

Paweł Macek<sup>1</sup>, Andrzej Stanisławek<sup>2</sup>,  
Stanisław Góźdz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dział Chemioterapii Świątokrzyskiego  
Centrum Onkologii w Kielcach  
Kierownik: dr n. med. Stanisław Góźdz  
<sup>2</sup> Katedra Środowiskowej Opieki  
Zdrowotnej Uniwersytetu Medycznego  
w Lublinie  
Kierownik: dr hab. n. med.  
Andrzej Stanisławek

Address for correspondence/  
Adres do korespondencji:  
Paweł Macek  
Świątokrzyskie Centrum Onkologii  
ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce  
tel. 041 3674168  
e-mail: pawel.macek@gazeta.pl

Received: 16.11.2010  
Accepted: 30.11.2010  
Published: 21.12.2010

## STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	2513/2228
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	52

## Lymphoedema – literature review

### Obrzęk limfatyczny – przegląd literatury

#### Literature review/Przegląd literatury

#### Summary

Review of literature relating to the lymphoedema and diagnostic as well as therapeutic possibilities is the subject of this paper. Lymphoedema being agglomeration of high-protein substances in stromal spaces is the chronic disease and handicaps physical and mental sphere of the patients. Disturbances of lymph flow in lymphatic vessel are being the main reason of the formation of lymphoedema. Inappropriately treatment of lymphoedema leads to its fixation, destruction of lymphatic vessel, intensification disease symptoms, skin changes (*hyperkeratosis and papillomatosis*) and break continuity of the skin. In the paper the authors presented the classification of the lymphoedema as well as characterization of reasons of its formation. There were discussed the most frequent preservative, surgical and pharmacological methods of the treatment of primary and secondary lymphoedema.

**Key words:** lymphoedema, diagnosis, therapeutic methods

#### Streszczenie

Praca zawiera przegląd piśmiennictwa dotyczący obrzęku limfatycznego oraz jego możliwości diagnostycznych i terapeutycznych. Obrzęk limfatyczny będący nagromadzeniem wysokobiałkowych substancji w przestrzeniach śródmiąższowych jest chorobą przewlekłą upośledzającą sferę fizyczną i psychiczną pacjentów. Podstawową przyczyną powstania obrzęku limfatycznego jest zaburzenie przepływu chłonki w naczyniach limfatycznych. Niewłaściwe leczenie obrzęku limfatycznego prowadzi do jego utrwalenia, niszczenia naczyń limfatycznych, nasilenia objawów chorobowych, zmian w obrębie skóry w postaci *hyperkeratosis* i *papillomatosis* oraz przerwań jej ciągłości. W pracy przedstawiono podział obrzęku limfatycznego oraz scharakteryzowano przyczyny jego powstawania. Omówiono również najczęściej stosowane metody zachowawcze, chirurgiczne oraz farmakologiczne leczenia obrzęków limfatycznych pierwotnych i wtórnych.

**Słowa kluczowe:** obrzęk limfatyczny, diagnostyka, metody terapeutyczne

## INTRODUCTION

Lymphoedema is being characterized as agglomeration of high-protein substances in stromal spaces that leads to hyperplasia of tissue and changes the connective tissue to fibrosis [1]. The main cause of formation lymphoedema is flow disturbance of lymph in lymph vessel. Limitation transmitting ability leads to accumulation of tissue fluids and oedema formation [2]. Lymphoedema is classified as primary and secondary according to the aetiology. Primary lymphoedema is known as congenital impairment of the constitution and function of lymphatic system. Secondary lymphoedema is caused by impairment of the lymph outflow as result disease process or iatrogenic causes. Partition of the primary lymphoedema is based on the age of appearing the first symptoms of illness. Hereditary type of oedema or lymphoedema associated Milroy disease usually occurs after birth or in the first two years of life. In Milroy's disease lymphoedema is the most frequent occurrence ambilaterally in the lower extremities. According to the genetic investigation it is caused by mutation of VEGFR (Vascular Endothelium Growth Factor) [3, 4]. Congenital lymphoedema called as Meige's disease is usually found in the time of puberty and presents autosomal dominant model of inheritance. It is connected with many developmental anomalies (spinal defect, developmental defect of CUN, deafness, distichiasia) [5]. Molecular genetic analysis of the families with lymphedema distichiasis proved more than 30 different mutations in factor transcription gene FOXC2, which take part in metabolism of adipose cell. Late congenital lymphoedema appears spontaneously after 35 years of life [6, 7]. The most frequent type of secondary lymphoedema occurs as the result of virus infection of *Wucheria bancrofti*. About 90 millions adults suffer from it [8]. In the United States almost all cases of secondary lymphoedema are connected with neoplastic diseases or the methods of their treatment. Breast cancer, malignant melanoma, malignant lymphoma gynaecological and urological cancers are the most frequently described lymphoedema. The special attention is paid to lymphoedema of upper extremities in women treated for breast cancer surgically with followed radiotherapy. The upper extremities lymphoedema caused from 24% to 49% of women after radical mastectomy and from 4% to 28% of women after BCT (breast conserving therapy) [9, 10]. Differentiation of reports referring to frequency of lymphoedema occurrence after mastectomy is caused mainly because of using different methods of treatment as well as different techniques of lymphoedema measurements. Axial lymphadectomy and radiotherapy of axillary fossa is the mainstay of the treatment of breast cancer and it has been considered as dominant risk factors of appearance of lymphoedema [11]. Introduction to the oncological treatment of breast cancer method of sentinel lymph node biopsy has strongly reduced frequency occurrence of lymphoedema [12]. Injury of upper extremity, infection and obesity there are other risk factors of lymphoedema

## WSTĘP

Obrzęk limfatyczny charakteryzuje się nagromadzeniem wysokobiałkowych substancji w przestrzeniach śródmiąższowych prowadzącym do rozrostu tkanki tłuszczowej i włóknienia tkanki łącznej [1]. Podstawową przyczyną powstania obrzęku limfatycznego jest zaburzenie przepływu chłonki w naczyniach limfatycznych. Ograniczenie zdolności przesyłowych układu limfatycznego o prowadzi do gromadzenia się płynów tkankowych i powstawania obrzęku [2]. Ze względu na etiologię obrzęk limfatyczny klasyfikowany jest jako pierwotny i wtórny. Obrzęk pierwotny wynika z wrodzonych nieprawidłowości w budowie i funkcji układu chłonnego. Obrzęk wtórny spowodowany jest zaburzeniami odpływu chłonki wynikającymi z procesów chorobowych lub przyczyn jatrogennych. Podział pierwotnego obrzęku limfatycznego oparty jest o wiek występowania pierwszych objawów choroby. Dziedziczna postać obrzęku limfatycznego lub obrzęk towarzyszący chorobie Milroy'a występuje zwykle po urodzeniu lub w ciągu pierwszych 2 lat życia. Obrzęk limfatyczny w chorobie Milroy'a występuje najczęściej obustronnie w obrębie kończyn dolnych i według badań genetycznych jest spowodowany mutacją w obrębie VEGFR (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego) [3,4]. Wrodzony obrzęk limfatyczny określany również chorobą Meige'a występuje zwykle w okresie pokwitania i prezentuje autosomalny dominujący model dziedziczenia. Związany jest z wieloma anomaliami rozwojowymi (wady kręgosłupa, wady rozwojowe CUN, głuchota, distichiasia) [5]. Molekularna analiza genetyczna rodzin z *lymphedema – distichiasis* wykazała ponad 30 różnych mutacji w genie czynnika transkrypcyjnego FOXC2 biorącego udział w metabolizmie komórek tłuszczowych. Wrodzony późny obrzęk limfatyczny pojawia się spontanicznie po 35 roku życia [6,7]. Najczęściej występująca na świecie wtórna postać obrzęku limfatycznego *lympedema filariasis* powstająca w wyniku zakażenia wirusem węgorza *Wucheria bancrofti* dotyczy 90 milionów ludzi dorosłych [8]. W Stanach Zjednoczonych prawie wszystkie przypadki wtórnych obrzęków limfatycznych są związane z chorobami nowotworowymi lub metodami ich leczenia. Najczęściej opisywanymi są obrzęki limfatyczne występujące po leczeniu raka sutka, czerniaka złośliwego, chłoniaka złośliwego, nowotworów ginekologicznych i urologicznych. Szczególną uwagę zwracają obrzęki limfatyczne kończyn górnych występujące u kobiet leczonych z powodu raka sutka sposobami chirurgicznymi z następującą radioterapią. Obrzęk limfatyczny kończyny górnej dotyczy od 24% do 49% kobiet po radykalnej mastektomii i od 4% do 28% kobiet po BCT (breast conserving therapy) [9,10]. Zróżnicowanie raportów dotyczących częstości występowania obrzęków po mastektomii wynika głównie ze stosowania różnych schematów leczenia raka sutka oraz różnorodnych technik pomiarowych obrzęku limfatycznego. Biorąc pod uwagę, że filarami leczenia raka sutka są limfadenektomia pachowa i radioterapia dołu pachowego,

in women after mastectomy [9]. Large studies of women treated on occasion of breast cancer showed that risk of occurrence of lymphoedema rises in women with bilateral mastectomy and axillary lymphadectomy [13]. Inadequate treatment of lymphoedema leads to the destruction of lymph vessels, intensification of disease symptoms and changes within skin as *hyperkeratosis*, *papillomatosis* and break continuity of the skin [14]. Rare complications of chronic lymphoedema are development of cancers such as lymphangiosarcoma, Kaposi's sarcoma, lymphoma [15]. Stewart and Treves syndrome as complication of chronic lymphoedema occurs in 0.07%-0.2% of patients [16].

### DIAGNOSTICS OF LYMPHOEDEMA

For comparison reasons, evaluation of lymphoedema usually consists of measurements of circumference or size of upper or lower extremities. During the physical examination it is necessary to pay attention to the occurrence of following symptoms as orange cuticle, cutaneous and subcutaneous tissue fibrosis, and positive Stemmer sign [17]. New non-invasive methods of diagnosis of lymphoedema are BIA (electric bioimpedance), tonometry and perometry [18-20]. In the cases in which the clinical follow up do not give enough information to diagnosis, it is necessary to apply the radiological examinations CT, MRI, lymphoscintigraphy [21, 22]. CT imaging demonstrates sensitivity from 79% to 100% in the case of lymphoedema [23]. More expensive MRI is very accurate method of lymphoedema imaging and deprived unnecessary irradiation of the patient [24].

### MEDICAL TREATMENT OF LYMPHOEDEMA

Development of the knowledge about the structure and function of the lymphatic system led to work out the scheme of lymphoedema treatment entitled Complete Decongestive Physiotherapy (CDP) [25]. Assumption relating possibilities applying of discussed treatment scheme was established at Foldi clinic. Results of clinical researches confirmed efficiency of CDP [26]. The CDP scheme has had different names for it in different countries, mainly because of law conditions. For example, in Australia and The United States this therapy is called as "complete lymphatic therapy" in short CLT. The different names for the therapy do not change the fact that the way of treatment of lymphoedema in general is similar [27]. The representatives Foldi, Leduc, Vodder and Casley-Smith accepted common term DTL (decongestive lymphatic therapy) for defining of the clinical treatment of lymphoedema in New York in February 1998 [25].

należy sądzić, że oba wymienione sposoby leczenia stanowią główne czynniki ryzyka wystąpienia obrzęku limfatycznego [11]. Wprowadzenie do leczenia onkologicznego raka sutki metody biopsji węzła wartowniczego istotnie wpłynęło na zmniejszenie występowania obrzęków limfatycznych [12]. Do czynników ryzyka obrzęku limfatycznego u kobiet po mastektomii zalicza się również urazy kończyny górnej, zakażenia i otyłość [9]. Duże badania kobiet leczonych z powodu raka sutki wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku limfatycznego w przypadku wykonania obustronnej mastektomii i limfadenektomii pachowej [13]. Niewłaściwe leczenie obrzęku limfatycznego prowadzi do niszczenia naczyń limfatycznych, nasilenia objawów chorobowych, zmian w obrębie skóry w postaci *hyperkeratosis* i *papillomatosis* oraz przerwań jej ciągłości [14]. Rzadkim powikłaniem przewlekłego obrzęku limfatycznego jest rozwój nowotworów takich jak: lymphangiosarcoma, mięsak Kaposiego, lymphoma [15]. Zespół Stewarta i Trevesa jako powikłanie przewlekłego obrzęku limfatycznego występuje od 0,07% do 0,2% chorych [16].

### DIAGNOSTYKA OBRZĘKU LIMFATYCZNEGO

Ocena obrzęku limfatycznego zawiera zwykle dla celów porównań pomiary obwodów lub objętości obu kończyn górnych lub dolnych. W badaniu fizykalnym należy zwrócić uwagę na występowanie objawu „skórki pomarańczowej”, zwłóknienia tkanki skórnej i podskórnej, dodatni objaw Stemmera [17]. Nowymi nieinwazyjnymi metodami służącymi diagnostyce obrzęku limfatycznego są metody BIA (bioimpedancja elektryczna), tonometria i perometria [18-20]. W przypadkach, w których obserwacja kliniczna nie dostarcza wystarczającej ilości danych służących postawieniu właściwej diagnozy, stosowane są obrazowe metody radiologiczne takie jak: CT, MRI, limfoscintygrafia [21,22]. Obrazowanie z użyciem CT wykazuje wrażliwość od 97% do 100% w przypadku diagnostyki obrzęku limfatycznego [23]. Bardziej kosztowne badanie MRI jest dokładną, pozbawioną, niepotrzebnego napromieniania chorego metodą obrazowania obrzęku limfatycznego [24].

### LECZENIE ZACHOWAWCZE OBRZĘKÓW LIMFATYCZNYCH

Rzeczywista wiedza dotyczącej budowy i funkcji układu chłonnego doprowadził do opracowania schematu leczenia obrzęków w postaci Complete Decongestive Physiotherapy (CDP) [25]. Założenia dotyczące możliwości stosowania omawianego schematu leczenia zostały stworzone w klinice Foldi, a wyniki badań klinicznych potwierdziły skuteczność CDP [26]. Na świecie istnieją różne formy nazewnictwa schematu CDP wynikające z uwarunkowań prawnych. Dla przykładu w Australii i Stanach Zjednoczonych dla określenia omawianej terapii stosuje się skrót CLT (complete lymphatic therapy). Nie zmienia to jednak faktu, że sposób zachowawczego leczenia obrzęków limfatycznych jest na ogół podobny

In Poland clinical treatment of lymphoedema is called by using acronym KFTU (complex therapy of physical restoration patency). Possibilities of procurable objective results of treatment, then undergoing those results statistical examinations and publishing the effects of researches are the basic criteria for standardization of that way of treatment. DTL schema contains of four elements: MLD (manual lymphatic drainage), compression, skin nursing and therapeutic exercises. [28]. Lymphatic drainage is based on idea of initial working out lymphatic system of trunk, and then peripheral regions. Proximal sections of extremities are being worked out first and it is followed by distal sections. The aim of work out on abdominal integument is to suck lymph from section of chest by lymph tract and right lymph tract connected with angles of right and left subclavicular veins [29]. Application of compressing bandage is basic element of CDT schema. It keeps achieved reduction of edema. Application of bandage type low-strech helps to increase the pressure leniently in connective tissue and together with restoration of patency exercises induces change of tissue pressure. In this way increases transfer lymph through intensification initial activity of lymphatic vessel and increasing transfer of the lymph through lymphatic vessel. Compression therapy is especially important in the treatment of lymphoedema because the loss of tissue elasticity is feature of this disease [30]. If application of DTL scheme reduces lymphoedema it is necessary to apply compression garments in order to maintenance effects of the treatment. Compression garments should increase compression in distal area of extremity than proximal [27]. To fit compression garments it is necessary to take into attention the following: the area of accentuation lymphoedema (proximal-distal), the age of patient, self-dependence, style of life, condition of work. Recommended strength of pressure of the compression garments should be less than 45 mm Hg [25]. Improving exercises are essential part of DTL scheme both in course of its duration and in the maintenance phase. They must be specially designed for patients with lymphoedema to be maximally effective. The design of these exercises should recall the order of working out of patient's body in the course of lymphatic drainage. Especially design exercises are not intended as a complete treatment for lymphoedema and they cannot be taken as self-dependent method of lymphoedema treatment [31].

Essentials of conservative therapy are assumption that decreasing size of lymphoedema can be done by applying compression therapy based on bandaging extremities or wearing compression garments [32]. Both methods are effective from 31% to 46% of cases [33]. DTL is the other conservative method of treatment lymphoedema [34]. DLT method is based on applying as followed: skin care and treatment, manual lymphatic drainage, compression therapy and restoration of latency exercises [35].

[27]. W lutym 1998 roku w Nowym Jorku reprezentanci Foldi, Leduc, Vodder i Casley - Smith przyjęli wspólnie termin DLT (decongestive lymphatic therapy) dla określenia leczenia zachowawczego obrzęków limfatycznych [25]. W Polsce leczenie zachowawcze obrzęków limfatycznych określa akronim KFTU (kompleksowa fizykalna terapia udrażniająca). Podstawowym kryterium zuniifikowania omawianego sposobu terapii jest możliwość uzyskania obiektywnych wyników leczenia, poddania ich analizie statystycznej i opublikowania wyników badań. Schemat DLT składa się z czterech elementów: MLD (manual lymphatic drainage), kompresji, pielęgnacji skóry, ćwiczeń usprawniających [28]. Drenaż limfatyczny opiera się na koncepcji początkowego opracowywania układu chłonnego tułowia, a następnie obszarów peryferyjnych. Opracowanie kończyn rozpoczyna się od odcinków proksymalnych, a następnie dystalnych. Opracowanie powłok brzusznych ma na celu zasysanie chłonki z obszaru klatki piersiowej drogami przewodu chłonnego i przewodu chłonnego prawego połączonych z kątami żył podobojczykowych prawej i lewej [29]. Stosowanie bandaży kompresyjnych jest podstawowym elementem schematu DLT mającym na celu utrzymanie osiągniętej redukcji obrzęku. Stosowanie w terapii bandaży typu low – stretch ma na celu łagodny wzrost ciśnienia w tkance łącznej, a w połączeniu z ćwiczeniami udrażniającymi powodują zmianę ciśnienia tkankowego. Zwiększają w ten sposób przepływ limfy poprzez nasilenie czynności początkowych naczyń chłonnych i zwiększenie przepływu chłonki przez naczynia chłonne. Terapia kompresyjna jest szczególnie ważna w leczeniu obrzęków ponieważ cechą tej choroby jest utrata elastyczności tkanek [30]. Jeśli po zastosowaniu schematu DLT nastąpiła redukcja obrzęku konieczne jest w celu utrzymania efektów leczenia stosowanie odzieży kompresyjnej. Odzież powinna być dobrana w taki sposób aby wywoływała większą kompresję w dystalnych obszarach kończyny niż w proksymalnych [27]. Dobierając odzież kompresyjną należy brać pod uwagę miejsce zaakcentowania obrzęku (proksymalne – dystalne), wiek chorego, jego samodzielność, styl życia, warunki pracy. Zaleca się stosowanie odzieży kompresyjnej o sile ucisku nie przekraczającej 45 mm Hg [25]. Ćwiczenia usprawniające są istotnym elementem schematu DLT zarówno w trakcie jego trwania jak i w fazie utrzymania. Ćwiczenia powinny być dobrane specjalnie dla pacjentów z obrzękiem limfatycznym aby wykazywały maksymalną skuteczność. Konstrukcja ćwiczeń powinna przypominać kolejność opracowania ciała chorego w przebiegu drenażu limfatycznego. Nie należy stosować ćwiczeń usprawniających jako samodzielnej metody leczenia obrzęku [31].

Podstawą leczenia zachowawczego jest założenie, że zmniejszenie wielkości obrzęku można uzyskać przez stosowanie terapii kompresyjnej opartej na wielowarstwowym bandażowaniu kończyn lub noszeniu specjalnej odzieży uciskowej [32]. Obie metody wykazują skuteczność od 31% do 46% przypadków [33]. Inną metodą zachowawczego leczenia obrzęków limfatycznych jest

In opinion of Vodder and Foldi DTL cause better contractility of lymph vessel, increase passage of lymph and reduces lymphoedema. Results of chosen randomized trials showed efficiency after applying DTL in 40%-60% of patients [36]. Applying DTL - in opinion of some researchers – improves lymphoedema minimally and fleetingly. Critical assessment of mentioned therapies arises from the fact that applying them influenced only on relief of symptoms of the disease but do not treat causes lymphoedema disturbances itself. It means necessity of patient active participation in the therapy and long-lasting it's applying in order to keeps positive effects of the treatment [37].

## SURGICAL TREATMENT OF LYMPHOEDEMA

Development of techniques of diagnosis and surgical procedures makes possible surgical treatment of lymphoedema. The indications to the surgical intervention are: less than 50% lymphoedema reduction, inflammatory recurrences, pain, and worsening function of the extremity after properly fulfilled physical therapy. In the case of lack of positive effects of conservative treatment of lymphoedema, probably as result of hypertrophy of adipose tissue, it should be considered possibility of applying surgical treatment. Currently there are three ways of surgical treatment of lymphoedema. The first one it is debulking (radical excision of cutaneous and subcutaneous tissue). The second ones are the microsurgical procedures (formation junction between lymphatic and venous vessels, lymph nodes and veins and proximal and distal lymphatic vessels). And the third one is liposuction (removing subcutaneous adipose tissue by suction) [38-42]. Clinical indication to microsurgical reconstruction of lymphatic system refers to these patients with peripheral lymphoedema, mainly lower extremities that have adequate number of lymph collectors; they do not have aberration in venous system. Applying these procedures assure maintenance lymphatic – venous pressure difference [43]. The most frequently applied methods are technique of reconstruction LVL (lymphatic-venous-lymphatic) that is based on autologous implementation of venous vessel between lower and higher lymphatic vessels in the place of their blocking. It is also easy to carrying it out, gives adequate cosmetics effect, do not involve opposite extremity and do not cause secondary lymphoedema. Results of long and short lasting trials show that microsurgical reconstruction restores correct lymphatic drainage. The best results of applying surgical procedures are reaching when the therapy includes physical methods of rehabilitation. Microsurgical treatment of the lymphoedema is the most effective in early stage of it when the fibrosis of connective tissue and accumulation of adipose tissue are not occurred yet or are minimal.

DLT [34]. Wymieniona metoda opiera się na stosowaniu zasad higieny skóry, ręcznym drenażu limfatycznym, terapii kompresyjnej oraz ćwiczeniach udrażniających [35]. Według Voddera i Foldi DLT przyczynia się do poprawienia kurczliwości naczyń limfatycznych, zwiększają przepływ chłonny co wpływa na zmniejszenie obrzęku limfatycznego. Wyniki losowo wybranych badań pokazują skuteczność po zastosowaniu DLT u 40% do 60% pacjentów [36]. Zdaniem innych badaczy poprawa po zastosowaniu DLT jest minimalna i krótkotrwała. Krytyczna ocena omawianej terapii wynika również z faktu, że stosowanie ich wpływa jedynie na łagodzenie objawów choroby nie lecząc przyczyn zaburzeń ze strony układu chłonnego. Oznacza to konieczność aktywnego udziału chorego w terapii i długoterminowe jej stosowanie w celu utrzymania pozytywnych wyników leczenia [37].

## LECZENIE CHIRURGICZNE OBRZĘKÓW LIMFATYCZNYCH

Rozwój technik diagnostycznych i zabiegowych umożliwia chirurgiczne leczenie obrzęków limfatycznych. Wskazania do interwencji chirurgicznej to niewystarczająca mniejsza niż 50% redukcja obrzęku, nawracające stany zapalne, ból, pogorszenie funkcji kończyny po prawidłowo wykonanej terapii fizykalnej. W przypadku braku pozytywnych efektów leczenia zachowawczego obrzęku, występujących prawdopodobnie na skutek hipertrofii tkanki tłuszczowej należy rozważyć możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego. Obecnie stosowane są trzy sposoby chirurgicznego leczenia obrzęków limfatycznych: debulking (radikalne wycięcie nadmiaru tkanki skórnej i podskórnej), procedury mikrochirurgiczne (tworzenie połączeń pomiędzy naczyniami limfatycznymi i żylnymi, węzłami chłonnymi i żyłami, naczyniami limfatycznymi proksymalnymi i dystalnymi), liposukcja (odessanie podskórnej tkanki tłuszczowej) [38-42]. Wskazania kliniczne do mikrochirurgicznej rekonstrukcji układu chłonnego dotyczą pacjentów z obwodowym obrzękiem chłonnym głównie kończyn dolnych, u których występuje odpowiednia liczba kolektorów chłonnych, nie występują zaburzenia w układzie żylnym, zastosowane techniki zapewniają utrzymanie limfatycznej różnicy ciśnień [43]. Najczęściej stosowaną jest technika rekonstrukcyjna LVL (lymphatic – venous – lymphatic). Technika ta polega na autologicznym wszczepieniu naczynia żylnego pomiędzy naczynia limfatyczne poniżej i powyżej miejsca ich zatkania. Technika ta jest łatwa w wykonaniu, daje zadawalający efekt kosmetyczny, nie angażuje przeciwnej kończyny i nie wywołuje wtórnego obrzęku limfatycznego. Wyniki badań krótko i długo terminowych pokazują, że rekonstrukcje mikrochirurgiczne przywracają prawidłowy drenaż limfatyczny. Najlepsze wyniki stosowania procedur chirurgicznych osiągnęte są gdy do terapii włącza się fizykalne metody rehabilitacyjne. Skuteczność metod mikrochirurgicznych leczenia obrzęków jest największa we

It is connected with proper physical diagnosis of lymphoedema. In the case of any doubt it should be supplemented by radiological examinations [43]. For the first time debulking procedure was described in 1912. It is still applied till now. The method consisting in direct removing cutaneous and subcutaneous tissue does not improve function of damaged lymphatic system and often gives cutaneous complication [42]. Microsurgical techniques that should improve lymphatic system are often used in European and Asian countries but seldom in the United States [38]. Results of research by Campisi and Boccardo showed very good and long lasting results in patients who had performed vein-lymph connection with peripheral lymphoedema. Mean reduction of lymphoedema was from 69% to 87% [43]. Results of these researches are difficult to interpretation because size of lymphoedema of extremities and the scale of its compression applied postoperative were not presented. In the case of treatment lymphoedema caused by obstruction of lymph vessel the alternative for vein-lymph connection is the method called "flap-muscle" consisting on transplantation of free muscle flap [39, 44]. Currently evolved surgical techniques of the treatment of lymphoedema based on removal adipose tissue with the help of liposuction were currently worked out. Speed of blood and lymph flow through adipose tissue is inversely proportional to the amount of this tissue. Growth of adipose contents slow down blood and lymph flow in vessels. One of the mechanisms that let to understand increased accumulation of adipose cells accompanying lymphoedema is the growth absorption of lipids by stromal tissue macrophages. According to Brorson in early forms of lymphoedema dominant lymph accumulation should be subject to the conservative treatment. However, II and III degree of lymphoedema distinguishes excess of subcutaneous adipose tissue and using the liposuction should be logical therapeutic procedure. Presented results by Brorson of prospective seven years research carried on among 74 women with the breast cancer who had II and III degree of lymphoedema of upper extremity. The patients were treated with liposuction and control compression therapy. Both therapies showed high effectiveness. On the base of the results of carried out research Brorson noted 93 % reduction of upper extremity size in 71 women during 3 months break after liposuction procedure, 100 % reduction in 68 women after six month, 104 % in 62 women after twelve months, 108 % in 44 women after 2 years, 110 % after in 42 women after 3 years, 111 % in 31 women after 4 years, 112 % in 27 women after 5 years, 112 % in 18 women after 6 years and 115 % in 8 women after 7 years from the procedure of liposuction. Non one of all investigated women had postoperative complication. Chronic lymphoedema upper extremity occurring after oncological treatment of breast cancer is often connecting with excessive of subcutaneous adipose tissue.

wczesnym jego stadium gdy procesy włóknienia tkanki łącznej i gromadzenia się tkanki tłuszczowej nie występują lub są jeszcze znikome. Związane jest to bezpośrednio z prawidłową diagnozą fizykalną obrzęku limfatycznego uzupełnioną w przypadku wątpliwości o dodatkowe wyjaśniające badania obrazowe [43]. Procedura debulkingu opisana po raz pierwszy w 1912 roku jest stosowana do dnia dzisiejszego. Metoda polegająca na bezpośrednim usunięciu tkanki skórnej i podskórnej nie służy poprawie funkcji uszkodzonego układu limfatycznego i daje częste powikłania skórne [42]. Techniki mikrochirurgiczne mające na celu poprawę funkcji układu chłonnego popularne w krajach europejskich i azjatyckich rzadko stosuje się w Stanach Zjednoczonych [38]. Wyniki badań Campisi i Boccardo pokazały dobre długotrwałe wyniki poprawy u pacjentów poddanych chirurgicznym zespoleniom żyłno – limfatycznym z obrzękami peryferyjnymi, u których średnia wielkość redukcji obrzęku wyniosła od 69% do 87% [43]. Wyniki tych badań są trudne do zinterpretowania ponieważ przedoperacyjna wielkość obrzęku limfatycznego kończyn oraz skala kompresji stosowanej pooperacyjnie nie została zaprezentowana. Alternatywą dla zespolenia żyłno – limfatycznych jest metoda „flap – muscle” polegająca na przeszczepie wolnego płata mięśniowego mająca zastosowanie w przypadku leczenia obrzęków limfatycznych wynikających z niedrożności naczyń chłonnych [39,44]. Opracowane ostatnio techniki chirurgicznego leczenia obrzęków limfatycznych polegają na usuwaniu podskórnej tkanki tłuszczowej za pomocą liposukcji. Prędkość przepływu krwi i limfy poprzez tkankę tłuszczową jest odwrotnie proporcjonalna do wielkości tej tkanki. Wzrost zawartości osadów tłuszczowych spowalnia przepływ krwi i chłonki w naczyniach. Jednym z mechanizmów pozwalających zrozumieć wzmożoną akumulację komórek tłuszczowych towarzyszącą obrzękowi limfatycznemu jest wzrost absorpcji lipidów przez makrofagi śródmiąższa. Według Brorsona we wczesnych postaciach obrzęku limfatycznego dominujące gromadzenie się chłonki powinno być leczone zachowawczo. Natomiast II i III stopień obrzęku cechuje nadmiar podskórnej tkanki tłuszczowej gdzie stosowanie liposukcji wydaje się logicznym postępowaniem terapeutycznym. Przedstawione przez Brorsona wyniki siedmioletnich badań prospektywnych przeprowadzone wśród 74 kobiet leczonych z powodu raka sutka, u których wystąpił wtórny obrzęk limfatyczny II i III stopnia kończyny górnej leczony z użyciem liposukcji i kontrolowanej terapii kompresyjnej pokazały wysoką skuteczność omawianej terapii. Na podstawie uzyskanych wyników badań Brorson stwierdził zmniejszenie objętości kończyny górnej o 93% u 71 kobiet po upływie 3 miesięcy od zabiegu liposukcji, o 100% u 68 kobiet po upływie 6 miesięcy, o 104% u 62 kobiet po upływie 12 miesięcy, o 108% u 44 kobiet po upływie 2 lat, o 110% u 42 kobiet po upływie 3 lat, o 111% u 31 kobiet po upływie 4 lat, o 112% u 27 kobiet po upływie 5 lat, o 112% u 18 kobiet po upływie 6 lat, o 115% u 8 kobiet po upływie 7 lat od zabiegu liposuk-

Treatment of these type of limpoedema usingh physical methods or microsurgical connection of vessels do not bring expecting therapeutic results because it is not possible to remove with these methods excessive of subcutaneous adipose tissue. According to Brorson treatment of the limphoedema II<sup>0</sup> and II<sup>0</sup> with liposuction together with control compression therapy is the proper therapeutic procedure [45-46].

## PHARMACOLOGICAL METHODS OF LIMPHOEDEMA TREATMENT

In the treatment of limphoedema there are recommended benzopyrenes (BP), which are decomposing protein molecules obtained in the stromal spaces [47]. Long-term administration of those drugs is limited according to their hepatotoxicity [48]. It is used of plant extraction BP, specimen half synthetic or completely synthetic. BP could be alfa-benzo-pyrenes. Administration of primary BP in the treatment of vascular diseases influences on decreasing of presence of subcutaneous fluid [59]. Apart of hepatotoxicity during the treatment of BP there is another problem. BP drugs are not influenced on draining of oedema fluid. Quality of notified trials dealing with applying BP in the treatment of limphoedema is low so reliably meta-analysis is impossible. Lack of that analysis does not mean that in some patients' symptoms of the disease decrease after administration of these drugs [50]. Using diuretic drugs in the therapy of limphoedema give marginal benefits because they increase accumulation of the proteins and processes of becoming fibred [51]. Administration of salt selenate as diet supplement in patients with secondary limphoedema after breast cancer treatment showed reasonable although not statistically significant improvement in 83 % of the patients [52].

## SUMMARY

The patients with limphoedema should seek the help in different specialists, beginning from the family doctor, vessel disease specialist, surgeon as well as physiotherapeutist. Analyze of disease history and risk factors of limphoedema can confirm or exclude presence of disorder from lymphatic system. Results of physical examination are helpful in defining type and stage of limphoedema. In some cases, in which diagnosis is difficult to establish, limphoscintigraphy helps to confirm or to exclude disturbance in lymphatic system. Additional imaging investigations as USG, CT or MRI applies when limphoscintigraphy is negative or when defining of pathology reasons can be precisely explain. In patients with decreasing symptoms of limphoedema after physical therapy should have control compressive therapy.

cji. U żadnej z badanych kobiet nie stwierdzono powikłań pooperacyjnych. Przewlekły obrzęk kończyny górnej występujący po leczeniu onkologicznym raka sutka jest często związany z nadmierną obecnością podskórnej tkanki tłuszczowej. Leczenie takich postaci obrzęku z zastosowaniem metod fizykalnych lub mikrochirurgicznych zespołów naczyń nie przynosi oczekiwanych efektów terapeutycznych ponieważ nie sposób jest usunąć tymi metodami nadmiaru podskórnej tkanki tłuszczowej. Zdaniem Brorsona leczenie obrzęku limfatycznego II i III stopnia z zastosowaniem liposukcji w połączeniu z kontrolowaną terapią kompresyjną jest właściwym postępowaniem terapeutycznym [45-46].

## METODY FARMAKOLOGICZNE LECZENIE OBRZĘKÓW LIMFATYCZNYCH

Zalecanymi środkami farmakologicznymi stosowanymi w leczeniu obrzęków limfatycznych są benzopirony (BP), rozkładające cząsteczki białek nagromadzone w przestrzeniach śródmiąższowych [47]. Długotrwałe stosowanie tych leków jest ograniczone ze względu na ich hepatoksyczność [48]. Stosuje się BP pochodzenia roślinnego, preparaty pół syntetyczne lub całkowicie syntetyczne. BP można podzielić na alfa – benzo – pirony, które są pochodnymi kumaryny oraz gamma – benzo – pirony będące flawonidami. Stosowane pierwotnie BP w leczeniu chorób naczyniowych wpływają na zmniejszenie przepuszczalności naczyń i zmniejszenie obecności płynu podskórnego [49]. Problemem w stosowaniu BP obok ich hepatoksyczności jest również to, że leki te nie wpływają na drenaż płynu obrzękowego. Jakość zgłaszanych badań dotyczących stosowania BP w leczeniu obrzęków jest niska i uniemożliwia próby przeprowadzenia rzetelnych meta analiz. Nie wyklucza to jednak faktu, że u niektórych pacjentów może wystąpić zmniejszenie objawów chorobowych pod wpływem stosowania tych leków [50]. Stosowanie diuretyków w terapii obrzęków przynosi marginalne korzyści ze względu na zwiększoną pod wpływem ich działania akumulację białek i nasilenie związanych z tym procesów włóknienia tkanek [51]. Stosowanie selenianu sodu jako suplementu diety u pacjentów z wtórnym obrzękiem limfatycznym występującym po leczeniu raka sutka pokazało umiarkowaną chociaż nieistotną statycznie poprawę u 83% chorych [52].

## PODSUMOWANIE

Pacjenci z obrzękiem limfatycznym powinni szukać pomocy u różnych specjalistów, począwszy od lekarza pierwszego kontaktu, specjalisty chorób naczyniowych, chirurga na fizjoterapeucie skończywszy. Analiza karty historii choroby oraz analiza czynników ryzyka obrzęku limfatycznego może potwierdzić lub wykluczyć obecność zaburzeń ze strony układu chłonnego. Wyniki badania fizykalnego są pomocne w określeniu rodzaju i stopnia obrzęku limfatycznego. W przypadkach, w których postawienie diagnozy jest utrudnione, wykonanie limfo-

In a case the lack of response on conservative therapy it should be taken into account possibility of surgical treatment. Surgical procedure should be proposed to the patients with good general condition and low probability of postoperative complication [1].

scyntygrafii służy potwierdzeniu obecności lub braku zaburzeń w układzie chłonnym. Dodatkowe badania obrazowe USG, CT lub MRI stosuje się w przypadkach gdy wyniki limfoscycyntygrafii są negatywne lub w gdy określenie przyczyn patologii może być dokładniej wyjaśnione. Chorzy, u których stosowanie terapii fizykalnej wpływa na zmniejszenie objawów obrzęku powinni być poddani kontrolowanej terapii kompresyjnej. W przypadku braku pozytywnej odpowiedzi na leczenie zachowawcze należy rozpatrzyć możliwość leczenia chirurgicznego. Interwencja chirurgiczna powinna być sugerowana pacjentom z dobrym ogólnym stanem zdrowia oraz niskim prawdopodobieństwem powikłań pooperacyjnych [1].

#### References/Piśmiennictwo:

1. **Warren AG:** Lymphedema a comprehensive review. *Annals of Plastic Surgery* 2007; 59: 4: 464 – 472.
2. **Clodius L:** Lymphatics, lymphodynamics, lymphedema: an update. *Plast Surg Outlook*. 1990; 4: 111 - 112.
3. **Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC i wsp.:** Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet*. 2000; 25: 153 - 159.
4. **Irrthum A, Karkkainen MJ, Devriendt K. i wsp.:** Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation that inactivates VEGFR3 tyrosine kinase. *Am J Hum Genet*. 2000; 67: 295 - 301.
5. **Wheeler ES, Chan V, Wassman R i wsp.:** Familial lymphedema praecox: Meige disease. *Plast Reconstr Surg*. 1981; 67: 362 - 364.
6. **Yildirim-Toruner C, Subramanian K, El Manjra L i wsp.:** A novel frameshift mutation of FOXC2 gene in a family with hereditary lymphedema - distichiasis syndrome associated with renal disease and diabetes mellitus. *Am J Med Genet A*. 2004; 131: 281 - 286.
7. **Cederberg A, Gronning LM, Ahren B i wsp.:** FOXC2 is a winged helix gene that counteracts obesity, hypertriglyceridemia, and diet-induced insulin resistance. *Cell*. 2001; 106: 563 - 573.
8. **Szuba A, Shin WS, Strauss HW i wsp.:** The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J Nucl Med*. 2003; 44: 43 - 57.
9. **Petrek JA, Senie RT, Peters M i wsp.:** Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer*. 2001; 92: 1368 - 1377.
10. **Coen JJ, Taghian AG, Kachnic LA i wsp.:** Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55: 1209 - 1215.
11. **Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten H.J i wsp.:** Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol*. 2003; 9: 341 - 350.
12. **Leidenius M, Leivonen M, Vironen J i wsp.:** 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: 23 - 31.
13. **van der Veen P, De Voogdt N, Lievens P i wsp.:** Lymphedema development following breast cancer surgery with full axillary resection. *Lymphology* 2004; 37: 206 - 208.
14. **Mortimer PS.:** Swollen lower limb-2: lymphoedema. *BMJ*. 2000; 320: 1527 - 1529.
15. **Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E:** Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47: 124 - 127.
16. **Azurdia RM., Guerin DM., Verbov JL:** Chronic lymphoedema and angiosarcoma. *Clin Exp Dermatol*. 1999; 24: 270 - 272.
17. **Rockson SG:** Lymphedema. *Am J Med*. 2001; 110: 288 - 295.
18. **Ward LC:** Bioelectrical impedance analysis: proven utility in lymphedema risk assessment and therapeutic monitoring. *Lymphat Res Biol*. 2006; 4: 51 - 56.
19. **Bagheri S, Ohlin K, Olsson G i wsp.:** Tissue tonometry before and after liposuction of arm lymphedema following breast cancer. *Lymphat Res Biol*. 2005; 3: 66 - 80.
20. **Moseley A, Piller N, Carati C:** Combined opto-electronic perometry and bioimpedance to measure objectively the effectiveness of a new treatment intervention for chronic secondary leg lymphedema. *Lymphology* 2002; 35: 136 – 143.
21. **Weissleder H., Weissleder R:** Lymphedema: evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 238 patients. *Radiology* 1988; 167: 729 - 735.
22. **McNeill GC, Witte MH., Witte CL i wsp.:** Whole-body lymphangioscintigraphy: preferred method for initial assessment of the peripheral lymphatic system. *Radiology* 1989; 172: 495 - 502.
23. **Monnin-Delhom ED., Gallix BP, Achard C i wsp.:** High resolution unenhanced computed tomography in patients with swollen legs. *Lymphology* 2002; 35: 121 - 128.
24. **Case TC, Witte CL, Witte MH i wsp.:** Magnetic resonance imaging in human lymphedema: comparison with lymphangioscintigraphy. *Magn Reson Imaging*. 1992; 10: 549 - 558.



25. **Casley – Smith JR:** Treatment for Lymphedema of the Arm – The Casley – Smith Method. *Cancer* 1998; 83: 12: 2843 – 2860.
26. **Foldi E:** Comprehensive lymphedema treatment center. *Lymphology* 1994; 27: 505 –507.
27. **Casley - Smith JR, Casley - Smith JR:** Modern treatment of lymphoedema, 5th ed. Malvern: The Lymphoedema Association of Australia Publisher; 1997.
28. **Howell D:** Complete decongestive therapy for lymphedema following breast cancer treatment (Protocol). *The Cochrane Library* 2008; 4: 1 – 5.
29. **Foldi M, Kubik S:** *Lehrbuch der Lymphologie für Mediziner und Physiotherapeute.* Stuttgart: Fischer Publisher; 1989.
30. **Coleridge Smith PD, Scurr JH., Robinson KP:** Optimum methods of limb compression following varicose vein surgery. *Phlebology* 1987; 2: 165 – 172.
31. **Morgan RG, Casley - Smith JR., Mason MR i wsp.:** Complex physical therapy for the lymphoedematous arm. *Br J Hand Surg* 1992; 17: 437 – 441.
32. **Badger CM, Peacock J, Mortimer PS:** A randomized, controlled, parallel-group clinical trial comparing multilayer bandaging followed by hosiery versus hosiery alone in the treatment of patients with lymphedema of the limb. *Cancer* 2000; 88: 2832 - 2837.
33. **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: 1058 - 1068.
34. **Vodder E:** Vodder's lymph drainage: a new type of chirotherapy for esthetic prophylactic and curative purposes. *Asthet Med (Berl).* 1965; 14: 190 - 191.
35. **Foldi E, Foldi M, Weissleder H:** Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. *Angiology* 1985; 36: 171 - 180.
36. **McNeely ML, Magee DJ, Lees AW i wsp.:** The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2004; 86: 95 - 106.
37. **Williams AF, Vadgama A, Franks PJ i wsp.:** A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2002; 11: 254 – 261.
38. **O'Brien BM, Mellow CG, Khazanchi RK i wsp.:** Long-term results after microlymphaticovenous anastomoses for the treatment of obstructive lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 1990; 85: 562 - 572.
39. **Classen DA, Irvine L:** Free muscle flap transfer as a lymphatic bridge for upper extremity lymphedema. *J Reconstr Microsurg.* 2005; 21: 93 - 99.
40. **Slavin SA, Upton J, Kaplan WD i wsp.:** An investigation of lymphatic function following free-tissue transfer. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 99: 730 - 741.
41. **Brorson H:** Liposuction in arm lymphedema treatment. *Scan J Surg.* 2003; 92: 287 - 295.
42. **Gloviczki P:** Principles of surgical treatment of chronic lymphoedema. *Int Angiol.* 1999; 18: 42 - 46.
43. **Campisi C, Boccardo F:** Microsurgical techniques for lymphedema treatment derivative lymphatic-venous microsurgery. *World J Surg.* 2004; 28: 609 - 613.
44. **Medgyesi S:** A successful operation for lymphoedema using a myocutaneous flap as a "wick." *Br J Plast Surg.* 1983; 36: 64 - 66.
45. **Brorson H, Magnus A, Svensson H:** Chronic Lymphoedema and Adipocyte Proliferation: Clinical Therapeutic Application. *ANZ Journal of Surgery.* 2003; 73 Supplement 2: 226.
46. **Brorson H:** Quality of life following liposuction and conservative treatment of arm lymphedema. *Lymphology* 2006; 39: 8 – 25.
47. **Pain SJ, Purushotham AD:** Lymphoedema following surgery for breast cancer. *Br J Surg.* 2000; 87: 1128 - 1141.
48. **Loprinzi CL, Sloan J, Kugler J:** Coumarin-induced hepatotoxicity. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 3167 - 3168.
49. **Ramelet AA:** Pharmacologic aspects of a phlebotropic drug in associated edema. *Angiology* 2000; 51: 1: 19 – 23.
50. **Badger C:** Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs (Review). *The Cochrane Library* 2008; 4: 3.
51. **Petrek JA, Pressman PI, Smith RA:** Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin.* 2000; 50: 292 - 307.
52. **Micke O, Bruns F, Mucke R i wsp.:** Selenium in the treatment of radiation-associated secondary lymphedema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56: 40 - 49.