yamamoto T, Matsuda N, Doi K, et al. The earliest finding of indocyanine green lymphography in asymptomatic limbs of lower extremity lymphedema patients secondary to cancer treatment: the modified dermal backflow stage and concept of subclinical lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(4):314e-321e. doi:10.1097/PRS.0b013e3182268da8
67. Gentileschi S, Servillo M, Albanese R, De Bonis F, Tartaglione G, Salgarello M. Lymphatic mapping of the upper limb with lymphedema before lymphatic supermicrosurgery by mirroring of the healthy limb. *Microsurgery.* 2017;37(8):881-889. doi:10.1002/micr.30247
68. Dimakakos PB, Stefanopoulos T, Antoniadis P, Antoniou A, Gouliamos A, Rizos D. MRI and ultrasonographic findings in the investigation of lymphedema and lipedema. *Int Surg.* 1997;82(4):411-416.
69. Yoo JS, Chung SH, Lim MC, et al. Computed tomography-based quantitative assessment of lower extremity lymphedema following treatment for gynecologic cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(2):e18. doi:10.3802/jgo.2017.28.e18
70. Campisi C, Davini D, Bellini C, et al. Lymphatic microsurgery for the treatment of lymphedema. *Microsurgery.* 2006;26(1):65-69. doi:10.1002/micr.20214
71. Mihara M, Hara H, Hayashi Y, et al. Pathological steps of cancer-related lymphedema: histological changes in the collecting lymphatic vessels after lymphadenectomy. *PLoS ONE.* 2012;7(7):e41126. doi:10.1371/journal.pone.0041126
72. Chang DW, Suami H, Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(5):1305-1314. doi:10.1097/PRS.0b013e3182a4d626
73. Yamamoto T, Narushima M, Doi K, et al. Characteristic indocyanine green lymphography findings in lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal backflow patterns. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(5):1979-1986. doi:10.1097/PRS.0b013e31820cf5df
74. Cheville AL, McGarvey CL, Petrek JA, Russo SA, Taylor ME, Thiadens SRJ. Lymphedema management. *Semin Radiat Oncol.* 2003;13(3):290-301. doi:10.1016/S1053-4296(03)00035-3
75. Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD003475. doi:10.1002/14651858.CD003475.pub2

76. Shaw C, Mortimer P, Judd PA. A randomized controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphedema. *Cancer*. 2007;110(8):1868-1874. doi:10.1002/cncr.22994
77. Salgado CJ, Mardini S, Spanio S, Tang W-R, Sassu P, Chen H-C. Radical reduction of lymphedema with preservation of perforators. *Ann Plast Surg*. 2007;59(2):173-179. doi:10.1097/SAP.0b013e31802ca54c
78. Dumanian GA, Futrell JW. The Charles procedure: misquoted and misunderstood since 1950. *Plast Reconstr Surg*. 1996;98(7):1258-1263. doi:10.1097/00006534-199612000-00022
79. Van der Walt JC, Perks TJ, Zeeman BJ vR, Bruce-Chwatt AJ, Graewe FR. Modified Charles procedure using negative pressure dressings for primary lymphedema: a functional assessment. *Ann Plast Surg*. 2009;62(6):669-675. doi:10.1097/SAP.0b013e318180cd24
80. Sapountzis S, Ciudad P, Lim SY, et al. Modified Charles procedure and lymph node flap transfer for advanced lower extremity lymphedema. *Microsurgery*. 2014;34(6):439-447. doi:10.1002/micr.22235
81. Koshima I, Narushima M, Yamamoto Y, Mihara M, Iida T. Recent advancement on surgical treatments for lymphedema. *Ann Vasc Dis*. 2012;5(4):409-415. doi:10.3400/avd.ra.12.00080
82. Yamamoto T, Yamamoto N, Numahata T, et al. Navigation lymphatic supermicrosurgery for the treatment of cancer-related peripheral lymphedema. *Vasc Endovascular Surg*. 2014;48(2):139-143. doi:10.1177/1538574413510979
83. Koshima I, Yamamoto T, Narushima M, Mihara M, Iida T. Perforator flaps and supermicrosurgery. *Clin Plast Surg*. 2010;37(4):683-689, vii-iii. doi:10.1016/j.cps.2010.06.009
84. O'Brien BM, Mellow CG, Khazanchi RK, Dvir E, Kumar V, Pederson WC. Long-term results after microlymphaticovenous anastomoses for the treatment of obstructive lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 1990;85(4):562-572. doi:10.1097/00006534-199004000-00011
85. Campisi C, Bellini C, Campisi C, Accogli S, Bonioli E, Boccardo F. Microsurgery for lymphedema: clinical research and long-term results. *Microsurgery*. 2010;30(4):256-260. doi:10.1002/micr.20737
86. Hartiala P, Saaristo AM. Growth factor therapy and autologous lymph node transfer in lymphedema. *Trends Cardiovasc Med*. 2010;20(8):249-253. doi:10.1016/j.tcm.2011.11.008
87. Patel KM, Chu S-Y, Huang J-J, Wu C-W, Lin C-Y, Cheng M-H. Preplanning vascularized lymph node transfer with duplex ultrasonography: an evaluation of 3 donor sites. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014;2(8):e193. doi:10.1097/GOX.000000000000105
88. Lin C-H, Ali R, Chen S-C, et al. Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for management of postmastectomy upper extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(4):1265-1275. doi:10.1097/PRS.0b013e31819e6529
89. Cheng M-H, Huang J-J, Huang J-J, et al. A novel approach to the treatment of lower extremity lymphedema by transferring a vascularized submental lymph node flap to the ankle. *Gynecol Oncol*. 2012;126(1):93-98.
90. Free gastroepiploic lymph nodes and omentum flap for treatment of lower limb ulcers in severe lymphedema: Killing two birds with one stone. *J Surg Oncol*. June 2019. doi:10.1002/jso.25581
91. Brorson H, Svensson H. Liposuction combined with controlled compression therapy reduces arm lymphedema more effectively than controlled compression therapy alone. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102(4):1058-1067; discussion 1068.
92. Brorson H, Svensson H, Norrgren K, Thorsson O. Liposuction reduces arm lymphedema without significantly altering the already impaired lymph transport. *Lymphology*. 1998;31(4):156-172.

93. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Svensson B, Svensson H. Controlled compression and liposuction treatment for lower extremity lymphedema. *Lymphology*. 2008;41(2):52-63.
94. Cheng M-H, Chang DW, Masia J, Koshima I. Introduction of the 8th world symposium for lymphedema surgery. *J Surg Oncol*. July 2019. doi:10.1002/jso.25620
95. Chang DW, Masia J, Garza R, Skoracki R, Neligan PC. Lymphedema: Surgical and Medical Therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(3 Suppl):209S-18S. doi:10.1097/PRS.0000000000002683
96. Masià J, Pons G, Rodríguez-Bauzá E. Barcelona Lymphedema Algorithm for Surgical Treatment in Breast Cancer-Related Lymphedema. *J Reconstr Microsurg*. 2016;32(5):329-335. doi:10.1055/s-0036-1578814
97. Bolletta A, di Taranto G, Losco L, Elia R, Sert G, Ribuffo D, Cigna E, Chen HC. Combined lymph node transfer and suction-assisted lipectomy in lymphedema treatment: A prospective study. *Microsurgery*. 2022 Jul;42(5):433-440. doi: 10.1002/micr.30855. Epub 2022 Jan 7. PMID: 34994481
98. Maruccia, M., Pezzolla, A., Nacchiero, E., Diculo, P., Macchia, L., Fiore, P., Giudice, G., & Elia, R. (2019). Efficacy and early results after combining laparoscopic harvest of double gastroepiploic lymph node flap and active physiotherapy for lower extremity lymphedema. *Microsurgery*, 39(8), 679–687. <https://doi.org/10.1002/micr.30511>
99. Agko, M., Ciudad, P., & Chen, H.-C. (2018). Staged surgical treatment of extremity lymphedema with dual gastroepiploic vascularized lymph node transfers followed by suction-assisted lipectomy—a prospective study. *Journal of Surgical Oncology*, 117(6), 1148–1156. <https://doi.org/10.1002/jso.24969>
100. Bolletta, A., Di Taranto, G., Chen, S. H., Elia, R., Amorosi, V., Chan, J. C., & Chen, H. C. (2020). Surgical treatment of Milroy disease. *Journal of Surgical Oncology*, 121(1), 175–181. <https://doi.org/10.1002/jso.25583>
101. Di Taranto, G., Bolletta, A., Chen, S.-H., et al. (2020). A prospective study on combined lymphedema surgery: Gastroepiploic vascularized lymph nodes transfer and lymphaticovenous anastomosis followed by suction lipectomy. *Microsurgery*, 26, 34–43. <https://doi.org/10.1002/micr.30641>
102. Di Taranto, G., Chen, S.-H., Elia, R., et al. (2020). Free gastroepiploic lymph nodes and omentum flap for treatment of lower limb ulcers in severe lymphedema: Killing two birds with one stone. *Journal of Surgical Oncology*, 121(1), 168–174. <https://doi.org/10.1002/jso.25581>
103. Ciudad, P., Manrique, O. J., Bustos, S. S., Coca, J. J. P., Chang, C. C., Shih, P. K., Nicoli, F., Lo Torto, F., Agko, M., Huang, T. C. T., Maruccia, M., & Chen, H. C. (2020). Comparisons in long-term clinical outcomes among patients with upper or lower extremity lymphedema treated with diverse vascularized lymph node transfer. *Microsurgery*, 40(2), 130–136. <https://doi.org/10.1002/micr.30508>
104. Nicoli, F., Constantinides, J., Ciudad, P., Sapountzis, S., Kiranantawat, K., Lazzeri, D., Lim, S. Y., Nicoli, M., Chen, P. Y., Yeo, M. S. W., Chilgar, R. M., & Chen, H. C. (2015). Free lymph node flap transfer and laser-assisted liposuction: A combined technique for the treatment of moderate upper limb lymphedema. *Lasers in Medical Science*, 30(4), 1377–1385. <https://doi.org/10.1007/s10103-015-1736-3>
105. Forte, A. J., Huayllani, M. T., Boczar, D., Ciudad, P., & Manrique, O. (2019). Lipoaspiration and lymph node transfer for treatment of breast cancer-related lymphedema: A systematic review. *Cureus*, 11(11), e6096. <https://doi.org/10.7759/cureus.6096>
106. Cuzzone, D. A., Weitman, E. S., Albano, N. J., Ghanta, S., Savetsky, I. L., Gardenier, J. C., Joseph, W. J., Torrisi, J. S., Bromberg, J. F., Olszewski, W. L., Rockson, S. G., & Mehrara, B. J. (2014). IL-6 regulates adipose deposition and homeostasis in lymphedema. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 306(10), H1426–H1434. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01019.2013>
107. Harvey, N. L., Srinivasan, R. S., Dillard, M. E., Johnson, N. C., Witte, M. H., Boyd, K., Sleeman, M. W., & Oliver, G. (2005). Lymphatic vascular defects promoted by Prox1

- haploinsufficiency cause adult-onset obesity. *Nature Genetics*, 37(10), 1072–1081. <https://doi.org/10.1038/ng1642>
108. Chang, D. W., Masia, J., Garza, R., Skoracki, R., & Neligan, P. C. (2016). Lymphedema. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 138, 209S–218S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002683>
109. Maeda, T., Yamamoto, Y., Iwasaki, D., Hayashi, T., Funayama, E., Oyama, A., Murao, N., & Furukawa, H. (2018). Lymphatic reconnection and restoration of lymphatic flow by nonvascularized lymph node transplantation: Real-time fluorescence imaging using Indocyanine green and fluorescein Isothiocyanate-dextran. *Lymphatic Research and Biology*, 16(2), 165–173. <https://doi.org/10.1089/lrb.2016.0070>