

Trattamento del linfedema secondario: evidenze dalla letteratura

Federico GIARDA¹, Rosa ROGLIANI¹, Stefano COLONNA¹, Davide DALLA COSTA¹, Luciana SCIUMÈ¹, Salvatore CIRIOLO¹, Roberta AGNELLO², Edoardo PISANI³, Giovanna BERETTA¹

¹ U.O. Medicina Riabilitativa e Neuroriabilitazione, ASST GOM Niguarda Milano

² Scuola di Specializzazione Medicina Fisica e Riabilitativa, Università degli Studi di Milano

³ Scuola di Specializzazione Medicina Fisica e Riabilitativa, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Introduzione

Il linfedema consiste nell'accumulo a livello tissutale di liquido interstiziale ricco di proteine. È una condizione cronica e progressiva, caratterizzata dall'aumento di volume persistente di una o più parti del corpo, causata da un'alterata funzione del sistema linfatico. [1, 2] La stasi cronica determina a sua volta un effetto compressivo sul sistema linfatico che induce un ulteriore peggioramento della capacità drenante: il quadro clinico può divenire peggiorativo e culminare in manifestazioni difficili da trattare, spesso irreversibili. [3] Si tratta di una condizione riscontrata maggiormente a livello degli arti mentre con minor frequenza possono essere coinvolte aree quali il distretto cranico, il collo, il tronco o i genitali. [4] In una metanalisi che ha incluso 72 studi (29.612 donne), l'incidenza complessiva di linfedema all'arto superiore secondario a chirurgia per neoplasia mammaria è risultata del 17%. L'incidenza sembrava aumentare fino a 2 anni dopo la diagnosi o l'intervento chirurgico (24 studi con un tempo dalla diagnosi o dall'intervento da 12 a <24 mesi), era più alta se valutata da più di un metodo diagnostico ed era circa quattro volte superiore nelle donne sottoposte a dissezione linfonodale ascellare rispetto a quelle che avevano subito la sola biopsia del linfonodo sentinella. I fattori di rischio con più forte livello di evidenza risultavano essere interventi chirurgici estesi ed eccesso ponderale. [5] In base all'eziologia il linfedema viene classifi-

cato in primario, derivante da un difetto congenito a carico dell'apparato linfatico (es. malattia di Milroy e distichiasi), e secondario, frequentemente associato al danno o alla rimozione di linfonodi a seguito di interventi chirurgici, trattamenti radianti, traumi o infezioni. [2]

Senza una gestione appropriata il linfedema può provocare gravi complicanze tra cui infezioni, dolore e ridotta mobilità cui può conseguire disabilità progressiva e un impatto significativo sulla qualità di vita della persona che ne è affetta. [6] La sola presenza di linfedema nelle pazienti operate per tumore mammario si è rivelato essere il principale fattore di rischio per la compromissione della funzionalità dell'arto superiore. [7] Oltre agli aspetti che riguardano la menomazione fisica e le funzioni motorie, condizionando disabilità, il linfedema può avere impatto negativo sulla sfera psicologica. Ne conseguono ripercussioni negative sulla partecipazione alle attività in ambito sociale, lavorativo, sessuale ed economico, che configurano l'handicap secondo quanto definito dall'ICF (International Classification of Functioning - Classificazione Internazionale del Funzionamento della Disabilità e della Salute). [8] I problemi psico-sociali più frequentemente descritti sono: disagio psicologico (rabbia, tristezza, depressione), alterazione dell'immagine corporea, mancanza di fiducia in se stessi, sentimento di inutilità e frustrazione rispetto alla vita sessuale, ansia sociale ed evitamento. [9] Per

quanto concerne l'ambito lavorativo, sono negativamente influenzate in particolare le mansioni che comportano l'uso regolare dell'arto affetto, specie per le attività che richiedono il sollevamento, le prese manuali o movimenti fini della mano. Infine la perdita di indipendenza, l'incapacità di svolgere compiti o di dedicarsi a hobby può determinare senso di frustrazione e labilità emotiva. [10] I trattamenti possono contrastare la progressione e spesso ridurre l'entità del linfedema, ma trattandosi di una problematica cronica, esso risulta nella maggior parte dei casi non completamente risolvibile; per queste ragioni il primo fondamentale provvedimento nel contrastare il peggioramento è la prevenzione.

Trattamento

La presa in carico precoce di soggetti affetti o a rischio di sviluppare linfedema ricopre un ruolo fondamentale nel tentativo di limitare la malattia ed è stata associata a migliori risultati a lungo termine. Non esiste un trattamento risolutivo, le strategie di cui disponiamo mirano a ridurre il volume dell'arto, prevenire la progressione, ridurre il rischio di infezione e alleviare i sintomi associati. I trattamenti che inducono un miglioramento dei sintomi, possono ridurre l'impatto negativo del linfedema sulle attività quotidiane e sull'immagine corporea portando a un miglioramento della qualità di vita. [11] In questo contesto, risulta fondamentale un ap-

proccio globale, proprio della medicina fisica e riabilitativa, mirato al trattamento del linfedema senza trascurare la componente psicologica, sociale e l'impatto sulle attività della vita quotidiana. [12] L'approccio conservativo risulta efficace principalmente negli stadi iniziali e richiede un team interprofessionale e terapie multimodali da personalizzare sul singolo paziente. A una prima fase intensiva che, più comunemente, si avvale di terapia decongestiva complessa, fa seguito una fase di mantenimento che trasferisce parte del controllo della condizione al paziente che dovrebbe essere addestrato alla corretta gestione dell'arto. [13] La durata del trattamento intensivo dipende dalla gravità del quadro clinico e la transizione alla fase di mantenimento è preferibilmente effettuata quando i miglioramenti diventano stazionari. [12] Le tecniche chirurgiche nel trattamento del linfedema vengono sempre meno considerate un'opzione alternativa ai trattamenti conservativi quanto piuttosto un approccio integrato ad essi, per il conseguimento e mantenimento del miglior risultato possibile.

Terapia decongestiva complessa

Una delle forme più comuni di trattamento consiste in un approccio multidisciplinare-multimodale chiamato terapia decongestiva complessa (TDC), che ha lo scopo di ridurre il volume degli arti e mantenere la salute della pelle e delle strutture di supporto. Questa terapia combina educazione del paziente, scrupolosa cura della pelle, linfodrenaggio manuale, bendaggi multistrato, utilizzo di dispositivi di compressione esterna ed esercizi. La valutazione delle caratteristiche del linfedema, dello stato di salute generale, la stadiazione del tumore, nonché la valutazione dello stile di vita e dei fattori ambientali permette la personalizzazione degli interventi sul singolo paziente. [12]

Educazione del paziente e cura della pelle

L'educazione del paziente e la cura della pelle sono fondamentali sia per la prevenzione che per il trattamento del

linfedema e devono essere eseguite in entrambe le fasi della TDC. [14] È consigliabile l'idratazione della pelle e la protezione dell'arto interessato da traumi accidentali. I pazienti dovrebbero prevenire punture di zanzara, coprire l'arto con indumenti durante il giardinaggio, indossare guanti durante l'igiene personale e quando coinvolto l'arto inferiore evitare di camminare a piedi nudi nelle aree in cui vi è rischio di traumi. [15] Sull'arto interessato si sconsiglia inoltre l'esecuzione prelievi ematici o procedure invasive, la termoterapia, i trattamenti spa e l'uso della sauna. Prima della TDC, devono essere trattate eventuali infezioni della pelle comprese le malattie funginee, l'estremità linfedematosa è esposta a un maggior rischio di infezione e una pelle poco idratata può aumentare il rischio di cellulite. Inoltre, per garantire una l'integrità cutanea è importante l'utilizzo di lozioni detergenti delicate a pH. [16] Anche la cura delle unghie non è da trascurare nei pazienti affetti da linfedema. [17] Infine, è importante modificare lo stile di vita: un corretto regime alimentare, il controllo del peso corporeo, l'astensione dal fumo, il controllo della pressione arteriosa e la pratica regolare di attività fisica sono alla base dell'efficacia dei trattamenti. [18, 19]

Linfodrenaggio manuale

Il linfodrenaggio manuale (LDM) è una tecnica di massaggio volta a stimolare il decorso linfatico nei vasi e nei linfonodi. Consiste in manipolazioni lente e ripetute, secondo il decorso della rete vascolare linfatica al fine di condurre la linfa in eccesso verso lo sbocco naturale più vicino, decongestionando i tessuti sottostanti. Una sessione di massaggio ha una durata compresa tra 45 e 60 minuti durante i quali manovre manuali prossimali finalizzate a decongestionare i vasi linfatici principali, sono seguite da massaggi periferici a bassa pressione (<40mmHg) con lo scopo di facilitare il riassorbimento dell'edema. [20] I pazienti trattati riferiscono generalmente una riduzione del dolore, del senso di pesantezza e della tensione cutanea nel distretto corporeo interessato. [21] Sebbene il linfodrenaggio rappresenti una delle tecniche più dif-

fuse per il trattamento del linfedema la sua efficacia è ancora molto dibattuta. Il drenaggio linfatico manuale non è considerato un trattamento da proporre isolatamente ed è consigliato eseguire dapprima un trattamento compressivo. [22] Zimmermann e collaboratori hanno dimostrato che il LDM applicato immediatamente dopo l'intervento chirurgico per neoplasia mammaria previene il linfedema secondario all'arto superiore indipendentemente dal tipo di intervento, a sei mesi. [23] Una recente meta-analisi ha successivamente evidenziato che il LDM non è tuttavia in grado di prevenire in modo significativo il rischio di sviluppare linfedema nel lungo termine. [24] Una Cochrane del 2015 conclude che il LDM è una tecnica sicura che può offrire un vantaggio aggiuntivo al bendaggio compressivo per quanto riguarda la riduzione del gonfiore. I pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente di questo trattamento sono quelli affetti da linfedema di grado da lieve a moderato piuttosto che di grado da moderato a severo. Negli studi in cui il trattamento con LDM abbinato a elastocompressione è stato confrontato alla sola elastocompressione, i risultati apparivano contraddittori per quanto riguarda la funzione dell'arto e qualità della vita, mentre per sintomi come dolore e pesantezza è stato rilevato un beneficio nel 60-80% dei partecipanti indipendentemente dal trattamento ricevuto. Inoltre il follow-up di questi pazienti ad un anno, suggerisce che una volta ridotto il gonfiore, è probabile che i risultati vengano mantenuti se si prosegue con utilizzo di dispositivi elastocompressivi. [15] Gli autori sono concordi nel sottolineare l'importanza della multimodalità dell'intervento. Due recenti studi randomizzati hanno dimostrato significativo effetto aggiuntivo nella riduzione del linfedema, associando all'esercizio terapeutico e al bendaggio trenta minuti di linfodrenaggio. [25, 26] L'addestramento dei pazienti alla corretta esecuzione di auto-LDM è consigliato in particolare nelle fasi di mantenimento del CDT [17] tuttavia esso può essere utile come prevenzione subito dopo trattamento chirurgico del cancro al seno. [16] Infine non è stato ancora chiaramente definito l'impatto del LDM sulla qualità di vita

come si evince da evidenze contrastanti riscontrate da Müller e collaboratori in una revisione sistematica del 2018. La maggior parte degli studi analizzati ha mostrato che il LDM non ha aumentato significativamente l'HR-QoL (Health Related Quality of Life) dei pazienti con edema secondario a chirurgia mammaria o edema misto a causa di malattie venose. Nonostante aumenti significativi di alcuni domini dell'HRQoL, l'eterogeneità degli studi in termini di definizione del linfedema, interventi effettuati sui gruppi e momenti in cui è stato valutato l'HR-QoL precludono conclusioni definitive. [27]

Bendaggi multistrato

L'applicazione di bendaggi multistrato ha lo scopo di ridurre il volume dell'arto facilitando il drenaggio linfatico, favorendo l'effetto di pompa muscolare e riducendo l'ultrafiltrazione. Bende a bassa elasticità vengono applicate a multipli strati, partendo dall'estremità distale fino a raggiungere la radice dell'arto. [28] L'utilizzo di bendaggi a bassa estensibilità ha il vantaggio di esercitare elevati picchi pressori in modo intermittente durante il movimento e pressioni inferiori quando il paziente è a riposo con conseguente maggior tollerabilità notturna. [29] Badger e collaboratori in uno studio controllato randomizzato hanno osservato una riduzione del volume dell'arto significativamente maggiore con l'utilizzo di bendaggio multistrato a bassa estensibilità rispetto al solo uso di tutori elastocompressivi. [30] Un recente studio prospettico condotto su 42 pazienti affetti da linfedema a un solo arto ha confrontato la tecnica di bendaggio a spirale con la tecnica a spina di pesce dimostrando che quest'ultimo si associa a risultati migliori in termini di riduzione del volume e miglioramento della funzione dell'arto. [31] Le evidenze indicano che la riduzione dell'edema è massima nelle prime settimane del trattamento intensivo, anche nei casi di recidiva del linfedema, in questa fase il bendaggio dovrebbe essere rinnovato quotidianamente al fine di adattarsi alle modifiche delle misure dell'arto. La modalità e le tempistiche

del bendaggio dovrebbero essere sempre personalizzate, considerando la circonferenza dell'arto, la consistenza del tessuto e la mobilità del paziente. [32] Specie nei casi in cui l'elastocompressione non può essere utilizzata o risulta poco tollerata, l'impiego del bendaggio multistrato può rendersi necessario anche per periodi più lunghi rispetto all'iniziale fase intensiva. [33] Il successo di questa tecnica è fortemente influenzato dalla manualità dell'operatore. Protz e collaboratori, in uno studio condotto su 891 operatori sanitari che avevano terminato la formazione sulla terapia compressiva, hanno riscontrato che solo il 9,3% dei terapisti ha raggiunto con successo la pressione di 50-59 mmHg adatta al trattamento del linfedema [3]. In un successivo lavoro del 2019 condotto su operatori esperti, solo il 27,1% ha raggiunto la una pressione adeguata. [34] Recentemente un nuovo approccio basato sulla compressione anelastica è stata studiato come alternativa terapeutica da associare alla TDC. Le prime evidenze circa sicurezza e tollerabilità di questi dispositivi, hanno dimostrato una rapida curva di apprendimento alla loro autoapplicazione proponendolo come provvedimento sicuro, ben tollerato e promettente nella gestione riabilitativa dei pazienti con linfedema secondario a neoplasia mammaria. [35] Le principali controindicazioni all'applicazione del bendaggio sono: arteriosclerosi, edema cardiogeno, trombosi venosa profonda e cellulite. [28]

Elastocompressione

I tutori elastocompressivi devono essere personalizzati e prescritti da uno specialista esperto in linfedema. La classe di compressione, il materiale e la taglia devono essere adattati in base alle condizioni cliniche di ciascun paziente. Sebbene indumenti standard e non su misura siano più economici, potrebbero non adattarsi adeguatamente alle caratteristiche antropometriche del singolo paziente, con conseguente riduzione dell'efficacia. Gli indumenti elastocompressivi andrebbero indossati durante le ore diurne e sostituiti ogni 6 mesi o alla riduzione della funzione elastica.

[36] In uno studio randomizzato controllato sul trattamento del linfedema correlato a tumore mammario, Andersen e collaboratori hanno dimostrato l'efficacia dell'elastocompressione già nelle fasi iniziali del linfedema. [37] Berlin e collaboratori, in un lavoro con follow up a 5 anni, hanno dimostrato che l'utilizzo di tutori elastocompressivi è fondamentale per controllare il gonfiore dell'arto superiore post-mastectomia. [38] In uno studio clinico randomizzato controllato, Badger e collaboratori hanno confrontato il bendaggio multistrato seguito da elastocompressione rispetto alla sola elastocompressione nel trattamento di 90 pazienti con linfedema degli arti superiori e inferiori. Il volume del linfedema si è ridotto a 24 settimane del 31% nel primo gruppo rispetto al 15,8% per il gruppo di controllo. Gli autori hanno dimostrato che il bendaggio multistrato seguito dall'elastocompressione porta a una riduzione del volume degli arti maggiore e più duratura rispetto alla sola elastocompressione. [39] L'elastocompressione risulta controindicata in caso di arteriopatia periferica come ad esempio nella microangiopatia diabetica. [40]

Esercizio

In particolare in ambito oncologico il ruolo dell'esercizio nella prevenzione del linfedema è stato in passato dibattuto per un duplice potenziale effetto, esso è stato infatti considerato sia un fattore protettivo che un fattore di rischio. [41] Se da un lato l'esercizio aumenta il flusso e la pressione sanguigna dell'arto, aumentando la produzione locale di linfa, dall'altro l'effetto pompa dovuto alla contrazione muscolare stimola il flusso venoso e linfatico, migliorandone la capacità drenante. Fattori fisiologici individuali sembrerebbero implicati nella risposta del singolo all'esercizio. [42] Schmitz e collaboratori, in uno studio randomizzato e controllato condotto su 141 donne con linfedema secondario dell'arto superiore, hanno osservato che un programma di esercizi bisettimanale contro resistenza progressiva non ha avuto effetti significativi sul volume degli arti ma ha ridotto l'incidenza di esacerbazioni, i

sintomi associati e incrementato la forza. [43] Una Cochrane del 2010 conclude che programmi di esercizi strutturati nel periodo successivo a intervento per neoplasia mammaria, a fronte di un miglioramento dell'articolari e della funzionalità della spalla, non comportano un aumento del rischio del linfedema in nessun momento. [44] Secondo una recente revisione sistematica, in pazienti sottoposti a dissezione linfonodale per neoplasia mammaria, l'esercizio di forza isolato o in associazione a esercizio di resistenza è potenzialmente efficace nel ridurre il volume degli arti senza aumentare l'incidenza di linfedema nei pazienti affetti e senza aumentare il rischio di sviluppare linfedema nei pazienti a rischio. [45] In linea generale esercizi che mirano specificamente a stimolare il flusso linfatico dall'estremità verso il torace possono ridurre il rischio di sviluppare linfedema ed esercizi che migliorano la mobilità e la forza dell'arto superiore possono migliorare l'utilizzo quotidiano dello stesso del, migliorando così il drenaggio linfatico attraverso l'attività muscolare. [46] Nonostante alcuni studi su piccola scala abbiano dimostrato l'assenza di effetti sul linfedema in seguito a utilizzo di guaine elastocompressive durante l'esercizio [47] la maggior parte dei lavori ne raccomanda l'utilizzo. [16, 48] Le attuali evidenze non sono in grado di dimostrare univocamente una riduzione del linfedema mediante l'esercizio, tuttavia esse supportano che l'esercizio regolare, praticato in sicurezza, determina un miglioramento dei sintomi associati, la funzione e la qualità di vita del paziente. [49] Gli autori concordano sulla necessità di un programma personalizzato in base allo stadio della malattia, all'entità del linfedema e alle esigenze funzionali del singolo paziente con programmi che includano esercizi posturali e respiratori capaci di modificare la pressione toracica e attivare il flusso linfatico attraverso il dotto toracico. [12, 28]

Pressoterapia

La pressoterapia consiste in una compressione applicata esternamente al corpo in modo intermittente, rispet-

tando il decorso dei principali vasi linfatici e venosi al fine di stimolare il fisiologico effetto drenante. Questa tecnica si avvale di pompe di compressione pneumatiche disponibili per l'arto superiore o inferiore, in grado di sviluppare una pressione compresa tra 25 e 60 mmHg (una pressione eccessiva sulla superficie della cutanea può produrre danni al sistema linfatico) a seconda del sito da trattare, del grado di linfedema e delle comorbidità. Se utilizzata in associazione ad altre tecniche decongestionanti, la pressoterapia è in grado di incrementare l'efficacia terapeutica: in particolare è consigliato l'utilizzo successivo di calze o maniche elastiche, utili a mantenere i risultati ottenuti. [49] La compressione pneumatica intermittente è un trattamento generalmente ben tollerato [50], più sicuri sono considerati i dispositivi multicamera con apparato tronco che diminuiscono l'incidenza di edema localizzato a livello prossimale del distretto trattato (genitale per arto inferiore, troncolare per l'arto superiore). La pressoterapia risulta meno efficace in pazienti in cui sia presente fibrosi sottocutanea a causa della ridotta compliance offerta dai tessuti molli durante il trattamento. [50] La durata della singola seduta può variare da 30 minuti ad alcune ore, grazie alla disponibilità di macchinari di semplice utilizzo anche al domicilio del paziente, questo trattamento risulta comodo e ben tollerato dai pazienti. [51] Blumberg e collaboratori hanno dimostrato una miglior gestione dei sintomi e miglioramento della qualità di vita in pazienti trattati mediante pressoterapia per linfedema agli arti inferiori. [52]

Kinesio-Taping

Il kinesio-taping (KT) è una metodica che si avvale di un dispositivo elastico e adesivo da applicare sulla superficie corporea. L'elasticità e l'effetto lifting del KT diminuiscono la tensione superficiale della pelle, favoriscono l'apertura dei vasi linfatici superficiali e creano un effetto massaggio durante il movimento. L'efficacia del KT nel migliorare il drenaggio dei vasi linfatici profondi, permette il raggiungimento di massima capacità di contra-

zione e rilassamento della muscolatura del distretto trattato, migliorando la mobilità globale dell'arto. [28, 53] L'utilizzo del KT nel linfedema secondo il metodo di correzione linfatica è supportato da diversi studi, con particolare effetto di riduzione del liquido linfatico accumulato negli strati sottocutanei. [54] Questo metodo ha dimostrato valori aggiunti rispetto ai bendaggi in termini di praticità di utilizzo, quali ad esempio la miglior tollerabilità in condizioni calde e umide [55] o nel trattamento di parti del corpo dove la vestibilità degli indumenti può risultare problematica. [56] L'utilizzo di KT ha permesso la diminuzione di volume dell'arto trattato in donne con linfedema secondario a tumore mammario, seppur come rimedio isolato la sua efficacia si è rivelata inferiore rispetto ad altri trattamenti del linfedema. [49] Uno studio condotto su pazienti affette da linfedema secondario in stadio avanzato ha proposto il KT come metodica palliativa in alternativa al bendaggio che, in questa condizione, può divenire causa di dolore, essere mal tollerato e avere impatto negativo sulla qualità di vita. Più in generale Chou e collaboratori suggeriscono l'utilizzo del KT come alternativa nei casi in cui la compressione è controindicata. [57]

Laser terapia a bassa energia

La laser terapia a bassa energia (LT) è una forma di fototerapia non invasiva che utilizza lunghezze d'onda della luce comprese tra 650 e 1000 nm per l'irradiazione del tessuto bersaglio. Diversi lavori sperimentali ne hanno proposto l'impiego nella gestione del linfedema in associazione ad altre terapie. In particolare è stato dimostrato un potenziale nel ridurre il volume dell'arto e la durezza dei tessuti con efficacia sulla riduzione del dolore. [58] Secondo studi condotti su modelli animali i meccanismi alla base della riduzione del volume sarebbero la promozione della linfangiogenesi e lo stimolo sulla motilità linfatica, miglioramenti sono stati osservati sul flusso linfatico generale e in termini di riduzione dei fenomeni di fibrosi interstiziale che possono accompagnare la stasi linfatica. [59]

Il meccanismo di azione della LT è stato studiato attraverso esperimenti in vitro su diverse varietà di tipi cellulari (fibroblasti, linfociti, osteoblasti, cellule staminali, cellule muscolari lisce). [60] Gli effetti individuati sono il risultato dell'assorbimento di specifiche lunghezze d'onda della luce da parte dei componenti della catena mitocondriale come i citocromi, citocromo ossidasi e flavina deidrogenasi; queste determinano cambiamenti nella reazione di ossidoriduzione (REDOX) del citoplasma e dei mitocondri, che a loro volta portano ad un aumento dei livelli di adenosina trifosfato (ATP). [61] Come strumento terapeutico per il trattamento del linfedema correlato a tumore mammario, la LT ha trovato maggior impiego a partire dalla sua approvazione negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration nel 2006. Negli ultimi decenni, sono stati pubblicati diversi studi randomizzati controllati e studi osservazionali a favore di questo trattamento, tuttavia, i risultati devono essere confermati da ulteriori studi di alta qualità e su larga scala. [62, 63] Per quanto concerne l'efficacia della LT sulla riduzione della sintomatologia dolorosa e rispetto ai trattamenti tradizionali i dati di letteratura sono contrastanti. [64] Una recente revisione sistematica propone, sulla base della limitata letteratura disponibile, la LT come un approccio terapeutico efficace nella cura del linfedema secondario a chirurgia mammaria. Baxter e collaboratori hanno riscontrato una forte evidenza (tre studi di alta qualità) che la LT sia più efficace del placebo nel ridurre la circonferenza dell'arto a un follow up a breve termine. Esistono prove moderate (uno studio di alta qualità) che indicano un'efficacia della LT superiore al placebo per il beneficio sul dolore a breve termine e prove limitate (uno studio di bassa qualità) che LT sia più efficace rispetto al non trattamento nella diminuzione del gonfiore degli arti al follow-up a breve termine. L'eterogeneità dei protocolli utilizzati, delle misure di outcome considerate e dei periodi di follow-up non ha permesso l'identificazione di un protocollo di trattamento superiore agli altri. [65]

Onde d'urto

La terapia decongestiva complessa, in grado di ridurre in maniera significativa il volume dell'arto trattato negli stadi iniziali, risulta meno efficace quando la progressione e la cronicizzazione della stasi linfatica determinano l'aumento di tessuto fibrotico. [66, 67] Crescenti evidenze sostengono che il trattamento con onde d'urto a bassa energia sia in grado di ridurre il linfedema con possibile impiego anche negli stadi avanzati. La terapia con onde d'urto ha trovato ampia diffusione nel trattamento di diverse patologie muscoloscheletriche, trial clinici condotti sull'uomo e sull'animale ne hanno dimostrato l'efficacia nel favorire la vascolarizzazione e ridurre l'infiammazione nell'uomo [68-69] e nel promuovere linfoangiogenesi nell'animale. [70] I fenomeni di cavitazione e forze di taglio determinano un effetto meccanico diretto sulla fibrosi a livello dermico e ipodermico mentre indirettamente esse sono in grado di stimolare l'angiogenesi, la proliferazione cellulare e ridurre la risposta infiammatoria. [71] Sul sistema linfatico l'azione meccanica indurrebbe sovraregolazione del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), e del recettore ad esso associato (VEGFR3) con conseguente stimolazione della linfoangiogenesi. [70, 72, 73] Studi clinici sull'impiego di terapia con onde d'urto nel trattamento del linfedema degli arti hanno mostrato una riduzione della circonferenza, una riduzione dello spessore della pelle e dei tessuti epifasciali. [74] Bea e Kim, seppur analizzando un campione ridotto, hanno inoltre ottenuto riduzione della circonferenza dell'arto e riduzione dello spessore della pelle in pazienti affetti da linfedema secondario di terzo stadio. [75] Risultati simili sono stati riscontrati anche da Joos e collaboratori in un recente lavoro che sottolinea inoltre un beneficio statisticamente significativo in termini di qualità di vita. [76] La terapia con onde d'urto è da considerarsi un approccio sicuro, efficace e non invasivo nella cura del linfedema.

Cenno a tecniche chirurgiche

Le prime proposte chirurgiche comprendevano un approccio demolitivo,

caratterizzato da escissione del tessuto o liposuzione, e tecniche di ricostruzione linfatica. Le raccomandazioni dalle linee guida internazionali erano discordanti, spaziando dalla non indicazione al trattamento chirurgico [77] alla possibilità di impiego per casi altamente selezionati e in seguito a trattamento conservativo di almeno sei mesi senza risultati significativi. [78, 79] L'impiego di interventi invasivi è oggi riservato solo a casi estremi. [79] Negli ultimi decenni il razionale del trattamento chirurgico si è evoluto grazie allo sviluppo di tecniche microchirurgiche e super-microchirurgiche che rappresentano la possibilità più vicina alla cura dei disturbi del flusso linfatico. L'indicazione per queste procedure viene fornita per pazienti selezionati, studi precedenti hanno dimostrato che i migliori risultati possono essere raggiunti quando l'intervento chirurgico viene associato a trattamenti conservativi individualizzati, effettuati prima e dopo l'intervento. [80] Recenti evidenze propongono inoltre un ricorso preventivo a tali approcci nei pazienti ad alto rischio, alla luce del maggiore successo riscontrato nei pazienti con linfedema precoce. [49] Il trattamento chirurgico del linfedema non è quindi più da considerarsi una soluzione alternativa al fallimento dei trattamenti conservativi ma un'integrazione ad essi al fine di ottenere risultati più stabili e duraturi nel tempo, in termini di controllo della malattia e di miglioramento o mantenimento della qualità di vita.

Conclusioni

In conclusione il linfedema è una condizione cronica e progressiva, richiede una presa in carico globale con strategie di trattamento multidisciplinari che accompagnino il paziente per tutta la vita, rispondendo a necessità di natura fisica, psicologica e sociale. Lo specialista in medicina fisica e riabilitativa ha un ruolo fondamentale nella prevenzione, diagnosi, trattamento e follow up di questa condizione e la conoscenza delle differenti opzioni terapeutiche è fondamentale per poter individuare le migliori strategie per la gestione e riabilitazione del singolo paziente.

Da un'analisi della letteratura si evince che nella maggior parte dei protocolli sperimentali l'effetto del trattamento è stato misurato valutando dati oggettivi come il volume degli arti mentre minor attenzione è stata data alla percezione dei pazienti trattati. I lavori che indagano l'impatto del trattamento sui sintomi e sulla qualità della vita suggeriscono che alcuni provvedimenti, quali ad esempio gli esercizi, pur non mostrando significativa riduzione delle dimensioni degli arti possono portare significativo miglioramento della qualità della vita attraverso il miglioramento dei sintomi associati. Per questi motivi la soggettività del paziente dovrebbe avere sempre più rilievo nella presa in carico di queste persone, al fine di poter ottenere il miglior risultato possibile.

Bibliografia

1. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2013 Mar;46(1):1-11.
2. Moore JE, Bertram CD. Lymphatic system flows. *Ann Rev Fluid Mechanics* 2018;50(1):459-82.
3. Oropallo A, Donis-Garcia M, Ahn S, Rao A. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Lymphedema. *Adv Skin Wound Care*. 2020 Nov;33(11):570-580.
4. 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 Sep 22;11:237.
5. 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 May;14(6):500-15.
6. Preston N, Seers K, Mortimer P: Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD003141.
7. Kibar S, Dalyan Aras M, Ünsal DS. The risk factors and prevalence of upper extremity impairments and an analysis of effects of lymphoedema and other impairments on the quality of life of breast cancer patients. *Eur J Canc Care*. 2017;26(4):1-10.
8. Eaton LH, Narkthong N, Hulett JM. Psychosocial Issues Associated with Breast Cancer-Related Lymphedema: a Literature Review. *Curr Breast Cancer Rep*. 2020 Aug 25:1-9.
9. Ridner SH. The psycho-social impact of lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2009;7(2):109-12.
10. McWayne J, Heiney SP. Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema: a review. *Cancer*. 2005 Aug 1;104(3):457-66.
11. Finnane A, Janda M, Hayes SC. Review of the evidence of lymphedema treatment effect. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015 Jun;94(6):483-98.
12. Fialka-Moser V, Korpan M, Varela E, Ward A, Gutenbrunner C, Casillas JM, et al. The role of physical and rehabilitation medicine specialist in lymphoedema. *Ann Phys Rehabil Med* 2013;56:396-410.
13. Langbecker D, Hayes SC, Newman B, Janda M. Treatment for upper-limb and lower-limb lymphedema by professionals specializing in lymphedema care. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008 Nov;17(6):557-64.
14. Lasinski BB, McKillip Thrift K, Squire D, Austin MK, Smith KM, Wanchai A, et al. A systematic review of the evidence for complete decongestive therapy in the treatment of lymphedema from 2004 to 2011. *PMR* 2012;4:580-601.
15. Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, Howell DM, Weiss R, Johansson KI, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD003475.
16. Zuther JE, Norton S, editors. *Lymphedema Management: The Comprehensive Guide for Practitioners*. 3rd ed. Stuttgart: ThiemeVerlag KG; 2013. p.165-342.
17. Vignes S. Complex decongestive therapy. In: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, editors. *Lymphedema Presentation, Diagnosis and Treatment*. Switzerland: Springer; 2015. p. 227-36.
18. Fu MR, Axelrod D, Haber J. Breast Cancer-Related Lymphedema: Information, Symptoms, and Risk Reduction Behaviors. *J Nurs Scholarsh* 2008; 40: 341-348.
19. Vafa S, Zarrati M, Malakootinejad M, Totmaj AS, Zayeri F, Salehi M, Sanati V, Haghighat S. Calorie restriction and synbiotics effect on quality of life and edema reduction in breast cancer-related lymphedema, a clinical trial. *Breast*. 2020 Dec;54:37-45.
20. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin* 2009;59:8-24.
21. Thompson B, Gaitatzis K, Janse de Jonge X, Blackwell R, Koelmeyer LA. Manual lymphatic drainage treatment for lymphedema: a systematic review of the literature. *J Cancer Surviv*. 2020 Aug 15.
22. Sanal-Toprak C, Ozsoy-Unubolo T, Bahar-Ozdemir Y, Akyuz G. The efficacy of intermittent pneumatic compression as a substitute for manual lymphatic drainage in complete decongestive therapy in J Cancer Surviv the treatment of breast cancer related lymphedema. *Lymphology*. 2019;52(2):82-91.
23. Zimmermann A, Wozniowski M, Szklarska A, et al. Efficacy of manual lymphatic drainage in preventing secondary lymphedema after breast cancer surgery. *Lymphology* 2012;45:103-12.
24. Liang M, Chen Q, Peng K, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema in patients after breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(49):e23192.
25. Bergmann A, da Costa Leite Ferreira MG, de Aguiar SS, de Dias R, deSouza Abrahao K, Paltrinieri EM, et al. Physiotherapy in upper limb lymphedema after breast cancer treatment: a randomized study. *Lymphology* 2014;47:82-91.
26. Gradalski T, Ochalek K, Kurpiewska J. Complex decongestive lymphatic therapy with or without voder II manual lymph drainage in more severe chronic postmastectomy upper limb lymphedema: a randomized noninferiority prospective study. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:750-7.
27. Müller M, Klingberg K, Wertli MM, Carreira H. Manual lymphatic drainage and quality of life in patients with lymphoedema and mixed oedema: a systematic review of randomised controlled trials. *Qual Life Res* 2018;27:1403-14.
28. Borman P. Lymphedema diagnosis, treatment, and follow-up from the view point of physical medicine and rehabilitation specialists. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2018 Sep 3;64(3):179-197.
29. Partsch H. The use of pressure change on standing as a surrogate measure of the stiffness of a compression bandage. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Oct;30(4):415-21.
30. Badger CM, Peacock JL, Mortimer PS. A randomized, controlled, parallel group clinical trial comparing multi-layer bandaging followed by hosiery versus hosiery alone in the treatment of patients with lymphedema of the limb. *Cancer* 2000; 88(12): 2832-37.
31. Oh SH, Ryu SH, Jeong HJ, Lee JH, Sim YJ. Effects of Different Bandaging Methods for Treating Patients With Breast Cancer-Related Lymphedema. *Ann Rehabil Med*. 2019 Dec;43(6):677-685.
32. Moffatt C, Morgan P, Doherty D. The Lymphoedema Framework: a consensus on lymphoedema bandaging. In: EWMA Focus Document: Lymphoedema bandaging in practice. London: MEP Ltd, 2005; 5-9.
33. Johansson K, Albertsson M, Ingvar C, Ekdahl C. Effects of compression bandaging with or without manual lymph drainage treatment in patients with postoperative arm lymphedema. *Lymphology*. 1999 Sep;32(3):103-10.

34. Hara H, Hamanaka N, Yoshida M, Ikehata N, Tachibana S, Nakakawaji K, Mihara M. Variability in compression pressure of multi-layer bandaging applied by lymphedema therapists. *Support Care Cancer*. 2019 Mar;27(3):959-963.
35. de Sire A, Fusco N, Sajjadi E, Lippi L, Cisari C, Invernizzi M. Lymphedema Rehabilitation Using Self-Adaptive Inelastic Compression in Breast Cancer: A Proof-of-Principle Study. *Applied Sciences*. 2021; 11(4):1901.
36. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2013;46:1-11.
37. Andersen L, Hojris I, Erlandsen M, Andersen J. Treatment of breast cancer-related lymphoedema with or without manual lymphatic drainage. *Acta Oncol* 2000;39:399-405.
38. Berlin T, Gjores JE, Ivarsson C, Palmqvist I, Thagg G, Thulesius O. Postmastectomy lymphoedema. *Int Angiol* 1999;18:294-8.
39. Badger CM, Peacock JL, Mortimer PS. A randomized, controlled, parallel-group clinical trial comparing multi-layer bandaging followed by hosiery versus hosiery alone in the treatment of patients with lymphedema of the limb. *Cancer* 2000;88:2832-7.
40. Singh B, Buchan J, Box R, Janda M, Peake J, Purcell A, et al. Compression use during an exercise intervention and associated changes in breast cancer-related lymphedema. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12:216-24.
41. Ewertz M, Jensen AB. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. *Acta Oncologica* 2011;50(2):187-93.
42. Lane KN, Dolan LB, Worsley D, McKenzie DC. Upper extremity lymphatic function at rest and during exercise in breast cancer survivors with and without lymphedema compared with healthy controls. *Journal of Applied Physiology* 2007;103:917-25.
43. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, Chevillat A, Smith R, Lewis-Grant L, Bryan CJ, Williams-Smith CT, Greene QP. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med*. 2009 Aug 13;361(7):664-73.
44. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, Rowe BH, Dabbs K, Klassen TP, Mackey J, Courneya K. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD005211.
45. Wanchai A, Armer JM. Effects of weight-lifting or resistance exercise on breast cancer-related lymphedema: A systematic review. *Int J Nurs Sci*. 2018 Dec 24;6(1):92-98.
46. Box RC, Reul-Hirche HM, Bullock-Saxton JE, Furnival CM. Shoulder movement after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study of postoperative physiotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002;75(1):35-50.
47. Singh B, Buchan J, Box R, Janda M, Peake J, Purcell A, et al. Compression use during an exercise intervention and associated changes in breast cancer-related lymphedema. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12:216-24.
48. Godoy Mde F, Pereira MR, Oliani AH, de Godoy JM. Synergic effect of compression therapy and controlled active exercises using a facilitating device in the treatment of arm lymphedema. *Int J Med Sci*. 2012;9(4):280-4.
49. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020;53(1):3-19.
50. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphoedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer* 2002;95:2260-7.
51. Maclellan RA. Pneumatic compression. In: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, editors. *Lymphedema Presentation, Diagnosis and Treatment*. Switzerland: Springer; 2015. p. 237-42.
52. Blumberg SN, Berland T, Rockman C, Mussa F, Brooks A, Cayne N, et al. Pneumatic compression improves quality of life in patients with lower-extremity lymphedema. *Ann Vasc Surg* 2016;30:40-4.
53. Gatt M, Willis S, Leuschner S. A meta-analysis of the effectiveness and safety of kinesiology taping in the management of cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017 Sep;26(5).
54. Kase K, Wallis J, Kase T. *Clinical Therapeutic Application of the Kinesio Taping Methods*. Kinesio Taping, Tokyo, Japan; 2003.
55. Bosman J. (2014) Lymph taping for lymphoedema: an overview of the treatment and its uses. *Br J Community Nurs. Clinical Focus- Chronic Oedema Suppl*, S12-S18.
56. Pyszora A, Krajnik M. Is Kinesio Taping Useful For Advanced Cancer Lymphedema Treatment? A Case Report. *Adv Palliat Med*. 2010;9:141-144.
57. Chou YH, Li SH, Liao SF, Tang HW. Case report: Manual lymphatic drainage and kinesio taping in the secondary malignant breast cancer-related lymphedema in an arm with arteriovenous (A-V) fistula for hemodialysis. *Am J Hosp Palliat Care*. 2013 Aug;30(5):503-6.
58. E Lima MT, E Lima JG, de Andrade MF, Bergmann A. Low-level laser therapy in secondary lymphedema after breast cancer: systematic review. *Lasers Med Sci*. 2014 May;29(3):1289-95.
59. Jang DH, Song DH, Chang EJ, Jeon JY. Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy on lymphedema in an experimental mouse tail model. *Lasers Med Sci*. 2016;31(2):289-96.
60. Vinck EM, Cagnie BJ, Cornelissen MJ, Declercq HA, Cambier DC. Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. *Lasers Med Sci*. 2003;18(2):95-9.
61. Karu T. *Ten lectures on basic science of laser phototherapy*. Sweden: Graengensberg; Prima Books; 2007.
62. Carati CJ, Anderson SN, Gannon BJ, Piller NB. Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy: a double blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2003;98(6):1114-22.
63. Mayrovitz HN, Davey S. Changes in tissue water and indentation resistance of lymphedematous limbs accompanying low level laser therapy (LLLT) of fibrotic skin. *Lymphology*. 2011;44(4):168-77.
64. Ridner SH, Poage-Hooper E, Kanar C, Doersam JK, Bond SM, Dietrich MS. A pilot randomized trial evaluating low-level laser therapy as an alternative treatment to manual lymphatic drainage for breast cancer-related lymphedema. *Oncol Nurs Forum*. 2013;40(4):383-93.
65. Baxter GD, Liu L, Petrich S, Gisselman AS, Chapple C, Anders JJ, Tumilty S. Low level laser therapy (Photobiomodulation therapy) for breast cancer-related lymphedema: a systematic review. *BMC Cancer*. 2017 Dec 7;17(1):833.
66. Devoogdt N, Van Kampen M, Geraerts I, Coremans T, Christiaens MR. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149:3-9.
67. Korpan MI, Crevenna R, Fialka-Moser V. Lymphedema: a therapeutic approach in the treatment and rehabilitation of cancer patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90 (5 Suppl 1): S69-75.
68. Schaden W, Thiele R, Kölbl C, Pusch M, Nissan A, Attinger CE, Maniscalco-Theberge ME, Peoples GE, Elster EA, Stojadinovic A. Shock wave therapy for acute and chronic soft tissue wounds: a feasibility study. *J Surg Res*. 2007 Nov;143(1):1-12.
69. Tinazzi E, Amelio E, Marangoni E, Guerra C, Puccetti A, Codella OM, et al. Effects of shock wave therapy in the skin of patients with progressive systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatol Int* 2011;31:651-6.
70. Kubo M, Li T-S, Kamota T, Ohshima M, Shirasawa B, Hamano K. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates secondary lymphedema by promoting lymphangiogenesis. *J Vasc Surg* 2010; 52:429-434.
71. Yan X, Zeng B, Chai Y, Luo C, Li X. Improvement of blood flow, expression of nitric oxide, and vascular endothelial growth factor by low-energy shockwa-

- ve therapy in Random-Pattern Skin Flap Model. *Ann Plast Surg* 2008; 61:646–653.
72. Rohringer S, Holnthoner W, Hackl M, Weihs AM, Runzler D, Skalicky S, Karbiener M, Scheideler M, Proll J, Gabriel C, Schweighofer B, Groger M, Spittler A, Grillari J, Redl H. Molecular and cellular effects of in vitro shockwave treatment on lymphatic endothelial cells. *PLoS ONE* 2014;9:e114806.
73. Serizawa F, Ito K, Matsubara M, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymphangiogenesis in a rat model of secondary lymphoedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42:254–260.
74. Michelini S, Cardone M, Failla A, Moneta G, Fiorentino A, Cappellino F. Treatment of geriatric lymphedema with shockwave therapy. *BMC Geriatrics* 2010; 10:A105.
75. Bae H, Kim HJ. Clinical outcomes of extracorporeal shock wave therapy in patients with secondary lymphedema: a pilot study. *Ann Rehabil Med* 2013;37:229-34.
76. Joos E, Vultureanu I, Nonneman T, Adriaenssens N, Hamdi M, Zeltzer A. Low-Energy Extracorporeal Shockwave Therapy as a Therapeutic Option for Patients with a Secondary Late-Stage Fibro-Lymphedema After Breast Cancer Therapy: A Pilot Study. *Lymphat Res Biol*. 2020 Aug 11.
77. Clinical Resource Efficiency Support Team. Guidelines for the diagnosis, assessment and management of lymphoedema. Available at: www.crestni.org.uk.
78. Gloviczki P, editor. Handbook of venous disorders: guidelines of the American Venous Forum. 4th ed. Boca Raton, Fla: CRC Press; 2017.
79. Lymphoedema Framework. Best practice for the management of lymphoedema. International consensus. London: MEP Ltd; 2006.
80. Granzow JW. Lymphedema surgery: the current state of the art. *Clin Exp Metastasis*. 2018 Aug;35(5-6):553-558.