

# Gevasculariseerde lymfekliertransplantatie bij bovenste-extremiteitlymfoedeem na mammacarcinoomchirurgie

J.L. de Kleijn, A.H. Schuurman

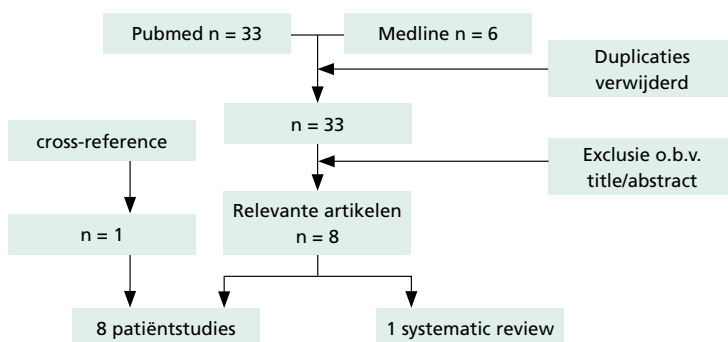
Lymfoedeem na borstkanker is een bekende complicatie. De geschatte incidentie van secundair lymfoedeem na behandeling van borstkanker is 21,4%. [1] De laatste jaren is veel onderzoek gedaan naar de reconstructieve mogelijkheid om lymfoedeem te behandelen, zoals de lymfaticovenueuze anastomoses (LVA) en lymfekliertransplantaties (LNT). [2,3] Recente (systematische) reviews en/of meta-analyses keken naar beide opties van lymfatische reconstructie. [4-7] Een review specifiek over literatuur over gevasculariseerde lymfekliertransplantaties (VLNT) ontbreekt. Deze review is gericht op VLNT's bij lymfoedeem van de arm na mammacarcinoomchirurgie om een overzicht te geven over de resultaten van en het bewijs voor deze therapie.

## METHODE LITERATUURSTUDIE

Een elektronisch zoekactie werd uitgevoerd in PubMed en Medline. De volgende zoektermen werden gebruikt: 'breast carcinoma', 'mamma carcinoma', 'breast cancer', 'mamma cancer', 'postmastectomy', 'lymph node transplantation', 'lymph node transfer', 'vascularized lymph node transplantation', 'vascularized lymph node transfer', 'vascularized groin lymph node transfer', 'lymph node flap', 'upper limb lymphedema', 'upper extremity lymphedema'.

## STUDIESELECTIE

In totaal werden acht klinische studies geïncludeerd die voldoen aan de volgende inclusiecriteria: lymfekliertrans-



Figuur 1. Flowchart van de search.

J.L. de Kleijn, student geneeskunde, Universiteit van Utrecht, afdeling Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie, Universitair Medisch Centrum Utrecht  
A.H. Schuurman, plastisch chirurg, afdeling Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

plantatie bij mensen, patiënten met secundaire bovenste-extremiteitlymfoedeem na chirurgische behandeling van een mammacarcinoom en therapieresistentie voor conservatieve lymfoedeembehandeling, beschrijving van relevante uitkomstmaten, zoals volumereductie arm, postoperatieve lymfoscintigrafie (LS) en postoperatieve fysiotherapiebehoefte. Exclusiecriteria waren: studies over primair lymfoedeem en/of lymfoedeem van onderste extremiteiten, case reports en beschrijvende artikelen (figuur 1).

## DATA-EXTRACTIE

Van de geïncludeerde studies werden de volgende data bekeken: studiesoort, grootte van patiëntenpopulatie, preoperatieve mammacarcinoomtherapie, preoperatief lymfoedeemstadium, chirurgische procedure, gemiddelde follow-up, reductiepercentage (bepaald als het percentage van de patiënten met omtrekvermindering van de arm), circumferentiereductie (CR), circumferentiereductieratio (CRR), lymfdrainageverbetering, postoperatieve fysiotherapie behoefte en complicaties.

De uitkomsten van de onderzoeken werden gecontroleerd op fouten en zo nodig herberekend. Indien mogelijk werden de reductiepercentages bepaald en de CR en CRR berekend, als de auteurs dit niet hadden gedaan. De gemiddelde pre- en postoperatieve CR en CRR werden per studie berekend en getoetst op significantie met behulp van de wilcoxon-toets. Software van SPSS 21.0 werd gebruikt voor de analyse. Een p-waarde < 0,05 werd beschouwd als statistisch significant.

## KWALITEITSEVALUATIE

De kwaliteit van de onderzoeken werd bepaald aan de hand van een gestandaardiseerde vragenlijst van de American Society of Plastic Surgeons (ASPS) (tabel 1). [8] Per studie werd ook de bewijskracht vermeld. [9]

## RESULTATEN

### PATIËNTKARAKTERISTIEKEN

De patiëntenpopulatie varieerde tussen 6 en 24 patiënten met in totaal 123 geïncludeerde patiënten (tabel 2). Alle studies vermeldden de therapie die de patiënten hebben gehad voor hun mammacarcinoom en alle patiënten hadden lymfoedeem voordat ze werden behandeld met de gevasculariseerde lymfekliertransplantatie. Het lymfoedeemstadium van de patiënten, voorafgaand aan de lymfekliertransplantatie, werd niet eenduidig beschreven. Zo hanteerden drie studies

Tabel 1. Kwaliteitsanalyse geïnccludeerde studies. [8]

Studies	Selectiebias	Interventiebias	Metingsbias	Punten	Bewijskracht [9]					
	Correcte wijze patiëntselectie	Consecutive patiënten	Confounders benoemd	Dezelfde interventie per patiënt	Alle procedures uitgevoerd door dezelfde chirurg	Uitkomsten gemeten met valide, gedefinieerde criteria	Follow-upduur sufficient voor meten uitkomst	Vrij van belangenconflicten		
Becker 2006 <sup>10</sup>	+	?	+	-	-	-	+	?	3	IV
Becker 2008 <sup>11</sup>	+	?	+	+	?	-	+	+	5	IV
Lin 2009 <sup>12</sup>	+	+	+	-	?	+	+	?	5	IV
Gharb 2011 <sup>13</sup>	+	?	-	-	?	+	+	?	3	IV
Saaristo 2012 <sup>14</sup>	+	?	+	-	?	+	-	?	3	IV
Vignes 2012 <sup>15</sup>	+	?	+	+	?	+	+	+	6	IV
Cheng 2013 <sup>16</sup>	-	+	+	-	?	+	+	?	4	III
Chen 2014 <sup>17</sup>	+	?	-	-	?	+	+	?	3	IV

de indeling van Becker [10-12] en twee studies de indeling van de International Society of Lymphology (ISL). [13,16] Een studie heeft een eigen beschrijving [17] en twee studies vermeldden het stadium van de patiënten niet. [14,15] In een aantal studies werd het lymfdrainageprobleem preoperatief geobjectiveerd met behulp van LS. [10,12,14,16,17]

De conservatieve behandeling die patiënten hebben gehad, en het effect ervan, voordat ze een VLNT kregen is in vier van de acht studies vermeld. [10,12,13,15]

### STUDIEKARAKTERISTIEKEN

De geïnccludeerde acht studies keken naar gevasculariseerde lymfkliertransplantatie bij lymfoedeem van de bovenste extremiteit na chirurgische behandeling van een mammacarcinoom. De resultaten van de kwaliteitsanalyse staan in tabel 1. Zeven studies zijn caseseries. [10-15,17] Het doel van deze studies was het beschrijven van de technieken, analyseren en evalueren van de resultaten en het bekijken van de effectiviteit van de interventie. Een studie is een prospectieve cohortserie. [16] Dit is het enige onderzoek dat een interventie- en een controlegroep had, waardoor de VLNT kon worden vergeleken met conservatieve therapie (fysiotherapie). De donorlocatie voor VLNT was in alle studies de lies. In drie studies werden alleen de gevasculariseerde lymfklieren met omliggend vet getransplanteerd. [10,11,15] Drie studies beschreven een VLNT met een huidlap. [12,13,16] Twee studies hebben de lymfkliertransplantatie gemodificeerd met een directe mammaconstructie middels DIEP of (ms)TRAM. [14,17] De meest gekozen transplantatielocaties voor de lymfklieren zijn de axilla en de pols. De arterie en vene van het transplantaat werden op de transplantatieplek geanastomoseerd.

Het postoperatieve beleid wisselde per studie. Bij de meeste studies kregen de patiënten na de operatie manuele lymfdrainage. [10,11,13-15] In drie studies werd de patiënten compressietherapie aangeboden. [15,17] Twee studies deden dit specifiek niet om geen druk te geven op de lymfklieren en

de anastomosen. [10,11] De gemiddelde follow-up varieerde tussen 6 maanden en 99 maanden. Zie tabel 3 voor de studiedie karakteristieken, en de uitkomsten per studie.

### UITKOMSTMATEN

De studies beschreven verschillende uitkomstmaten, zoals de CR, de CRR, het verschil tussen pre- en postoperatieve waarden bij LS en het postoperatieve behoefte aan fysiotherapie (tabel 3).

In vijf studies werden metingen gedaan van de armomtrekken. De manier waarop de omtrekverschillen tussen de armen werd genoteerd verschilde. Drie studies noteerden de pre- en postoperatieve omtrekken van zowel de lymfoedemateuze als van de gezonde arm. [12,14,17] Een studie vermeldde alleen de omtrekken van de aangedane arm [13] en één studie beschrijft de omtrekverschillen in een percentage, zonder een overzicht van de metingen. [16] De circumferentiereductie, gedefinieerd als het preoperatieve omtrekverschil tussen de lymfoedemateuze en de gezonde arm min het postoperatieve omtrekverschil tussen de lymfoedemateuze arm en de gezonde arm, kon daarom alleen uit drie studies bepaald worden. De CRR, gedefinieerd als de CR gedeeld door het preoperatieve omtrekverschil tussen de lymfoedemateuze en de gezonde arm, kon wel uit de hierboven beschreven studies worden gehaald, dan wel naberekend.

Het meten van de omtrek van de armen hebben de onderzoekers niet allen op dezelfde plek gedaan. De meest gebruikte plekken waren 10 cm boven de elleboog (AE = 'above elbow'), [10,12-17] en 10 cm onder de elleboog (BE = 'below elbow'). [10,13-16]

Vijf studies hebben gekeken naar de verbetering van de lymfdrainage bij postoperatieve LS. [10,12,14,16,17] Slechts één studie gaf de objectieerbare waarden van de resultaten weer, [14] de overige beschreven alleen een verbetering.

De complicaties die optraden in deze studies zijn beperkt genoemd. Vijf studies vermeldden dat geen enkele patiënt donorplekmorbiditeit heeft. [11,12,14,16,17] De complicaties

Tabel 2. Overzicht mammacarcinoomtherapie en lymfoedeemstadium per studie.

	Mammacarcinoomtherapie	Preoperatieve conservatieve therapie	Lymfoedeemstadium
Becker 2006	Axillaire lymfadenectomie (24) <ul style="list-style-type: none"> <li>• mastectomie (3)</li> <li>• mastectomie + RTx (11)</li> <li>• mastectomie + CRTx (10)</li> </ul>	geen effect op fysiotherapie	Stadium I (6) Stadium II (18)
Becker 2008	Axillaire lymfadenectomie (6) <ul style="list-style-type: none"> <li>• mastectomie + RTx (3)</li> <li>• lumpectomie + RTx (3)</li> </ul>	?	Stadium I (4) Stadium II (2)
Lin 2009	Axillaire lymfadenectomie (13) <ul style="list-style-type: none"> <li>• GRM (11)</li> <li>• MST (2)</li> </ul>	geen effect van afvallen, antibiotica voor cellulitis, armelevatie, complex decongestieve fysiotherapie	Stadium I (3) Stadium II (10)
Gharb 2011	Axillaire lymfadenectomie (21) <ul style="list-style-type: none"> <li>• mastectomie (11)</li> <li>• mastectomie + RTx (9)</li> <li>• Db-SCIA (4)</li> <li>• Sb-SCIA (5)</li> </ul>	> 6 maanden conservatieve therapie; armelevatie, compressietherapie, decongestieve therapie	Stadium II (ISL)
Saaristo 2012	Axillaire lymfadenectomie (9) <ul style="list-style-type: none"> <li>• mastectomie + RTx (9)</li> </ul>	?	?
Vignes 2012	Axillaire lymfadenectomie (14) <ul style="list-style-type: none"> <li>• mastectomie + RTx (7)</li> <li>• MST + RTx (7)</li> <li>• chemotherapie (12)</li> </ul>	onvoldoende effect congestieve therapie	?
Cheng 2013	Axillaire lymfadenectomie (?) <ul style="list-style-type: none"> <li>• mastectomie (10)</li> </ul>	?	Stadium II (ISL)
Chen 2014	Axillaire lymfadenectomie (?) <ul style="list-style-type: none"> <li>• mastectomie + RTx (6)</li> <li>• ?? (4)</li> </ul>	?	Mild (4) Gemiddeld (2) Ernstig (4)

RTx, radiotherapie; CRTx, radiochemotherapie; GRM, gemodificeerd radicale mastectomie; MST, mammasparende therapie; Db-SCIA, diepe tak van circumflexa iliaca superficialis; Sb-SICA, oppervlakkige tak van circumflexa iliaca superficialis.

#### Indeling Becker

Stadium I: vroege oedeem, < 2 infectieuze episoden, behouden huidelasticiteit, perimeter aangedane arm < 30% contralaterale arm

Stadium II: laat oedeem (> 1 jaar), > 2 infectieuze episoden, verminderde huidelasticiteit, < 30% perimeter aan gedane arm < 50% contralaterale arm

#### International Society of Lymphology (ISL)

Stadium I: vroege accumulatie van proteïnerijk vocht dat verdwijnt na armelevatie

stadium II: armelevatie alleen zorgt zelden tot vermindering van de zwelling, manifest pitting oedeem.

Stadium III: wel of geen pitting oedeem door overtollig vet en fibrosering

Mild: < 2 cm mid-bovenarm circumferentieverschil; gemiddeld: 2-5 cm mid-bovenarm circumferentieverschil; ernstig: > 5 cm mid-bovenarm circumferentieverschil

die werden beschreven zijn lymforrhoe, [10] lymfocele, [15] donorplekmorbiditeit, [15] wondinfectie, [12] veneuze congestie, [12] vertraagde wondgenezing, [14,17] multipale episodes cellulitis, [13] persisterend lymfoedeem van de onderste extremiteit, [15] noodzaak van aanvullende drainage van abdomen of axilla [14] en het uitvoeren van een aanvullende procedure. [10,12,13,16]

#### UITKOMSTEN

Een overzicht van de uitkomsten van de acht studies, verkregen zoals beschreven onder het kopje data-extractie, staat in tabel 4. Omdat de meeste studies de omtrek op 10 cm boven en 10 cm onder de elleboog hebben gemeten, werden de resultaten bij die meetpunten in tabel 4 weergegeven.

In twee studies zaten rekenfouten in een tabel, die werden gecorrigeerd. [12,17] Uit twee studies konden de CR-waarden worden bevestigd [12,14] en uit twee studies werden de CRR's bepaald. [13,17]

Het reductiepercentage varieert tussen 77-92%. [10-12,14,17]

De gemiddelde AE-CR is 0,88-3,58 cm. [12,14,17] In drie studies is dit verschil statistisch significant. [12,16,17] De gemiddelde BE-CR is 1,22. [14] De gemiddelde CCR werd berekend voor de uitkomsten bij 10 cm boven en 10 cm onder de elleboog. De gemiddelde AE-CRR varieert tussen 21,4 en 52,9%. [12,14,16,17] De gemiddelde BE-CRR ligt tussen de 33,4 en 34,9%. [14,16] Cheng et al. toonden een statistisch significant verschil aan tussen de gemiddelde CRR van de groep behandeld met lymfkliertransplantaties en de groep behandeld met fysiotherapie,  $p = 0,02$ . [16] Wanneer werd gekeken naar het verschil tussen de elleboog en pols als transplantatielocatie, bleek er een statistisch significant verschil in de BE-CRR voor de patiënten met een transplantatieplek op de pols. [16]

Vijf studies hebben met behulp van LS gekeken naar het effect van lymfkliertransplantatie op lymfdrainage. [10,12,14,16,17] Vier studies vermeldden een verbetering, in de andere studie werd de LS niet gecontinueerd vanwege de pijn bij de subdermale injectie van Tc-99. [16] Alleen één

Tabel 3. Overzicht van studies over VLNT bij bovenste-extremitейlymfoedeem na chirurgische mammacarcinoombehandeling.

Studie	N	Type lap	Donor-Transplantie plek	Gemiddelde FU in maanden	Uitkomst	Complicaties	Postoperatief beleid	
Becker 2006	R-CS	24	VLNT	SCI axilla (17) elleboog (7)	99 (60-132)	<i>Omtrekverschil</i> • genezen <sup>o</sup> (10/24) • stage I (4/24) • stage II (6/24) • reductie geen verschil (12/24) <i>LS</i> • verbeterd 31% (5/16) • onveranderd 69% (11/16) <i>FT</i> • overbodig 62,5% (15/24) • na 6mnd 6, na 12 mnd (9/24) • eens per week 37,5%	secundair procedure (7) lymforrhoe (8), spontaan herstel	manuele lymfdrainage (tot 6mnd) antisludge therapie, geen compressietherapie
Becker 2008	CS	6	VLNT	SCI axilla	21 (13-38)	<i>Omtrekverschil</i> • genezen (5/6)	geen	manuele therapie tot 3mnd antisludge therapie geen compressietherapie
Lin 2009	R-CS	13	VLNT + huidlap	SCI pols	56 ±27,12	<i>Omtrekverschil AE</i> • reductie 92,3% (12/13) • geen verschil 7,7% (1/13) <i>CRR**</i> • gemiddelde: 50,55±19,26% (p < 0,01) <i>LS</i> • verbetering (niet nader omschreven)	secundaire procedure (2) wondinfectie (1) veneuze congestie (1) 0% donorplek morbiditeit	-
Gharb 2011	R-CS	21	VLNT + huidlap	Db-SCIA pols (11)  Sb-SCIA pols (8) onderarm (2)	42 (26-120)  46 (38-50)	<i>Omtrekverschil</i> Db-SCIA • AE/BE preOK vs. postOK p > 0,05  Sb-SCIA • AB preOK vs. postOK p > 0,05 • BE preOK vs. postOK p < 0,05	Db-SCIA aanvullende lipectomie (8) partiële huidnecrose (2) multipole episodes cellulitis (2)  Sb-SCIA aanvullende lipectomie (1) multi- pele episodes cellulitis (1) 0% donorplek morbiditeit lymfoedeem	Fysiotherapie
Saaristo 2012	R-CS	9	VLNT + DIEP (4) + msTRAM (5)	SCI /IE axilla	6	<i>Omtrekverschil</i> • reductie (7/9) • geen verschil (2/9) <i>LS</i> • verbeterd (5/8) • geen verschil (1/8) • geen data (2/8) <i>FT</i> • overbodig (3/9)	aanvullende abdomen drainage (1) aanvullende axillaire drainage (2) vertraagde wondgenezing (2)	Manuele lymfdrainage tot 2mnd compressietherapie
Vignes 2012	P-CS	14	VLNT	SCI axilla	40 (14-72)	VR† • geen verschil (14/14)	persisterend lymfoedeem onderste extremitей (2) lymfocele (3) persisterende donorplekpijn (3)	Manuele lymfdrainage Compressietherapie
Cheng 2013	P-CC	20	VLNT + huidlap	SCI pols (8) elleboog (2)	39,1 ± 15,7  36,6 ± 17,8	<i>Omtrekverschil</i> • gemiddeld: 7,3 ± 2,7% p < 0,01 <i>CRR**</i> • gemiddelde CRR 40,4 ± 16,1 p = 0,02  pols vs. elleboog • gemiddelde CR p = 0,1 • gemiddelde CRR p = 0,07 • CR AE p = 0,6, CRR AE p = 0,5 • CR BE p < 0,01, CRR BE p = 0,02 <i>LS</i> • postoperatief slechts bij 3, vanwege pijn <i>FT</i> • overbodig 100%	aanvullende wedge excisie/lipectomie (2) transiente oedeem arm (1) 0% donorplek morbiditeit	Geen manuele lymfdrainage, geen compressietherapie nodig
Chen 2014	R-CS	10	VLNT + DIEP (3) +TRAM (7)	SCI axilla	12	<i>CR* AE</i> • 2,122 ±2,3211 cm p < 0,05 • reductie 88,9% (8/9) <i>LS</i> • verbeterd (nietnaderomschreven) Lost to follow-up (1)	vertraagde wondgenezing (1) 0% donorplek morbiditeit	Compressietherapie tot 1jr

N, studiegrootheid; gemiddelde FU, gemiddelde follow-up; R, retrospectief; P, prospectief; CS, case series; CC, case control; VLNT, gevasculariseerde lymfkliertransplantatie; DIEP, inferior epigastric perforators-lap; (ms)TRAM, muscle sparing Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous-lap; SCI, circumflexa iliaca superficialis; IE, epigastrica inferior vaten; CR, circumferentiëreductie; CRR, circumferentiëreductieratio; AE, above elbow, 10cm boven elleboog gemeten; BE, below elbow, 10cm onder elleboog gemeten; VR, volumereductie; LS, lymfoscintigrafie; FT, fysiotherapie.

° genezen: goede resultaten, niet nader omschreven

stadium I: vroeg oedeem, <2 infectieuze episoden, behouden huidelasticiteit, perimeter aangedane arm < 30% contralaterale arm

stadium II: laat oedeem (> 1 jaar), > 2 infectieuze episoden, verminderde huidelasticiteit, < 30% perimeter aan gedane arm < 50% contralaterale arm na transplantatie zichtbare lymfklieren en nieuwe lymfdrainagebanen

\*CR = preoperatief (omtrek lymfoedemateuze arm – omtrek gezonde arm) – postoperatief (omtrek lymfoedemateuze arm – omtrekgezonde arm)

\*\*CRR =  $\frac{\text{preoperatief}(\text{omtrek lymfoedemateuze arm} - \text{omtrek gezonde arm}) - \text{postoperatief}(\text{omtrek lymfoedemateuze arm} - \text{omtrek gezonde arm})}{\text{preoperatief}(\text{omtrek lymfoedemateuze arm} - \text{omtrek gezonde arm})} \times 100\%$

† lymfevolumereductie, gemeten met een kegel formule:  $H \times (C_2 + C_c + c_2) / 12\pi$  (H: hoogte; C: circumferentie top van de kegel; c: circumferentie basis van de kegel).

Tabel 4. Overzicht resultaten van de geïncludeerde inclusief gereviseerde en naberekenende uitkomstmaten.

	N	Meetpunt	Reductie %	gemiddelde CR ± sd (cm) met p-waarde $\Delta$	gemiddelde CRR ± sd (%)	LS	PostOK FT
Becker 2006	24	AE / E / BE / W	92	-	-	+ 31% = 69%	37,5%
Becker 2008	6	?	83	-	-	-	-
Lin 2009	13	AE	77*	AE 3,58 ± 2,36** p = 0,003	AE 42,30 ± 29,43*	verbeterd	
Gharb 2011	21	AE / BE / W / P	n/b	n/b	n/b	-	-
Saaristo 2012	9	AE / BE	78	AE 0,88 ± 1,60** p = 0,16 BE 1,22 ± 1,12** p = 0,027	21,4 ± 36,7** (n=8) 33,4 ± 33,9**	+ 62,5%** = 12,5%** 25%* geen data	60%
Vignes 2012	14	om de 5 cm	0°	-	-		
Cheng 2013	20	AE / BE	n/b	n/b	VLNT vs. FT 40,4 ± 16,1 p = 0,02 AE 45,9 ± 13,8 p = 0,05 BE 34,9 ± 28,7 p = 0,07 VLNT pols vs. elleboog BEp 41,3 ± 28,7 p = 0,02	niet beschreven	0%
Chen 2014	10	AE	89	preOK vs. postOK AE 2,011 ± 1,616* p = 0,012	2,9 ± 29,5**	verbeterd	

N = populatiegrootheid; CR = circumferentiëreductie; CRR = circumferentiëreductieratio; sd = standaarddeviatie; LS = lymfoscintigrafie; postOK FT = postoperatieve fysiotherapie behoefte; AE = above elbow, gemeten 10 cm proximaal van de elleboog; E = elbow, gemeten t.h.v. de elleboog; BE = below elbow, gemeten 10 cm distaal van de elleboog; W = wrist; P = midpalm; BEp, below elbow bij de pols; VLNT, gevasculariseerde lymfkliertransplantatie; FT, fysiotherapie; n/b, niet te berekenen; -, niet beschreven; +, verbeterd; =, geen verschil.

Reductie = aantal patiënten die zijn worden omschreven als genezen en patiënten met postoperatieve vermindering van de circumferentie van de lymfoedemateuze arm.

CR = preoperatief (omtrek lymfoedemateuze arm – omtrek gezonde arm) – postoperatief (omtrek lymfoedemateuze arm – omtrekgezonde arm)

CRR =  $\frac{\text{preoperatief}(\text{omtrek lymfoedemateuze arm} - \text{omtrek gezonde arm}) - \text{postoperatief}(\text{omtrek lymfoedemateuze arm} - \text{omtrek gezonde arm})}{\text{preoperatief}(\text{omtrek lymfoedemateuze arm} - \text{omtrek gezonde arm})} \times 100\%$

° lymfevolume, gemeten met een kegel formule:  $H \times (C_2 + C_c + c_2) / 12\pi$  (H: hoogte; C: circumferentie top van de kegel; c: circumferentie basis van de kegel).

$\Delta$  p-waarde berekend met Wilcoxon-toets om significantie te toetsen voor de gemiddelde pre-en postoperatieve CR

\* gereviseerde waarde na herberekening met data uit artikel

\*\* berekend met data uit artikel

studie heeft de resultaten weergegeven waarbij bij 62,5% een verbetering werd gezien, gedefinieerd als een snellere detectie van de radioactieve marker in de axilla. [14] Eén studie omschreef de verbetering bij 31% van de patiënten, bij wie postoperatief nieuwe lymfevaten of -klieren werden waargenomen. [10] De andere beschrijven dat er lymfdrainagever-

betering was te zien aan een mindere dermale terugstroom, een snellere klaring van de marker en minder stase. [12,17] Drie studies analyseerden de behoefte van postoperatieve fysiotherapie bij de patiënten. [10,14,16] Het percentage dat na lymfkliertransplantatie blijvend fysiotherapie nodig had varieerde tussen de 0 en 60%. [10,14,16]

## DISCUSSIE

Gevasculariseerde lymfkliertransplantatie is een relatief nieuwe techniek die kan worden uitgevoerd bij secundair lymfoedeem. In deze review is een overzicht gegeven van de beschikbare literatuur over lymfkliertransplantatie bij patiënten met bovenste-extremitetlymfoedeem na mammacarcinoomchirurgie. Al de geïncludeerde studies maken gebruik van gevasculariseerde lymfklieren vanuit de lies, maar er zijn veel verschillen tussen de methoden en uitkomstmaten. Zo worden er meerdere technieken beschreven: gevasculariseerde lymfkliertransplantatie zonder huidlap, met huidlap of met directe reconstructie door middel van DIEP/(sm)TRAM. Ook zijn er verschillende transplantatielocaties: oksel, pols en elleboog. De locatie is afhankelijk van welke theorie de auteurs hebben over het werkingsmechanisme van de transplantatie en lymfatische regeneratie, zie onder het kopje 'theorie'. Daarnaast wordt de omtrek van de armen niet uniform beschreven. Er wordt op verschillende plekken op de arm gemeten en de meting is vaak in hele centimeters. Tevens wordt niet consequent de waarden van de pre- als postoperatieve omtrek van de lymfoedemateuze en gezonde arm vermeld. Dit maakt het vergelijken van de resultaten lastig. Ook het moment waarop de postoperatieve omtrek is gemeten is niet duidelijk beschreven, terwijl dit zeer belangrijk is om de resultaten binnen de studiepopulatie en van andere studies te vergelijken. Verder wordt er geen uniforme definitie van het stadium van lymfoedeem gehanteerd en er wordt bij de resultaten geen onderscheid gemaakt tussen het stadium van het lymfoedeem bij verschillende patiënten. Er zijn bovendien per studie verschillende uitkomstmaten, worden de resultaten van de LS niet nader omschreven en is er een grote spreiding tussen de gemiddelde follow-upduur. Nog een punt van discussie zijn de complicaties die worden beschreven. De studies beschreven ze niet heel uitgebreid. Als wordt gekeken naar de aantallen complicaties en de soort complicaties zijn ze zeker noemenswaardig. Een meer kritische noot van de auteurs naar de complicaties die (kunnen) optreden is gewenst. De ingreep is niet zonder risico's.

Doordat er tot nu toe alleen kleine studies beschikbaar zijn met een lage bewijskracht en door de grote heterogeniteit tussen de studies, is het moeilijk een conclusie te trekken over de effectiviteit van de behandeling. Wel worden in bijna alle studies positieve resultaten gevonden, sommige statistisch significant, die mogelijk wijzen op een positief effect van gevasculariseerde lymfkliertransplantatie bij bovenste-extremitetlymfoedeem na mammacarcinoomchirurgie. Kortom, er zijn veel verschillen tussen de studies en een aantal verbeterpunten voor nieuw onderzoek dat wordt opgezet.

## THEORIE

Voor het slagen van een lymfkliertransplantatie moeten de lymfklieren histologisch intact blijven en zorgen voor lymfdrainage door nieuwe lymfatische verbindingen. Voor de overleving en het behoud van de histologische structuur is bloedtoevoer naar de lymfklieren nodig. [18] De functie van gevasculariseerde lymfklieren is dan ook beter dan van avasculaire lymfklieren. [19] Daarnaast moeten er voor de overleving verbindingen ontstaan tussen de lymfevaten van de

getransplanteerde lymfklier en de lymfe- of bloedvaten in de transplantatielocatie. [20] De theorie is dat deze lymfogene regeneratie spontaan optreedt. Meerdere experimentele en klinische studies ondersteunen deze theorie. [14,19,21-23] Bij het spontane herstel zou de vasculaire endotheel groeifactor C (VEGF-C) een belangrijke rol spelen. Deze groeifactor wordt in hogere spiegels tot expressie gebracht door lymfklieren dan door ander humaan weefsel. [14] Het is sterk specifiek voor het endotheel van lymfevaten en het is cruciaal voor de lymfevatgroei. [24] De verhoogde expressie van VEGF-C in het getransplanteerde gebied zou daardoor nieuwvorming van een lymfnetwerk kunnen induceren. Behalve in de lymfklier zelf worden ook hoge spiegels VEGF-C gevonden in perinodaal vet en in de nieuwgevormde lymfevaten. Dit wijst op betrokkenheid van endogene expressie van VEGF-C bij lymfatische regeneratie. [25] Direct histologisch en beeldvormend bewijs voor verbindingen tussen de getransplanteerde lymfklieren en de transplantatielocatie ontbreken nog. Uit experimenteel onderzoek blijkt wel dat de getransplanteerde lymfklieren worden geïnfiltrerd door lymfatische endotheelcellen op de transplantatielocatie. [25] Deze endotheelcellen ontwikkelen zich tot lymfevaten die weer spontane verbindingen kunnen vormen met de lymfevaten in de lymfklier. [25]

Omdat het effect van lymfkliertransplantaties te verbeteren, is onderzocht wat een VEGF-C-injectie voor invloed heeft op het herstel van het lymfstelsel. Uit experimenteel onderzoek blijkt intranodale en perinodale injectie met VEGF-C te zorgen voor herstel van een beschadigd lymfstelsel. [26] VEGF-C-injectie bij VLNT zou een therapie kunnen zijn om betere resultaten te halen en te zorgen dat het lymfstelsel in een groter deel van de patiënten herstelt. [26-28] Het is belangrijk om te weten dat deze groeifactor een rol speelt bij lymfatogene metastase van tumorcellen. [29] Klinische toepassing van VEGF-C-injecties is nog niet onderzocht.

Als de lymfklieren overleven en er lymfogene regeneratie heeft opgetreden, moet het lymfe afgevoerd worden om het lymfoedeem te verminderen. Een theorie over de lymfdrainage na lymfkliertransplantatie is de 'pomppunctie'-hypothese. [12,16] Het pomppunctiemechanisme van de lymfklier zou worden aangedreven doordat de arteriële instroom een hogere druk heeft dan de veneuze uitstroom. Het interstitiële lymfe zou via lymfaticoveneuze kanalen rondom de getransplanteerde lap worden afgevoerd, waardoor het lymfoedeem langzaam zal afnemen ('catchment effect'). De aanwezigheid van deze lymfaticoveneuze kanalen zou kunnen worden verklaard met de eerder beschreven theorie over spontane lymfstelselregeneratie.

Ook kunnen gecompriëerde lymfevaten open gaan staan doordat het lymfe weer wordt afgevoerd. [12,16] Naast het 'catchment effect' zou ook de zwaartekracht een rol spelen bij het voeren van de lymfe naar distaal, waar het in de pols kan worden afgevoerd via de getransplanteerde lymfklieren ('gravity effect'). [12,16] Dit zou een reden zijn om te overwegen de lymfklieren naar de pols te transplanteren in plaats van naar de oksel. Het cosmetisch effect is dan wel minder fraai dan wanneer wordt gekozen voor de axilla.

## CONCLUSIE

Gevasculariseerde lymfkliertransplantatie voor behandeling van bovenste-extremiteitlymfoedeem na mammacarcinoomchirurgie lijkt een veelbelovende therapie. Uit meerdere klinische studies is een positief effect op het lymfoedeem beschreven, met enkele statistisch significante verschillen tussen pre- en postoperatieve uitkomstmaten. Echter, vanwege de heterogeniteit tussen de studies is een goede conclusie over de effectiviteit niet te trekken. Aanbevelingen voor nieuw onderzoek zijn om de volgende punten nauwkeuriger te beschrijven: de preoperatieve conservatieve therapie voor het lymfoedeem, het lymfoedeemstadium van de patiënten en het moment van het meten van de postoperatieve omtrek. Daarnaast is het aan te raden om het omtrekverschil preciezer te meten en de metingen uit te voeren op in ieder geval 10 cm boven en 10 cm onder de elleboog, omdat dit nu de meest gebruikte plekken in de literatuur zijn en zo (toekomstig) onderzoek beter vergelijkbaar wordt. Bovendien is het aan te raden om in nieuw onderzoek de pre- en postoperatieve omtrekken van zowel de lymfoedemetauze arm als van de gezonde arm te vermelden. Verder zou het vervolgstudies ten goede komen om de CR en CCR te berekenen, de resultaten van LS weer te geven, de complicaties te beschrijven, een grotere studiepopulatie te hebben en een studieopzet met controlegroep te gebruiken.

## LITERATUUR

- DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:500-15.
- International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus document; 2013. <http://www.u.arizona.edu/~witte/ISL.htm>.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn lymfoedeem. Multidisciplinaire evidence-based richtlijn; 2014. [http://www.nvpc.nl/uploads/stand/141004DOC-PL-Richtlijn\\_Lymfoedeem\\_Aangenomen\\_ALV\\_NVPC\\_4-oktober\\_2014140.pdf](http://www.nvpc.nl/uploads/stand/141004DOC-PL-Richtlijn_Lymfoedeem_Aangenomen_ALV_NVPC_4-oktober_2014140.pdf).
- Cormier JN, Rourke L, Crosby M, Chang D, Armer J. The surgical treatment of lymphedema: a systematic review of the contemporary literature (2004-2010). *Ann Surg Oncol* 2012;19:642-51.
- Penha TR, Ijsbrandy C, Hendrix NA, Heuts EM, Voogd AC, et al. Microsurgical techniques for the treatment of breast cancer-related lymphedema: a systematic review. *J Reconstr Microsurg* 2013;29:99-106.
- Basta MN, Gao LL, Wu LC. Operative treatment of peripheral lymphedema: a systematic meta-analysis of the efficacy and safety of lymphovenous microsurgery and tissue transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:905-13.
- Raju A, Chang DW. Vascularized Lymph Node Transfer for Treatment of Lymphedema: A Comprehensive Literature Review. *Ann Surg* 2015;261:1013-23.
- American Society of Plastic Surgery. ASPS Critical Appraisal Checklist; 2015. <http://www.plasticsurgery.org/Documents/medical-professionals/health-policy/evidence-practice/ASPS-blank-critical-appraisal-sheet.pdf>.
- Sullivan D, Chung KC, Eaves FF 3rd, Rohrich RJ. The level of evidence pyramid: indicating levels of evidence in Plastic and Reconstructive Surgery articles. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:311-4.
- Becker C, Assouad J, Riquet M, Hidden G. Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. *Ann Surg* 2006;243:313-5.
- Becker C, Pham DN, Assouad J, Badia A, Foucault C, et al. Postmastectomy neuropathic pain: results of microsurgical lymph nodes transplantation. *Breast* 2008;17:472-6.
- Lin CH, Ali R, Chen SC, Wallace C, Chang YC, 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;123:1265-75.
- Gharb BB, Rampazzo A, Spanio di Spilimbergo S, Xu ES, Chung KP, et al. Vascularized lymph node transfer based on the hilar perforators improves the outcome in upper limb lymphedema. *Ann Plast Surg* 2011;67:589-93.
- Saaristo AM, Niemi TS, Viitanen TP, Tervala TV, Hartiala P, et al. Microvascular breast reconstruction and lymph node transfer for postmastectomy lymphedema patients. *Ann Surg* 2012;255:468-73.
- Vignes S, Blanchard M, Yannoutsos A, Arrault M. Complications of autologous lymph-node transplantation for limb lymphoedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;45:516-20.
- Cheng MH, Chen SC, Henry SL, Tan BK, Lin MC, et al. Vascularized groin lymph node flap transfer for postmastectomy upper limb lymphedema: flap anatomy, recipient sites, and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:1286-98.
- Chen R, Mu L, Zhang H, Xin M, Luan J, et al. Simultaneous breast reconstruction and treatment of breast cancer-related upper arm lymphedema with lymphatic lower abdominal flap. *Ann Plast Surg* 2014;73 Suppl 1:S12-7.
- Shesol BF, Nakashima R, Alavi A, Hamilton RW. Successful lymph node transplantation in rats, with restoration of lymphatic function. *Plast Reconstr Surg* 1979;63:817-23.
- Tobbia D, Semple J, Baker A, Dumont D, Johnston M. Experimental assessment of autologous lymph node transplantation as treatment of postsurgical lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:777-86.
- Mebius RE, Streeter PR, Brevé J, Duijvestijn AM, Kraal G. The influence of afferent lymphatic vessel interruption on vascular addressin expression. *J Cell Biol* 1991;115:85-95.
- Chen HC, O'Brien BM, Rogers IW, Pribaz JJ, Eaton CJ. Lymph node transfer for the treatment of obstructive lymphoedema in the canine model. *Br J Plast Surg* 1990;43:578-86.
- Slavin SA, Upton J, Kaplan WB, Abbeele AD van den. An investigation of lymphatic function following free-tissue transfer. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:730-41.
- Clodius L, Smith PJ, Bruna J, Serafin D. The lymphatics of the groin flap. *Ann Plast Surg* 1982;9:447-58.
- Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise. *Cell* 2010;140:460-76.
- Aschen SZ, Farias-Eisner G, Cuzzzone DA, Albano NJ, Ghanta S, et al. Lymph node transplantation results in spontaneous lymphatic reconnection and restoration of lymphatic flow. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:301-10.
- Honkonen KM, Visuri MT, Tervala TV, Halonen PJ, Koi-

- visto M, et al. *Lymph node transfer and perinodal lymphatic growth factor treatment for lymphedema*. *Ann Surg* 2013;257:961-7.
27. Tammela T, Saaristo A, Holopainen T, Lyytikä J, Kotonen A, et al. *Therapeutic differentiation and maturation of lymphatic vessels after lymph node dissection and transplantation*. *Nat Med* 2007;13:1458-66.
28. Lähteenvu M, Honkonen K, Tervala T, Tammela T, Suominen E, et al. *Growth factor therapy and autologous lymph node transfer in lymphedema*. *Circulation* 2011;123:613-20.
29. Holopainen T, Bry M, Alitalo K, Saaristo A. *Perspectives on lymphangiogenesis and angiogenesis in cancer*. *J Surg Oncol* 2011;103:484-8.

#### SAMENVATTING

Gevasculariseerde lymfkliertransplantatie voor therapie van lymfoedeem na borstkankerbehandeling is in opkomst. Het doel van deze review is een overzicht geven van de beschikbare literatuur over de resultaten van gevasculariseerde lymfkliertransplantaties (VLNT) bij bovenste extremiteiten na mamma carcinoomchirurgie en het bewijs voor en de effectiviteit van deze therapie.

Acht studies werden geïnccludeerd: VLNT (3), VLNT + huidlap (3), VLNT + DIEP/(ms)TRAM (2). Het reductiepercentage varieert tussen 77-92%. De gemiddelde circumferentiereductie en circumferentiereductieratio gemeten 10 cm boven de elleboog ligt tussen respectievelijk 0,88-3,58 cm en 21,4-52,9%. De gemiddelde circumferentiereductie en circumferentiereductieratio gemeten 10 cm onder de elleboog ligt tussen respectievelijk 1,22 cm en 33,4-34,9%. Een gemeten verbeterde lymfdrainage bij postoperatieve lymfoscintigrafie varieert van 31-62,5%. 0-60% had blijvend postoperatief fysiotherapie nodig. Bijna alle studies

toonden een positief effect van de behandeling, met enkele significante verschillen tussen pre- en postoperatieve uitkomstmaten. Echter was er veel heterogeniteit tussen de studies. Voor een goede conclusie over de effectiviteit van gevasculariseerde lymfkliertransplantaties bij lymfoedeem na mamma carcinoomchirurgie dienen studies opgezet te worden met een hogere bewijskracht en waarbij de resultaten beter vergelijkbaar zijn.

#### TREFWOORDEN

Lymfkliertransplantatie, lymfoedeem, mamma reconstructie

#### CORRESPONDENTIEADRES

J.L. de Kleijn  
 Universitair Medisch Centrum Utrecht  
 Divisie Heelkundige Specialismen, Plastische chirurgie  
 Postbus 85500  
 3508 GA Utrecht  
 E-mail: j.l.dekleijn@gmail.com