

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA**

***DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA  
SPERIMENTALE.  
-XXIX CICLO-***

*DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICO-CHIRURGICHE, DIAGNOSTICHE E  
PEDIATRICHE*

Tesi:

**“PREVENZIONE E TRATTAMENTO  
DEL LINFEDEMA IATROGENO  
DELL'ARTO SUPERIORE  
IN CHIRURGIA SENOLOGICA”**

*TUTOR:*

**Prof. Corradino CAMPISI**  
Università degli Studi di Genova

DOTTORANDO:

**Alessandro Busetto**  
U.O. di Chirurgia Vascolare  
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare  
Ospedale “dell'Angelo” – Mestre  
ULSS 12 Veneziana

**ANNO ACCADEMICO: 2014-2016**

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b>	p. 3
<b>Cap.1</b>	
<b>IL SISTEMA LINFATICO IN CHIRURGIA</b>	p. 10
Cenni di embriologia	p. 11
Aspetti di anatomia e fisiopatologia	p. 12
<b>Cap.2</b>	
<b>LINFEDEMA</b>	
Epidemiologia	p. 20
Patogenesi	p. 21
Classificazione anatomo-patologica e stadiazione	p. 23
Fisiopatologia e Clinica	p. 26
Diagnosi	p. 27
Terapia	p. 30
<b>Cap.3</b>	
<b>PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE LESIONI LINFATICHE IN CHIRURGIA SENOLOGICA</b>	
Prevenzione primaria e secondaria	p. 65
Aspetti di diagnosi e trattamento	p. 67
Progetto attuale	p. 72
Descrizione del primo caso	p. 76
Immagini	p. 77
<b>CONCLUSIONI</b>	p. 83
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	p. 84

## INTRODUZIONE

Molti ricercatori in ambito chirurgico generale, sia in Italia che all’Estero, hanno vissuto almeno una fase della loro vita accademica dedicata, tra il tanto altro, allo studio della fisiopatologia, della diagnosi clinico-strumentale e della terapia delle “Malattie dei Linfatici”, talora estendendo le loro ricerche alle molteplici correlazioni esistenti tra il sistema linfatico-linfonodale ed i vari aspetti della patologia d’organo e d’apparato d’interesse chirurgico: dalle malattie congenite, malformative e displasiche, su base disembrionogenetica, eredo-familiare e non, a quelle infiammatorie acute e croniche, alle degenerative ed alle neoplastiche, soprattutto se di natura maligna, senza escludere i traumi, ivi comprese le lesioni iatrogene, determinate accidentalmente nel corso di interventi chirurgici più o meno demolitivi.

Innanzitutto è importante sottolineare il concetto di “Linfologia Traslazionale” e il ruolo della Linfologia in Chirurgia<sup>1</sup>. Il punto di partenza è costituito dalla *Linfologia Molecolare* che rappresenta un ambito di ricerca scientifica di base non fine a se stessa ma che deve essere “traslata” nella medicina clinica, in particolare negli svariati campi della Linfologia, costituita da quattro componenti principali: la linfa, i linfatici, i linfociti e i linfonodi.

Alcuni esempi di quadri clinici che riconoscono una base scientifica molecolare nota sono rappresentati dalla **Sindrome di Aagenaes**, nella

quale si associa il linfedema ad un quadro di *colestasi*, che può essere già evidente in età infantile, la **Sindrome di Turner**, dove il linfedema, più o meno evidente, può associarsi a quadri di abbondante *ascite chilosa*, quadri di **linfangioleiomiomatosi benigna**, ma con tendenza evolutiva ed accrescimento progressivo, ecc. Si tratta di patologie inquadrabili genericamente nell'ambito delle **linfangiodisplasie** d'organo e/o d'apparato<sup>2-3-4</sup>, caratterizzate da un'abnorme crescita del tessuto linfatico, che può essere lenta e limitata, come nella **sindrome di Milroy** (*agenesia linfatico-linfonodale*) o rapida ed estesa, come nei pazienti con **linfangiomi**, sino ad arrivare alla malignità, come nel **sarcoma di Kaposi** o, con prognosi ancora peggiore, nel **linfangiosarcoma**.

La Linfologia studia, altresì, i meccanismi fisiopatologici che stanno alla base di possibili alterazioni del sistema immunitario in senso lato, considerandolo rappresentato da una grande circolazione, che non è costituita solo da quella sanguigna o da quella linfatica, ma piuttosto da una **continua circolazione attraverso il "circuito sangue-linfa"** a livello tissutale microcircolatorio, dove una parte della componente ematica (circa 2 litri al giorno) viene trasferita nell'interstizio, penetra nei linfatici iniziali e attraverso le vie linfatiche, filtrata dai linfonodi, ritorna alla circolazione sanguigna. Alterazioni dell'arco linfatico del circuito possono interferire con questa continua circolazione di acqua, proteine, cellule, ecc., per condurre infine a svariate manifestazioni cliniche come *l'edema*, *l'immunodeficienza*, *la malnutrizione*, *i disturbi della linfangiogenesi* e dell'*emangiogenesi*<sup>5-6</sup>.

A proposito di angiogenesi, una delle pietre miliari in ambito Linfologico è rappresentata dalla scoperta dei fattori di crescita linfatica e dall'identificazione dei geni della linfangiogenesi, responsabili, ad esempio, di alcune forme di *sindromi ereditarie di linfedema* e di importanza rilevante nei *meccanismi di diffusione delle metastasi*, in quanto nell'ambito del sistema linfatico si verificano gli eventi chiave della biologia tumorale e della progressione delle neoplasie.

Il ruolo del sistema linfatico nella stadiazione, valutazione prognostica e trattamento dei tumori è ben noto da molto tempo; con la scoperta del colorante vitale blu, della linfografia e della sua applicazione nell'identificazione del linfonodo sentinella, sono state messe a punto tecniche chirurgiche sempre meno invasive per la valutazione della diffusione linfonodale del tumore. Mentre, da un lato, è apparsa evidente l'importanza dei linfonodi e dei linfociti nei meccanismi di difesa immunitaria, dall'altro sono rimasti ancora aperti alcuni quesiti circa l'influenza positiva o negativa del sistema linfatico nella genesi dei tumori maligni, cioè di come e quando le cellule tumorali entrano e si diffondono attraverso di esso.

Recenti ricerche di Linfologia Molecolare hanno rivelato che *fattori di crescita nonché recettori e fattori di trascrizione, coinvolti nello sviluppo e nelle funzioni del sistema linfatico, si sovrappongono e si intersecano con quelli coinvolti nello sviluppo e nella diffusione dei tumori*. Componenti della famiglia dei fattori di crescita VEGF sono marcatamente espressi in diversi tumori; diffusione linfatica e vasculogenesi tumorale sono fra loro

correlate. Rimangono comunque ancora irrisolte questioni chiave riguardanti lo sviluppo dei tumori, la diffusione per via linfatica e la loro evoluzione clinica.

Pertanto, il significato di “**Traslational Lymphology**” così come quello di “Traslational Medicine” può essere così riassunto nello stretto legame esistente tra la ricerca e le scoperte di laboratorio e la loro applicazione clinica (“from the bench to the bedside/clinic”)<sup>7</sup>, per il beneficio finale della comunità.

## **CAP. 1: IL SISTEMA LINFATICO IN CHIRURGIA**

La Linfologia moderna è una nuova disciplina medica, in rapida evoluzione, che si occupa della fisiologia e delle malattie del Sistema Linfatico. Non rappresenta una entità a sé stante ma è parte integrante di ogni specialità clinica; inoltre possiede una propria area di ricerca sia sperimentale che clinica.

Il Sistema Linfatico è costituito da una struttura architettonica composta da spazio interstiziale, vasi linfatici, linfa, tessuto linfatico organizzato e linfonodi, tra loro strettamente correlati. E', altresì, funzionalmente collegato ai sistemi nervoso ed endocrino.

Separare il sistema di collettori linfatici e linfa dalle cellule linfatiche nel processo di analisi dei fenomeni fisiologici e patologici è errato. Le componenti cellulare e non-cellulare del sistema linfatico sono funzionalmente interdipendenti. Ad esempio, i meccanismi fisiopatologici del linfedema non possono essere compresi senza accettare la moderna

definizione del sistema linfatico, che include le vie linfatiche, la linfa e le cellule linfatiche funzionanti in maniera integrata.

La **circolazione linfatica svolge i seguenti ruoli**: regolatore del volume e della composizione chimica del liquido tissutale (tra cellule ed ambiente extracellulare); trasporto delle proteine plasmatiche filtrate e dei prodotti cellulari (enzimi, ormoni, ecc.); di rimozione dei detriti (scorie, cellule mutate o tumorali, batteri, virus, miceti, particelle inorganiche) che vengono convogliati agli organi linfoidi, cioè linfonodi, milza e midollo osseo.

### **Cenni di embriologia**

Dal punto di vista embriologico, lo sviluppo del sistema linfatico ha inizio alla fine della 5° settimana di gestazione, 2 settimane dopo il sistema cardiovascolare. Come per il sistema venoso, i vasi linfatici derivano da sottili fessure mesenchimali perivenose. Essi sono indipendenti dalle vene embrionali ed inizialmente non presentano alcuna comunicazione tra loro. Tra la 6° e la 9° settimana, compaiono 6 dilatazioni localizzate lungo il decorso dei vasi linfatici, corrispondenti alle 6 principali sacche linfatiche: *2 giugulari, 2 iliache, 1 retroperitoneale e la cisterna chyli*. Queste rappresentano inizialmente territori linfatici distinti. I vasi linfatici originano da queste sacche e si sviluppano lungo il decorso delle vene principali.

La **cisterna chyli** comunica con la **sacca giugulare** mediante due grossi *collettori toracici* (precursori del dotto toracico), destro e sinistro, che vengono successivamente uniti tramite un ramo anastomotico.

Il **dotto toracico** si sviluppa dalla porzione caudale del dotto toracico destro e dal ramo anastomotico e porzione craniale del dotto toracico sinistro.

Il **dotto linfatico destro** si sviluppa dalla porzione craniale del dotto toracico destro.

Infine, il dotto toracico sbocca nell'angolo formato dalle vene giugulare e succlavia di sinistra.

Tale sintetica descrizione del processo di linfangiogenesi può far comprendere l'estrema variabilità anatomica delle strutture linfatiche e, in particolare, del dotto toracico lungo il suo decorso.

### **Aspetti di anatomia e fisiopatologia**

Il **sistema linfatico**<sup>8</sup> è composto da: A) capillari linfatici (o linfatici iniziali), rappresentati da canalicoli a fondo cieco, costituiti da un *singolo strato di cellule endoteliali*, privi di membrana basale. Aree di *soluzioni di continuo* tra le cellule favoriscono gli scambi con il liquido interstiziale; B) vasi linfatici, distribuiti in tutto il corpo, in ogni organo, ma non dimostrati nel sistema nervoso centrale, costituiti da uno *strato endoteliale*, che poggia su una *membrana basale*. Una *tonaca media*, composta da fibrocellule muscolari lisce più o meno discontinue (scattered). Una *avventizia*, rappresentata da una lamina (sheath) connettivale.

Tra i vasi linfatici, i **collettori** presentano un ampio numero di *valvole*, che progressivamente divengono sempre meno numerose, ma più spesse, in senso caudo-craniale, fornendo un aspetto vermicolare (moniliform) al vaso.

C) Linfonodi, sono relais della circolazione linfatica e sono organizzati in catene linfonodali lungo il decorso delle vene principali.

I *collettori linfatici afferenti* penetrano la *capsula linfonodale* e scaricano la linfa nel *seno marginale (corticale)*. La linfa si porta, attraverso il seno corticale, a quello *midollare*, per essere drenata dai *collettori efferenti* in corrispondenza dell'*ilo*. Il numero dei vasi afferenti è sempre maggiore di quello dei linfatici efferenti, che hanno un diametro maggiore.

I linfonodi possiedono un *supporto sanguigno arteriolo-capillaro-venoso*, che, in condizioni patologiche, può consentire *comunicazioni linfo-venose intranodali*.

I vasi linfatici ricevono la linfa dalle regioni, organi e visceri adiacenti secondo una distribuzione anatomica relativamente costante, che riveste importanti implicazioni cliniche, specialmente, in ambito oncologico e nelle malattie da stasi linfatica periferica e viscerale.

I linfatici convergono in addome verso l'origine del dotto toracico in corrispondenza della cisterna chyli, alla quale afferiscono, altresì, numerosi collettori chiliferi e che, per lo più, è situata in corrispondenza della 2° vertebra lombare. Il dotto toracico attraversa, quindi, il diaframma, decorrendo a destra dell'aorta. E' situato anteriormente alla colonna vertebrale, si sposta medialmente ed oltrepassa la linea mediana, per portarsi a sinistra e salire lungo la superficie postero-interna dell'arteria succlavia, sino a sboccare all'angolo venoso succlavio-giugulare di sinistra, alla base del collo. In corrispondenza dello sbocco, il dotto toracico presenta una o più valvole, molto efficienti, responsabili del quasi costante reflusso di linfa

verso i linfatici afferenti al dotto, determinando la frequente opacizzazione dei linfonodi sopraclaveari nel corso di una linfangiografia podale.

Le anomalie anatomiche del dotto toracico sono frequenti. *Dilatazioni plessiformi e duplicazioni* possono essere talora osservate lungo il suo decorso, più frequentemente tra T4 e T6. Linfatici accessori transdiaframmatici drenano, quasi costantemente, la linfa sottodiaframmatica verso i linfonodi mediastinici, intertracheobronchiali e laterotracheobronchiali.

Il dotto toracico drena 3/4 della linfa corporea: tutta la linfa sottodiaframmatica, parte della linfa toracica, la linfa dall'arto superiore sinistro, dalla metà sinistra del collo e dal lato sinistro del volto.

Il dotto linfatico di destra o la parte terminale destra del dotto toracico duplicato riceve parte della linfa toracica e linfa derivante dall'arto superiore destro, metà destra del collo e lato destro del viso. Drena in una vena della fossa sopraclavicolare destra.

Le strette correlazioni anatomiche presenti tra collettori linfatici e visceri spiegano l'interferenza di patologie loco-regionali sulla circolazione linfatica e, contestualmente, le ripercussioni di un'ostruzione linfatica sugli organi e tessuti a monte dell'ostacolo.

**La linfa** deriva dal liquido extracellulare, in costante scambio con il sangue.

Circa 20 litri di liquidi passano nei tessuti interstiziali attraverso i capillari sanguigni ogni giorno: il 90% viene assorbito dal sistema venoso ed il 10% dalle "radici" linfatiche, andando a costituire la linfa.

*Acqua, elettroliti e molecole di piccolo diametro* entrano nei vasi linfatici per diffusione.

Le *grosse molecole* vengono in parte riassorbite dalla circolazione linfatica (assieme ai prodotti derivanti dal loro metabolismo), mediante un fenomeno meccanico di semplice apertura degli spazi intercellulari dei capillari linfatici.

**Il riempimento dei linfatici iniziali è un processo passivo**, dipendente dalla pressione tissutale. La linfa sospinta all'interno di un vaso linfatico oltre una prima valvola svuota il capillare, consentendogli di riassorbire ulteriore liquido interstiziale. Casley-Smith descrisse questo fenomeno come "*capillary pump*".

Nei vasi linfatici, la linfa è chiara, incolore, trasparente e coagulabile. In conseguenza della maggiore concentrazione di ioni diffusibili, la pressione osmotica risulta maggiore rispetto a quella plasmatica.

Molti Autori hanno tentato di paragonare la composizione della linfa a quella del plasma. Tuttavia, la composizione della linfa varia a seconda del territorio esaminato. Ogni territorio fornisce alla linfa prodotti del metabolismo locale specifico: basti pensare ai vasi chiliferi intestinali, che drenano il *chilo* (bianco, opaco, di aspetto lattescente), la cui concentrazione lipidica dipende dalla fase digestiva e dalla dieta. Il sistema linfatico è la via di assorbimento più importante dei grassi intestinali.

La linfa consta anche di una componente cellulare: *eritrociti e linfociti*, inizialmente derivanti dal tessuto interstiziale. Gli eritrociti sono presenti in

scarso numero nella linfa, ma risultano più numerosi dei linfociti nei linfatici iniziali.

Gradatamente, dopo passaggi attraverso varie stazioni linfoghiandolari, aumenta il numero dei linfociti. Così, la linfa nel dotto toracico contiene da 2.000 a 20.000 linfociti per  $\text{mm}^3$ , ossia una concentrazione da 2 a 10 volte maggiore rispetto al sangue. Questa linfocitosi varia nei soggetti normali a seconda del numero dei linfonodi, della temperatura, della fase digestiva e dello stato endocrino.

La concentrazione linfatica di fattori della coagulazione è dal 20 al 60% inferiore rispetto a quella sanguigna, ma la linfa del dotto toracico può coagulare.

Durante la sua progressione lungo le vie linfatiche, la linfa diviene progressivamente più concentrata per la perdita di liquidi attraverso la parete dei vasi linfatici.

Il flusso linfatico è lento. La presenza di *valvole* previene, in condizioni normali, il reflusso linfatico gravitazionale. **La progressione della linfa** è determinata, particolarmente, dall'azione di fibrocellule muscolari lisce della parete linfatica, con l'apertura e chiusura delle valvole, dall'attività muscolare, dalla pressione endoaddominale, dai movimenti respiratori e dall'aspirazione toracica.

I linfonodi tendono soltanto parzialmente a rallentare la circolazione.

La pressione linfatica varia a seconda del territorio nel quale viene misurata e della fase digestiva. Essa aumenta durante l'espiazione e diminuisce in ispirazione.

**La pressione endolinfatica periferica**, in condizioni di normalità, varia da tra i 10 e 22 mm H<sub>2</sub>O. Il flusso è trascurabile durante il completo riposo.

**La pressione linfatica all'interno del dotto toracico è maggiore rispetto alla pressione venosa; favorisce il drenaggio linfatico nel sistema venoso.**

**Le funzioni principali della linfa** sono quella immunologica, circolatoria e metabolica:

**1. Immunologica - I linfonodi** rivestono un ruolo fondamentale, favorendo gli scambi con il sistema reticolo-endoteliale. Arricchiscono la linfa di linfociti ed anticorpi. I linfonodi, inoltre, fungono da filtro e barriera alla diffusione di infezioni o tumori. Svolgono la stessa funzione di quella dei polmoni e del fegato per quanto concerne il sistema venoso di ritorno.

**2. Circolatoria** - parallelamente al sistema venoso, che drena il 90% del liquido interstiziale, il sistema linfatico drena il 10% dello stesso.

**3. Metabolica** - Il sistema linfatico partecipa nel metabolismo generale: proteico (le proteine sono presenti nella linfa in concentrazione inferiore rispetto a quella plasmatica), lipidico (durante la digestione), il sistema linfatico trasporta la maggior parte dei lipidi verso il dotto toracico, sotto forma di *chilomicroni* e *lipoproteine*. La linfa del dotto toracico è rappresentata dal chilo.

### **FISIOPATOLOGIA: Linfedema**

La disfunzione del sistema linfatico può essere di due tipi: a bassa o ad alta portata<sup>9-10</sup>.

Insufficienza a bassa portata (*low output failure*): consiste in una riduzione generale del trasporto linfatico che scende al di sotto della capacità necessaria a gestire il carico normale di filtrato micro vascolare (cioè tutte le proteine plasmatiche e le cellule che passano dal circolo ematico nell'interstizio in una situazione di normalità).

Insufficienza ad alta portata (*high output failure*): si verifica quando la normale capacità di trasporto è sopraffatta da un eccessivo carico di filtrato ematico capillare come, ad esempio, nella *cirrosi epatica* (ascite), nella *sindrome nefrosica* (anasarca) e nell'*insufficienza venosa profonda degli arti inferiori* (sindrome post-tromboflebitica).

Inoltre, un'insufficienza valvolare linfatica può comportare il reflusso linfatico-chiloso gravitazionale e le conseguenti sindromi correlate: *chiledema, chilotorace, chiloperitoneo, chiluria, ecc.*

## **CAP. 2: IL LINFEDEMA**

## Epidemiologia

I dati ricavabili dalla Letteratura internazionale<sup>11-12</sup>, corrispondenti a quelli ufficiali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, riportano un'incidenza del linfedema nel mondo pari a 300 milioni di casi (circa una persona ogni 20). Quasi la metà dei linfedemi (circa 150 milioni) è di origine **primaria**, caratterizzati da una base congenita linfangioadenodisplasica, ossia dovuta ad una malformazione e conseguente malfunzionamento dei linfonodi e/o vasi linfatici. Altri 70 milioni sono di origine **parassitaria** (le forme più frequenti sono rappresentate dall'infestazione da *Filaria Bancrofti*), particolarmente presenti nelle aree tropicali e subtropicali (India, Brasile, Sud-Africa). Altri 50 milioni sono **post-chirurgici** e specialmente secondari al trattamento del carcinoma mammario. Gli altri 30 milioni sono essenzialmente causati da problemi funzionali di **sovraccarico del circolo linfatico** (particolarmente, in esiti di flebotrombosi profonda dell'arto inferiore, insufficienza epatica, sindrome nefrosica, fistole artero-venose).

In particolare, per quanto concerne il linfedema secondario, l'incidenza del *linfedema dell'arto superiore nelle donne sottoposte a mastectomia o quadrantectomia con linfoadenectomia ascellare* va dal 20-25% sino al 35-40% (se viene associata la radioterapia).

Con la tecnica del *linfonodo sentinella*, l'incidenza del linfedema secondario varia dal 3% al 22%.

Per quanto concerne il *linfedema degli arti inferiori secondario al trattamento di tumori della sfera ginecologia e urologica*, l'incidenza varia dal 5% al 30%.

Data l'elevata incidenza del linfedema secondario, è opportuno sottolineare l'importanza delle possibilità di prevenzione della patologia linfostatica, sia in termini di diagnosi precoce che di trattamento tempestivo.

Il sesso più interessato è quello femminile e l'età più colpita corrisponde alla III-IV decade di vita.

L'incidenza della linfangite, clinicamente più o meno manifesta, come complicanza della linfostasi, è risultata molto elevata (praticamente nella quasi totalità dei casi), a tal punto da richiedere un trattamento antibiotico protratto, sia a scopo terapeutico che profilattico.

## **Patogenesi**

Il linfedema rappresenta un quadro clinico di non raro riscontro caratterizzato dal rallentamento o dal blocco della circolazione linfatica dell'arto o degli arti colpiti, con evoluzione progressivamente ingravescente e comparsa di ricorrenti complicanze di tipo linfangitico acuto di natura per lo più erisipeloide, responsabili di un ulteriore e rapido aumento di volume e consistenza dell'edema<sup>13-14</sup>. Benché i dettagli patogenetici siano ancora una questione aperta, i principi generali della fisiopatologia del linfedema sono ben conosciuti. Da un lato, il disturbo centrale può essere rappresentato da

un'insufficienza a bassa portata (*low output failure*) del sistema linfatico: si ha, cioè, una riduzione generale del trasporto linfatico. Un'alterazione di questo tipo può essere causata da displasia linfatica congenita – **linfedema primario** – oppure da obliterazione anatomica, quale quella che si ha a seguito di resezione chirurgica radicale (ad esempio, nel caso di dissezione linfonodale ascellare, iliaco-inguinale o retroperitoneale), a seguito di ripetute linfoangiti con linfoangiosclerosi o quale conseguenza di insufficienza funzionale (ad esempio, linfoangiospasma, paralisi ed insufficienza valvolare) – **linfedema secondario**. Comunque, il denominatore comune è dato dal fatto che il trasporto linfatico scende al di sotto della capacità necessaria a gestire il carico presente di filtrato microvascolare, comprendente proteine plasmatiche e cellule, che normalmente dal circolo ematico entrano nell'interstizio. Dall'altro lato, l'insufficienza ad alta portata (*high output failure*) della circolazione linfatica si ha quando una capacità di trasporto normale oppure aumentata è sopraffatta da un eccessivo carico di filtrato ematico capillare: ad esempio, la cirrosi epatica (ascite), la sindrome nefrosica (anasarca) e l'insufficienza venosa profonda degli arti inferiori (sindrome post-tromboflebitica). Il mancato controllo del linfedema può portare a ripetute infezioni (dermatolinfoangioadeniti – *DLA*), a progressive alterazioni trofiche cutanee di tipo pachidermitico e, in rari casi, persino allo sviluppo di un angiosarcoma, patologia altamente letale (sindrome di Steward-Treves)<sup>15</sup>.

## Classificazione anatomo-patologica e stadiazione

I linfedemi vengono generalmente suddivisi in *primari o congeniti* e *acquisiti o secondari*.

I *linfedemi primari* sono ulteriormente distinti in connatali, cioè presenti già alla nascita, oppure a manifestazione precoce, se compaiono prima dei 35 anni, o tardiva, se si manifestano dopo i 35 anni. Tra i connatali si distinguono le forme sporadiche da quelle eredo-familiari che, per lo più, possono essere inquadrare in sindromi malformative più o meno complesse, correlate o meno a specifiche alterazioni genetiche. Per l'identificazione del tipo di displasia che sta alla base delle diverse forme di linfedema congenito, si segue la classificazione di C.Papendieck: LAD I (linfoangiodisplasia – displasia dei vasi linfatici), LAD II (linfoadenodisplasia – displasia dei linfonodi), LAAD (linfoangiadenodisplasia – displasia dei linfatici e dei linfonodi). Nel termine displasia si include: agenesia, ipoplasia, iperplasia, fibrosi, linfoangiomatosi, amartomatosi, insufficienza valvolare.

I *linfedemi secondari* possono essere distinti in post-chirurgici, post-attinici, post-traumatici, post-linfoangitici e parassitari (Tab.I).

**Tabella I – Classificazione dei linfedemi**

<p><b>Primari o congeniti</b></p> <p>Connatali (presenti già alla nascita)</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>Sporadici</i></p> <p style="padding-left: 40px;"><i>Eredo-familiari</i></p> <p>Precoci (compaiono prima dei 35 anni)</p> <p>Tardivi (compaiono dopo i 35 anni)</p> <p><b>Secondari o acquisiti</b></p> <p style="padding-left: 40px;">Post-chirurgici</p> <p style="padding-left: 40px;">Post-attinici</p> <p style="padding-left: 40px;">Post-traumatici</p> <p style="padding-left: 40px;">Post-linfangitici</p> <p style="padding-left: 40px;">Parassitari</p>
--

Generalmente, per la stadiazione dei linfedemi<sup>16-17-18</sup> ci si affida ad un sistema suddiviso in 3 stadi, a loro volta suddivisi in due sottostadi, configurandosi così una stadiazione in 5 stadi (Tab.II).

**Tabella II – Stadiazione dei linfedemi (ISL Consensus Document, 2009-Campisi)**

Stage I	<p>A. Latent Lymphedema, without clinical evidence of edema, but with impaired lymph transport capacity (provable by Lymphoscintigraphy) and with initial immunohistochemical alterations of lymph nodes, lymph vessels and extracellular matrix.</p> <p>B. Initial Lymphedema, totally or partially decreasing by rest and draining position, with worsening impairment of lymph transport capacity and of immunohistochemical alterations of lymph collectors, nodes and extracellular matrix.</p>
Stage II	<p>A. Increasing Lymphedema, with vanishing lymph transport capacity, relapsing lymphangitic attacks, fibroindurative skin changes and developing disability.</p> <p>B. &lt;Colum shaped limb Fibrolymphedema, with lymphostatic skin changes, suppressed lymph transport capacity and worsening disability.</p>
Stage III	<p>A. Properly called elephantiasis, with scleroindurative pachidermitis, papillomatous lymphostatic verrucosis, no lymph transport capacity an life-threatening disability.</p> <p>B. Extreme elephantiasis with total disability.</p>

Tale stadiazione comprende sia i linfedemi primari che quelli secondari, i linfedemi già clinicamente manifesti e quelli subclinici (stadio IA), nei quali la linfo-scintigrafia consente di individuare precocemente un'iniziale alterazione circolatoria linfatica, e l'evoluzione clinica della malattia, prescindendo dalla natura del linfedema. La stadiazione del linfedema si basa su criteri clinici, diagnostico-strumentali ed immunoistochimici. L'entità dell'edema, l'andamento clinico della malattia durante l'arco della giornata e con il variare del decubito, il numero e l'entità delle complicanze linfangitiche, la consistenza dell'edema e le alterazioni cutanee sono correlati alla malattia.

E' possibile, infine, valutare la gravità del quadro clinico sulla base della differenza volumetrica tra gli arti, definendola minima (<20% di aumento di volume), moderata (aumento dal 20 al 40%) e grave (> 40 % di aumento).

### **Fisiopatologia e Clinica**

Nella maggior parte dei pazienti, sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, si può agevolmente porre diagnosi di linfedema: edema generalmente di consistenza aumentata, a seconda della maggiore o minore componente tissutale fibrosclerotica, assenza del segno della fovea, anche negli stadi più precoci della malattia, presenza del segno di Stemmer (non plicabilità della cute alla base del 2° dito del piede), lesioni distrofiche cutanee (sequele post-linfangitiche, ipercheratosi, verrucosi linfostatica,

linforrea, chilorrea), frequenti complicanze dermato-linfangio-adenitiche (DLA). Utile, inoltre, la valutazione delle stazioni linfonodali, per evidenziare l'associazione o meno di linfadenopatie acute o croniche.

Nelle forme più complesse di angiodisplasia, caratterizzate da una condizione di iperstomia artero-venosa (Sindrome di Mayall) o da macro e microfistole artero-venose congenite (Malattia di Klippel-Trénaunay o di Klippel-Trénaunay-Servelle), il quadro clinico può essere caratterizzato da: gigantismo con allungamento dell'arto, dismorfismo più o meno marcato del piede, angiomi color "vino Porto", piatti e a carta geografica, iperidrosi della pianta. Esistono, tuttavia, forme spurie, ancora più difficili da diagnosticare per la prevalente componente linfedematosa.

In alcuni casi, inoltre, la presenza di condizioni sovrapposte quali l'obesità patologica, l'insufficienza venosa, il trauma più o meno evidente e ricorrenti infezioni possono complicare il quadro clinico. Inoltre, nel considerare l'origine di un linfedema uni o bilaterale delle estremità, specialmente negli adulti, è necessario prendere anche in considerazione l'eventualità di una causa tumorale. Per tutte queste ragioni, prima di inoltrarsi nel trattamento del linfedema, è assolutamente indispensabile un valutazione diagnostica completa ed integrata. L'associazione di altre condizioni patologiche, quali l'insufficienza cardiaca congestizia, l'ipertensione arteriosa e patologie cerebro-vascolari, compreso l'ictus, possono a loro volta influenzare l'iter terapeutico.

Qualora non fosse chiara la diagnosi di linfedema o ci fosse bisogno, anche per considerazioni di ordine prognostico, di una migliore definizione

diagnostica del quadro clinico, è opportuno un consulto specialistico linfologico, indirizzando il paziente ad un centro specializzato di Linfologia.

## **Diagnosi**

La Linfoscintigrafia<sup>19</sup> è l'esame di prima scelta per la definizione diagnostica dell'edema, per confermarne la natura linfostatica, per l'individuazione della causa (da ostacolo o da reflusso), per valutare l'estensione della malattia (*dermal back flow*), la compromissione maggiore o minore del circolo linfatico profondo rispetto a quello superficiale, il drenaggio attraverso le stazioni linfonodali. Utile, pertanto, lo studio della circolazione linfatica sia superficiale che profonda, mediante l'opportuna iniezione del tracciante nelle sedi specifiche di drenaggio dei due sistemi. L'esame non è invasivo, facilmente ripetibile, eseguibile anche in età neonatale. Consente, inoltre, di individuare lo stadio 1A della linfostasi, ancora clinicamente non manifesta, svolgendo così un ruolo fondamentale nella prevenzione del linfedema secondario. Utile, infine, per lo studio nel follow-up dei diversi metodi terapeutici del linfedema e, in particolare, delle tecniche di microchirurgia linfatica.

La Linfografia rappresenta modernamente un'indagine indispensabile per lo studio delle complesse patologie congenite o acquisite dei vasi chiliferi, della cisterna chyli e del dotto toracico. Viene più modernamente eseguita in sala operatoria, in anestesia locale e con preparazione dei vasi linfatici mediante tecnica microchirurgica.

L'Ecografia, la TC e la RM rappresentano strumenti diagnostici utili per la definizione delle complesse sindromi in cui si associano quadri di angiodisplasia e linfedema, oltre che per lo studio dell'eventuale natura organica ostruttiva del linfedema secondario a malattia tumorale.

La Linfangio-RM<sup>20</sup>, eseguita con la metodica di sottrazione del tessuto adiposo, può fornire informazioni importanti nei quadri avanzati di natura ostruttiva, in cui le vie linfatiche si presentano dilatate e ripiene di linfa.

Indispensabile è lo studio della circolazione venosa mediante Eco-Color-Doppler ed eventuali Fleboscintigrafia e Flebografia.

Anche lo studio della circolazione arteriosa può rendersi indispensabile nei quadri di panangiodisplasia con associato linfedema. In questi casi, oltre al Doppler, può essere utile lo studio arteriografico digitale.

Altri: Linfografia indiretta, Microlinfografia fluoresceinica, Test linfocromico (Houdack-McMaster), misurazione flusso+pressioni linfatiche, Laser-Doppler, danno informazioni sulle condizioni anatomico/funzionali anche dei linfatici iniziali+collettori ma la loro utilità clinica è limitata.

#### **Tabella riassuntiva: la diagnostica dei linfedemi**

##### **Indagini principali:**

- Linfoscintigrafia
- Linfografia e linfangio-TC
- Linfangio-RM
- Eco-color-Doppler

##### **Indagini supplementari:**

- Laser-Doppler
- Microlinfografia fluoresceinica con verde indocianina (PDE Test)
- Linfografia indiretta
- Test linfocromico di Houdack-Mc Master
- Fleboscintigrafia
- Flebografia
- Arteriografia digitale

## Terapia

La terapia del linfedema periferico viene suddivisa nel trattamento medico-fisico-riabilitativo e nelle metodiche chirurgiche (Tab.III).

**Tabella III – Terapia dei linfedemi**

<p><b><u>A) Trattamento non chirurgico</u></b></p> <p>-Fisioterapia Terapia fisica combinata Linfodrenaggio meccanico Linfodrenaggio manuale</p> <p>-Terapia farmacologia Benzopironi Antibiotici Antimicotici Dietilcarbamazina Diuretici Dieta</p> <p><b><u>B) Trattamento chirurgico</u></b></p> <p>-Microchirurgia linfatica: Derivativa (MLVA/LVA) Ricostruttiva (MLVLA, interposizione segmento venoso autologo) Trapianto linfonodale autologo (varie e diverse sedi di prelievo) Bypass linfatico-linfatico (prelievo di linfatici autologhi interposti)</p> <p>-Fibro-Lipo-Linfo-Aspirazione “lymph vessel sparing” (FLLA) -Liposuzione standard -Interventi exeretici</p>
---

### **A. Trattamento non chirurgico**

#### **Fisioterapia**

1 – Terapia fisica combinata (*Combined Physical Therapy – CPT*). Questa metodica consta generalmente di un programma di trattamento in due fasi: la prima fase prevede la cura della pelle, linfodrenaggio manuale, una serie di esercizi di ginnastica ed elastocompressione normalmente applicata con

bendaggi funzionali multistrato. La seconda fase, che va iniziata non appena completata la fase 1, con l'obiettivo di mantenerne ed ottimizzarne i risultati, comprende la cura della pelle, l'elastocompressione per mezzo di tutore (calza o bracciale) a basso grado di elasticità, la ginnastica per il recupero funzionale del o degli arti e ripetute sedute di linfo-drenaggio manuale a seconda dei singoli casi. Condizioni essenziali per la riuscita del protocollo fisico combinato sono la disponibilità di personale medico (linfo-ologi clinici), infermieristico e di fisioterapisti adeguatamente formati su tale metodica terapeutica. L'elastocompressione, se non applicata adeguatamente, può essere inutile ed anche dannosa. Per la cura a lungo termine, è indispensabile che vengano prescritti tutori per l'elastocompressione (se necessario, anche realizzati su misura) per il mantenimento dei risultati ottenuti dopo CPT.

2 – Linfo-drenaggio meccanico a pressione uniforme e/o peristaltico-sequenziale. Consiste in un programma di 3 fasi: trattamento delle stazioni linfo-nodali prossimali dell'arto, per la preparazione delle stesse e per evitarne l'ingorgo; terapia compressiva a pressioni adeguate a seconda dello stadio clinico della malattia; applicazione di un tutore elastico (calza, bracciale o bendaggio multistrato).

3 – Linfo-drenaggio manuale. Viene eseguito per lo più seguendo le metodiche classiche delle scuole tedesca e belga. A seconda dei casi le diverse tecniche di linfo-drenaggio manuale possono essere combinate. Non deve essere praticato in modo eccessivamente vigoroso per evitare possibili danni alle strutture linfo-tico-linfo-nodali.

## **Terapia farmacologica**

1 – *Benzopironi* (b.): comprendono la Cumarina e derivati (alfa-b.) e i Bioflavonoidi e derivati (gamma-b. - Diosmina, Rutina, Esperidina, Quercitina, ecc.).

L'attività degli alfa-b. consiste in:

- Incremento del tono capillare
- Diminuzione della permeabilità capillare alle proteine
- Aumento numerico dei macrofagi
- Attivazione della loro attività proteolitica
- Stimolazione dell'attività propulsiva del linfangione
- Inibizione della sintesi delle prostaglandine e dei leucotrieni

Pertanto, gli effetti sono:

- Riassorbimento del fluido interstiziale
- Graduale regressione della fibrosi favorita dalla proteolisi macrofagica
- Riduzione dello stimolo infiammatorio cronico con conseguente minori incidenza degli episodi acuti e minore tendenza alla fibrotizzazione dell'edema.

Le Cumarine naturali, da somministrare a dosaggi di 8 mg/die per 60 giorni, hanno dimostrato un'efficacia terapeutica nel miglioramento della sintomatologia soggettiva, del recupero funzionale dell'arto linfedematoso, riduzione della consistenza dell'edema, potenziamento della riduzione del

volume in eccesso ottenuta dopo trattamento fisico e/o microchirurgico, senza determinare alcun effetto tossico sul fegato.

Le azioni dei gamma-b. comprendono:

- Riduzione di permeabilità dell'endotelio alle macromolecole proteiche
- Riduzione della filtrazione capillare
- Aumento del tono venulare

Per cui, gli effetti sono:

- Azione stabilizzante sul connettivo interstiziale e sulla parete capillare.
- Inibizione della produzione delle prostaglandine e dei leucotrieni.

2 – *Antibiotici*: Vengono utilizzati in fase acuta (terapia per lo streptococco B-emolitico), per il trattamento delle dermato-linfango-adeniti (DLA), e a scopo preventivo per la profilassi degli episodi di linfangite acuta (penicillina ad azione protratta).

3 – *Antimicotici*: per il trattamento delle infezioni fungine delle estremità (fluconazolo, ecc.).

4 – *Dietilcarbamazina*: per l'eliminazione della microfilaria dal circolo sanguigno nei pazienti affetti da linfedema su base parassitaria.

5 – *Diuretici*: solitamente a basso dosaggio e per brevi periodi di trattamento, in particolare nei quadri di linfedema associato a flebedema o

altre patologie quali cardiopatie, nefropatie, ascite, patologie dei vasi chiliferi, ecc.

6 – *Dieta*: in pazienti obesi, la riduzione dell'apporto calorico, in associazione ad un idoneo programma di attività fisica, ha una sua specifica efficacia nella riduzione del volume dell'arto linfedematoso. Non è stata dimostrata la validità di un apporto limitato di liquidi. Nelle sindromi con reflusso chiloso, una dieta a basso contenuto di lipidi e con l'assunzione esclusivamente di trigliceridi a catena media (medium chain triglycerides – MCT), che vengono assorbiti attraverso il circolo portale, non andando a sovraccaricare il sistema dei vasi chiliferi, è risultata estremamente efficace, anche in età pediatrica.

Esiste, pertanto, una vasta gamma di principi terapeutici farmacologici. La scelta è basata sugli aspetti etiopatogenetici e fisiopatologici di ciascun tipo di linfedema.

## **B. Terapia chirurgica**

Le tecniche chirurgiche<sup>21</sup> impiegate in passato per la cura dei linfedemi miravano alla riduzione volumetrica degli arti mediante interventi di tipo demolitivo-resettivo (cutolipofassectomia, linfoangectomia totale superficiale). Si trattava, pertanto, di soluzioni di natura sintomatica che, non rimuovendo la causa dell'ostruzione al flusso linfatico, fornivano una temporanea riduzione dell'edema, con successiva recidiva del linfedema che

si distribuiva in maniera disomogenea nell'arto colpito per la presenza delle ampie cicatrici retraenti deturpanti. L'avvento della Microchirurgia ha consentito di studiare e realizzare soluzioni terapeutiche funzionali e causali del linfedema con lo scopo di drenare il flusso linfatico o di ricostruire le vie linfatiche ove ostruite o mancanti mediante tecniche fini, riparatrici, intervenendo direttamente sulle strutture linfatiche stesse (Tab.IV).

#### **Tabella IV – Indicazioni agli interventi di Microchirurgia Linfatica**

**•Indicazioni ideali:**

- Stadi iniziali (IB, IIA-B) – considerando la stadiazione in 3 stadi sopra riportata (ISL Consensus Document, 2009)
- Linfoscintigrafia che dimostra una ridotta captazione linfonodale prossimale e il minimo o assente passaggio di tracciante oltre tale stazione linfoghiandolare
- Ottima *compliance* del paziente
- Centro di Linfologia di riferimento al quale il paziente può rivolgersi per ogni necessità, oltre al centro di Chirurgia dei Linfatici dove è stato operato.

**•Indicazioni relative:**

- Stadi avanzati (IIIA-B)
- Linfoscintigrafia che dimostra un'assente risalita del tracciante (scintigrafia “muta”)
- Scarsa *compliance* del paziente

**•Controindicazioni:**

- Aplasia linfatico-linfonodale (estremamente rara)
- Malattia metastatica diffusa

Le tecniche microchirurgiche hanno fornito risultati positivi e duraturi nel tempo sia per il trattamento di linfedemi primari, compresi quelli in età

pediatrica, che secondari ad interventi di tipo oncologico, che comportano l'exeresi linfonodale in sedi "critiche" quali l'ascella e l'inguine.

## Microchirurgia Linfatica: tecniche derivate e ricostruttive

Le tecniche microchirurgiche adottate per la terapia chirurgica "conservativa e funzionale" del linfedema<sup>22-23</sup> vengono distinte in *derivative* e *ricostruttive*.

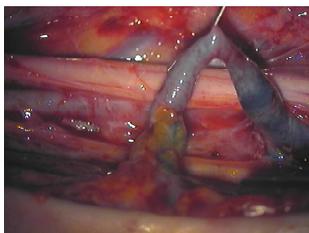
Le *metodiche derivate* mirano al ripristino del flusso linfatico nella sede dell'ostruzione mediante la realizzazione di un drenaggio linfo-venoso, con l'impiego dei linfonodi o direttamente dei linfatici, anastomizzati alla vena satellite principale:

1. Anastomosi Linfonodo-Venosa (LNVA)
2. Anastomosi Linfatico-Capsulo-Venosa (LCVA)
3. Anastomosi Linfatico-Venose Terminale-Terminali (EE-MLVA, EE-LVA)
4. Anastomosi Linfatico-Venose Terminale-Laterali (ES-MLVA, EE-LVA)

L'anastomosi di un linfonodo, sezionato in senso trasversale o longitudinale, con una vena principale del circolo venoso superficiale o profondo dell'arto linfedematoso tende ad occludersi a breve distanza di tempo dall'intervento a causa della trombosi venosa nella sede dell'anastomosi o di una riendotelizzazione della superficie anastomotica del linfonodo. L'anastomosi linfatico-capsulo-venosa viene preferibilmente utilizzata nel trattamento del linfedema in età pediatrica, allo scopo di evitare un

eccessivo traumatismo sulle piccole vene scelte per l'anastomosi. La metodica consiste nell'anastomosi del segmento di capsula linfonodale, con i collettori linfatici afferenti, alla vena satellite. Le anastomosi linfatico-venose termino-terminali vengono realizzate con tecnica telescopica mediante un singolo punto ad U ed impiegate nei casi in cui esista una distanza tra i collettori linfatici e la vena da anastomizzare tale da impedire di confezionare un'anastomosi senza tensione. In questi casi viene, pertanto, utilizzata una collaterale contenente della vena principale per l'anastomosi linfatico-venosa termino-terminale (Figg.1).

Fig.1: Anastomosi linfatico-venosa multipla termino-terminale con tecnica telescopica, per inosculatione dei collettori linfatici all'interno del segmento venoso.



L'anastomosi linfatico-venosa termino-laterale viene, più agevolmente, realizzata mediante

l'impiego dell'agocannula scanalata di Degni. Il lembo inferiore della parete del segmento linfatico introdotto nella vena in senso termino-laterale consente di impedire il reflusso di sangue all'interno del collettore linfatico grazie ad un'azione di valvola. Questa tecnica è stata successivamente

modificata (Campisi, 1989) e realizzata utilizzando, come accesso venoso per i collettori linfatici, l'orifizio di sbocco di una collaterale della vena principale. Tale accorgimento tecnico previene il rischio di stenosi in corrispondenza dell'anastomosi per la particolare disposizione delle fibrocellule muscolari lisce della parete venosa nel punto di entrata dei collettori linfatici.

*Le tecniche microchirurgiche ricostruttive* consentono di ripristinare una continuità di flusso del circolo linfatico, superando la sede del blocco con l'impianto di segmenti autologhi linfatici o venosi tra i collettori a valle e a monte dell'ostacolo:

1. Anastomosi Linfatico-Linfatica (LLA)
2. Autotrapianto Segmentale di Linfatico (SLAT)
3. Linfatico-Veno-Linfatico-Plastica o Anastomosi Linfatico-Veno-Linfatiche (LVLA).
4. Lembi liberi linfatico-linfonodali (FLF)

L'anastomosi linfatico-linfatica viene impiegata raramente perché spesso il "gap" tra i collettori afferenti e quelli efferenti è tale da impedire di eseguire un'anastomosi diretta e, quindi, richiedere l'interposizione di un segmento di linfatico o di vena. L'autotrapianto di collettore linfatico è una tecnica indagativa, che consente di ricostruire solamente 1 o 2 vie linfatiche nell'arto colpito e può essere impiegata esclusivamente per il trattamento di linfedemi monolaterali, in quanto il segmento linfatico viene prelevato dal lato sano, mediante un'incisione chirurgica, peraltro, relativamente ampia e

con il rischio di comparsa di un linfedema iatrogeno. L'intervento di interposizione di innesti venosi autologhi tra i collettori linfatici a monte e valle dell'ostacolo al flusso linfatico rappresenta una metodica, alternativa alle tecniche derivate, di facile esecuzione (Campisi, 1982).

Gli innesti venosi vengono agevolmente prelevati dalla stessa sede dell'intervento, dalla superficie volare del braccio o dalla gamba (rami collaterali delle safene) per una lunghezza variabile da 7 a 25 cm ed un calibro di 1,5-5 mm. Questa metodica è utilizzata soprattutto per l'arto inferiore e la sede dell'intervento è tra le regioni sopra e sottoinguinale, utilizzando un'anastomosi telescopica, per inosculatione, con un punto ad U in materiale non riassorbibile, nylon, monofilamento, 8/0 o 9/0. L'intervento di linfatico-veno-linfatico-plastica (LVLA) ha una durata media di 2 ore e mezza e viene impiegata quando ci si trova in presenza di una patologia venosa (ad es. ipertensione venosa, insufficienza valvolare) non correggibile chirurgicamente.

Nei casi di grave ipoplasia linfatico-linfonodale, i lembi liberi linfatico-linfonodali possono rappresentare una soluzione vantaggiosa, che prevede l'autotrapianto libero microvascolare di tessuto linfatico-linfonodale in sede ascellare o inguinale dell'arto colpito.

L'impiego delle tecniche microchirurgiche per il trattamento della linfostasi consente di raggiungere risultati positivi, con riduzione in consistenza e volume dell'edema dell'arto colpito variabile dal 50% al 75%, sino al 100% rispetto alle condizioni precedenti il trattamento a seconda dello stadio della malattia: più precoce è il trattamento, maggiore è la percentuale di

regressione dell'edema. Nel “follow-up” di pazienti trattati con Microchirurgia Linfatica per linfedema degli arti, a distanza di oltre 15 anni dall'intervento, tali risultati si sono dimostrati stabili e duraturi. I criteri di valutazione dei risultati sono rappresentati dalla volumetria ad acqua e dalla scintigrafia linfatica eseguiti prima del trattamento e a distanza variabile dall'intervento.

### *Valutazione dei risultati a medio e lungo termine*

I criteri di valutazione dei risultati sono rappresentati dalla volumetria e dalla scintigrafia linfatica. Per quanto concerne le misurazioni volumetriche dell'arto interessato, viene utilizzato un volumetro ad acqua, costituito da un cilindro di superficie nota, riempito d'acqua, comunicante con una colonna, di materiale trasparente, graduata, e all'interno del quale viene introdotto l'arto. Si misurano le variazioni volumetriche dell'arto in base al volume di acqua spostato. Nei casi di patologia monolaterale i dati vengono rapportati alla volumetria dell'arto controlaterale sano. Si può, in alternativa, utilizzare la formula del tronco di cono e misurare la volumetria mediante il calcolo delle circonferenze dell'arto.

La scintigrafia linfatica, condotta a distanza di tempo variabile dall'intervento consente di dimostrare la pervietà delle anastomosi microchirurgiche derivative o ricostruttive mediante 1) la dimostrazione di una riduzione del "dermal backflow", 2) la "scomparsa" del tracciante in corrispondenza delle microanastomosi per il passaggio nel circolo ematico,

3) la precoce "captazione" epatica del tracciante indicativa di un più rapido passaggio del tracciante nel circolo sistemico, 4) il ripristino di vie linfatiche preferenziali di risalita del tracciante, 5) visualizzazione del segmento venoso interposto.

Le tecniche microchirurgiche sono molto vantaggiose soprattutto negli stadi più precoci della malattia, per i quali la Microchirurgia è capace di fornire, grazie al ripristino di vie di drenaggio linfatico preferenziali dell'arto colpito, risultati che possono raggiungere anche la guarigione. Anche negli stadi più avanzati, tuttavia, le tecniche microchirurgiche consentono di raggiungere una rapida e significativa riduzione dell'edema (in rapporto alla componente liquida dello stesso), che viene mantenuta nel tempo e migliorata mediante procedure medico-fisiche, atte ad ottimizzare le vie di scarico realizzate chirurgicamente (Tab.V).

#### **Tabella V – Razionale del protocollo terapeutico integrato**

<p>–<i>By-pass della sede dell'ostruzione</i> mediante drenaggio linfatico-venoso a monte dell'ostacolo o mediante utilizzo di un "ponte" venoso tra i linfatici a valle e a monte del blocco</p> <p>–Il trattamento iniziale comprende sempre la <i>fisioterapia combinata</i>, possibilmente condotta presso centri specializzati da parte di personale competente nel settore linfologico</p> <p>–<i>Timing chirurgico</i>: applicazione delle tecniche microchirurgiche quando le terapie conservative, dopo aver ottenuto una più o meno significativa riduzione dell'edema, non consentono più di ottenere ulteriori miglioramenti del quadro clinico e neppure il controllo degli attacchi di linfangite</p>
---

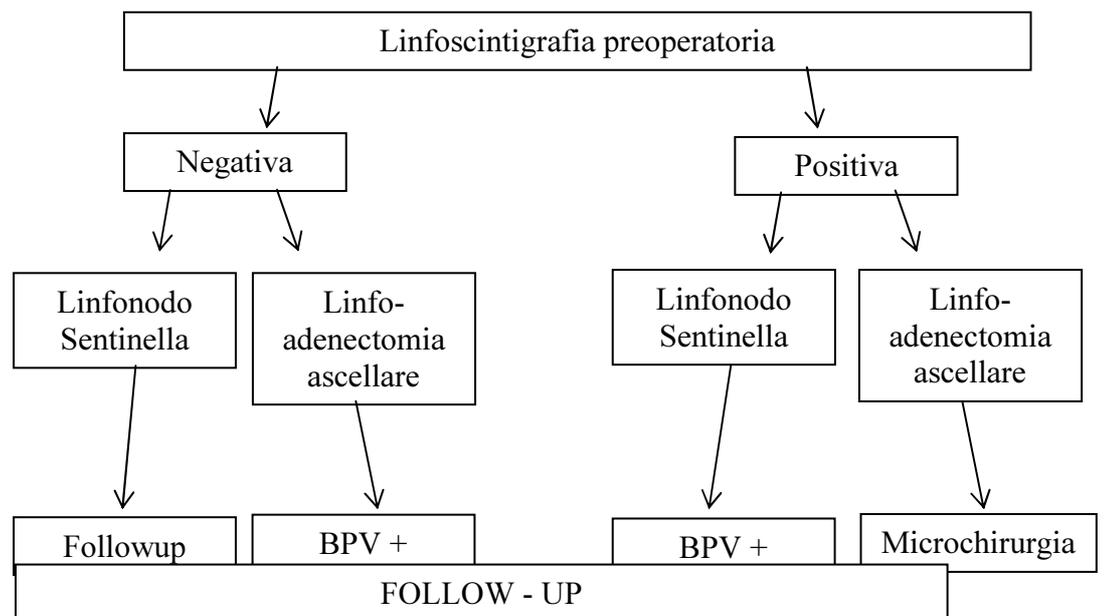
-La *microchirurgia* consente, a questo punto, di far migliorare ulteriormente il risultato ottenuto con le metodiche conservative, le quali, applicate dopo l'intervento, stabilizzano il risultato ottenuto dalla chirurgia, migliorandolo ancora nel tempo.

La Microchirurgia consente di trattare non solo i linfedemi secondari, ma anche quelli primari, che riconoscono quasi costantemente una causa ostruttiva congenita, rappresentata da fibrosclerosi linfonodale prossimale (ascellare o inguinale), con collettori linfatici, afferenti a tali stazioni linfoghiandolari, che si presentano ben funzionanti e spesso dilatati ed ipertrofici per il tentativo di superamento dell'ostacolo. Le tecniche microchirurgiche permettono di derivare il flusso linfatico ostruito su base congenita o acquisita nel circolo venoso, quando quest'ultimo è integro, oppure di ricostruire, in corrispondenza della sede del blocco, delle vie di collegamento tra i collettori linfatici a valle e a monte dell'ostacolo, tramite l'interposizione di segmenti linfatici o, meglio, venosi autologhi (linfatico-veno-linfatico plastica). Infine, le tecniche microchirurgiche giocano un ruolo di rilievo nella prevenzione del linfedema secondario, oltre che nel prevenire il peggioramento della patologia e delle sue complicanze (linfagiti, linforrea, verrucosi linfostatica ed impianto di un linfangiosarcoma negli stadi più avanzati).

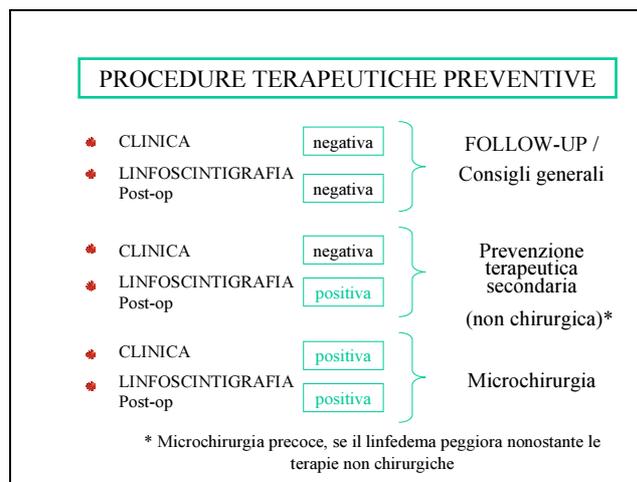
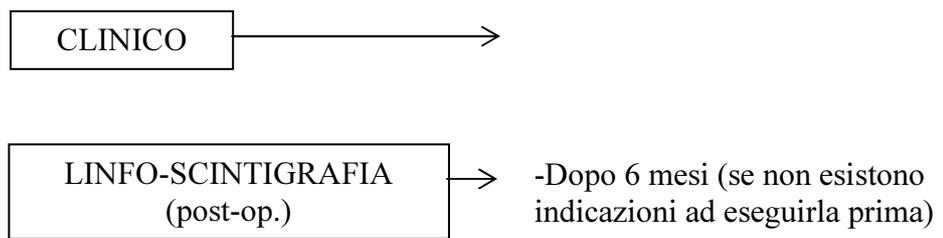
Le terapie complementari e alternative, per quanto concerne il linfedema, sono da identificare con le attuali possibilità di prevenzione della malattia, in particolare per quanto concerne il linfedema dell'arto superiore

secondario a chirurgia e/o radioterapia per cancro della mammella. La prevenzione si basa sulla possibilità offertaci oggi, soprattutto, dalla linfoscintigrafia, di studiare, preliminarmente all'intervento alla mammella ed al cavo ascellare, oppure subito dopo, l'assetto anatomico-funzionale del circolo linfatico dell'arto superiore omolaterale. Sarebbe così possibile individuare, nella popolazione femminile affetta da cancro della mammella, e candidata al trattamento chirurgico e/o radioterapico, categorie di pazienti a rischio (basso, medio ed elevato) per la comparsa del linfedema secondario. A queste pazienti potrebbero opportunamente, così, essere applicati in prima istanza, e non tardivamente, i provvedimenti terapeutici da caso a caso ritenuti più idonei, a seconda dell'entità del danno individuato a carico del circolo linfatico (Tab.VI).

**Tabella VI – Prevenzione del linfedema (Protocollo della Scuola genovese, 1989)**



-Dopo 1, 3, 6 mesi  
 -Una volta/anno, per 5 aa



Nuove frontiere in chirurgia plastica, ricostruttiva ed estetica: la *Fibro-Lipo-Linfo-Aspirazione con Procedura “Lymph Vessel Sparing” (FLLA LVSP) mediante Microlinfografia Fluoresceinica al Verde Indocianina (PDE Test)* e la prevenzione primaria delle lesioni linfatiche in chirurgia (*Ly.M.P.H.A. – Lymphatic Microsurgical Preventive Healing Approach*)

La Microchirurgia Linfatica è parte integrante del trattamento sinergico (C.Ly.F.T. – Complete Lymphedema Functional Therapy) dei linfedemi degli arti.

Questo protocollo è costituito da tre fasi: la prima, caratterizzata dal trattamento fisico non chirurgico, una preparazione idonea alla microchirurgia; la seconda, inerente l'intervento microchirurgico (MLVA/MLVLA); la terza, riguardante la terapia post-operatoria e l'adeguato *follow-up* (fino ad oltre 15 anni dalla microchirurgia linfatica) rivolto alla determinazione di un risultato ottimale a lungo termine.

In questo contesto si inserisce l'algoritmo<sup>24</sup> del trattamento dei linfedemi degli arti e della prevenzione delle lesioni linfatiche in chirurgia (Fig.10).

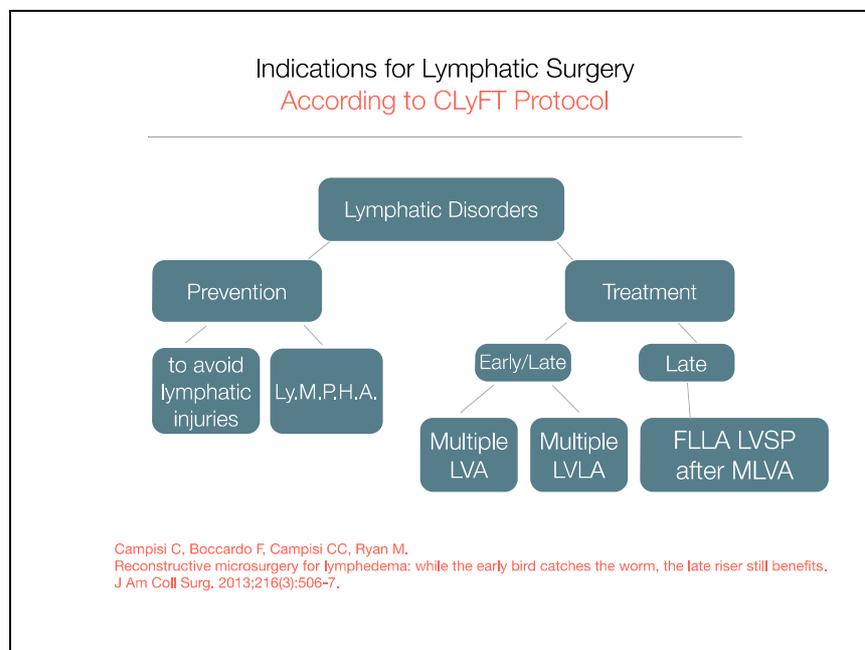


Fig. 10: Algoritmo per la prevenzione ed il trattamento delle lesioni linfatiche.

In questo schematico algoritmo viene riassunta in modo efficace la potenzialità espressa dalla chirurgia linfatica. Vengono altresì indicate due nuove procedure, una determinante per la prevenzione primaria delle complicanze linfatiche in chirurgia (*Ly.M.P.H.A.*), l'altra pensata e sviluppata a completamento del protocollo *C.Ly.F.T.* per ottimizzare il risultato a lungo termine dei pazienti affetti da linfedemi in stadio medio-avanzato (IIB; IIIA-B) in cui, una volta ripristinato il drenaggio linfatico mediante microchirurgia, permane una componente fibro-adiposa in eccesso, rappresentante un ostacolo funzionale al deflusso linfatico oltre che un evidente inestetismo asimmetrico dell'arto o degli arti affetti (*FLLA LVSP*).

*Ly.M.P.H.A.*

Questo protocollo di prevenzione primaria delle lesioni linfatiche<sup>25</sup> in chirurgia generale, oncologica e specialistica origina dall'idea di evitare l'insorgenza del linfedema secondario al trattamento del carcinoma mammario. Da quando pensato e ideato (2008), si è sviluppato uno studio prospettico per valutare il vantaggio della prevenzione micorchirurgica al tempo stesso della dissezione linfonodale ascellare per tumore mammario. Questo studio, la cui casistica è in continua crescita, ha dimostrato la fondamentale importanza della prevenzione delle lesioni linfatiche in pazienti oncologici a rischio per complicanze linfatiche. Il rischio individuale viene stratificato mediante un'opportuna valutazione pre-

operatoria caratterizzata, in particolare dalla valutazione dell'indice di massa corporea (BMI > 30, paziente a rischio) e dall'indice di trasporto linfatico (TI) valutato mediante linfoscintigrafia segmentaria degli arti (TI > 10 patologico). Il paziente a rischio viene così trattato con microchirurgia preventiva linfatico-venosa multipla (MLVA) al tempo stesso dell'intervento oncologico comprendente strutture linfatico-linfonodali.

Come per la prevenzione delle lesioni linfatiche nel contesto del carcinoma mammario, così si sono sviluppati protocolli preventivi nei pazienti affetti da melanoma maligno e carcinoma vulvare, in cui l'incidenza di complicanze linfatiche post-linfadenectomia risulta assai elevata, ancor più quando associata a terapia adiuvante (radioterapia e chemioterapia). La prevenzione primaria di tali lesioni rappresenta così un valore cardine della microchirurgia linfatica nel contesto della chirurgia generale e specialistica (chirurgia oncologica, chirurgia plastica, ricostruttiva ed estetica, chirurgia vascolare, ginecologia, urologia, chirurgia toracica, otorinolaringoiatria, ecc.).

***FLLA LVSP (Fibro-Lipo-Linfo-Aspirazione con Procedura "Lymph Vessel Sparing") mediante Microlinfografia con Verde Indocianina (PDE Test)***

Questa procedura rappresenta il completamento ed il perfezionamento nel trattamento dei linfedemi degli arti in stadi avanzati (IIB; IIIA-B). La metodica è stata ideata e perfezionata allo scopo di garantire un risultato

ottimale senza comportare i danni crati dalla liposuzione “standard”. Insieme al mappaggio eco-color-doppler delle strutture venose superficiali, viene, infatti, eseguito un simultaneo mappaggio delle vie linfatiche dell’arto già trattato con microchirurgia linfatica (*CLy.F.T. Protocol*). Questo è permesso dall’esecuzione della microlinfografia fluoresceinica con verde indocianina (*PDE Test*) che, insieme all’iniezione di colorante vitale, permette l’evidenziazione di strutture linfatiche evitando, in questo modo, un danno durante la procedura di fibro-lipo-linfo-aspirazione.

Viene così eseguita un asportazione del tessuto fibro-adiposo in eccesso mediante dei microfori cutanei, con risultato funzionale ed estetico eccellente, a lungo termine (Figg.14, 15, 16). L’obiettivo è, infatti, quello di portare il paziente alla cessazione dell’utilizzo del tutore elasto-compressivo, cosa tutt’altro che possibile con la liposuzione “standard”, la quale comporta un danno linfatico potenzialmente irreversibile.

### **CAP. 3: PREVENZIONE E TRATTAMENTO** **DELLE LESIONI LINFATICHE IN** **CHIRURGIA SENOLOGICA**

## **Prevenzione primaria e secondaria del linfedema degli arti**

La prevenzione del linfedema comprende aspetti di prevenzione primaria e secondaria.

Per **prevenzione primaria** viene intesa la raccolta accurata di dati anamnestici che mirino alla ricerca dei seguenti fattori di rischio e protezione per la comparsa del linfedema.

*Fattori di rischio:*

- Biologici: sesso, costituzione (in particolare obesità e status ormonale), familiarità.
- Igienico-ambientali e climatici.
- Attività lavorativa.
- Eventi maggiormente significativi nell'anamnesi patologica remota.

*Fattori di protezione:*

- Stile ed abitudini di vita (regime alimentare, misure igieniche, attività sportiva).
- Cultura in ambito socio-sanitario e di Medicina Preventiva in relazione alla patologia della circolazione linfatica (analogamente a quanto oggi viene già praticato nell'ambito delle malattie cardiovascolari, arteriose e venose).
- Studi epidemiologici su scala regionale, nazionale, europea e mondiale.

Per la maggior parte dei fattori di rischio e di protezione, tuttavia, non si conosce ancora precisamente il meccanismo di azione.

La **prevenzione secondaria** include l'esame clinico del malato e l'esecuzione della linfo-scintigrafia, che può evidenziare una condizione di stasi linfatica dell'arto interessato ancor prima della manifestazione clinica della stessa.

Come abbiamo visto, le principali cause di linfedema secondario sono rappresentate da interventi chirurgici, irradiazioni, infezioni, infestazioni (filariasi), traumatismi, coinvolgimento linfonodale metastatico, ecc. Gli interventi chirurgici a maggior rischio comprendono la mastectomia radicale, l'operazione di Wertheim-Meigs, interventi urologici di natura oncologica, interventi di chirurgia oncologica addominale, linfadenectomia in sede ascellare o inguinale ed altri interventi, quali l'asportazione di lipomi in sedi critiche (inguine, ascella), safenectomia, ernioplastica inguino-crurale.

Il presente progetto è indirizzato alla prevenzione chirurgica del linfedema post-mastectomia.

## **Aspetti di diagnosi e trattamento del linfedema secondario dell'arto superiore.**

Nonostante l'evoluzione tecnica nella terapia chirurgica del cancro della mammella, il problema del linfedema secondario dell'arto superiore omolaterale alla patologia mammaria è, tuttora, molto importante, sia per l'alta incidenza di tale complicanza, che per le possibilità di prevenzione.

Dall'analisi della Letteratura internazionale sugli aspetti epidemiologici risulta che l'incidenza del linfedema secondario varia fra 5 e 25% delle donne sottoposte a mastectomia o quadrantectomia e linfoadenectomia ascellare, sino al 40%, con l'associazione della radioterapia. Un certo grado di linfostasi può, tuttavia, essere riscontrato in quasi tutte le pazienti dopo linfoadenectomia ascellare e può essere dimostrato dalla linfoscintigrafia, ancor prima della comparsa clinica del linfedema.

Il tempo che intercorre fra intervento e la comparsa dell'edema rimane, comunque, imprevedibile, potendo variare da una evidenza clinica immediata o precoce, ad una tardiva, dopo mesi o anni, spesso scatenata da linfoangiti acute erisipeloidi.

I progressi verificatisi nella *tecnica linfoscintigrafica* hanno consentito di studiare le pazienti anche in assenza di edema clinicamente manifesto, fornendo dati significativi sulle correlazioni tra la tipologia di eventuali anomalie anatomiche linfatiche dell'arto esaminato con la comparsa ed il successivo grado di evoluzione del linfedema.

L'incidenza del linfedema secondario dell'arto superiore riportata dai vari gruppi di studio risulta molto variabile (dal 7 al 77% dei casi dopo dissezione linfonodale completa; dallo 0% al 13% dopo linfonodo sentinella). Tale variabilità dipende da diversi fattori tra i quali principalmente la diagnosi di linfedema, che spesso viene posta solo quando si raggiungono stadi già avanzati, il protocollo di trattamento del carcinoma mammario (impiego o meno della tecnica del linfonodo sentinella, della radioterapia, ecc.) e, infine, la sensibilizzazione della donna mastectomizzata a tale tipo di patologia (misure di prevenzione nei confronti di episodi linfangitici). Non bisogna, comunque, dimenticare la predisposizione individuale basata su fattori anatomici costituzionali. A proposito, è stato recentemente effettuato uno studio sperimentale (2011) da parte del Dipartimento di Anatomia Umana dell'Università di Buenos Aires (Prof. Miguel Amore)<sup>26</sup>. Questo studio su cadaveri adulti e fetali ha dimostrato l'esistenza di vie di drenaggio linfatico collaterali a quella ascellare dominante, giustificando così il fattore predisponente anatomico all'insorgenza o meno di linfedema secondario alla linfoadenectomia ascellare per tumore (Figg.1, 2, 3).

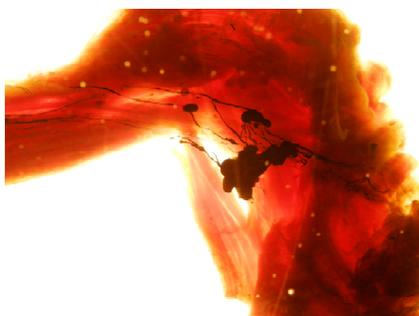


Fig.1: Via dominante ascellare (tecnica di Splatchholz di diafanizzazione)



Fig.2: Via collaterale anteriore cefalica di **Mascagni** (Tecnica modificata di Gerota)

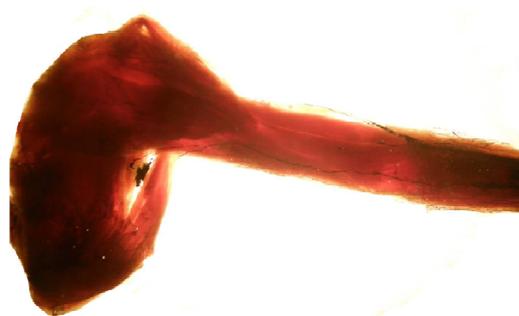


Fig.3: Via collaterale posteriore tricipitale di **Caplan** (tecnica di Splatzholz di diafanizzazione)

Tenendo conto di tali considerazioni, sono stati condotti dal Prof. Campisi una serie di studi clinici<sup>27-28-29</sup> su pazienti sottoposte a terapia per cancro mammario e potenzialmente a rischio di linfedema, al fine di analizzare metodiche diagnostico/terapeutiche di tipo preventivo, potenzialmente in grado di ridurre l'incidenza. I risultati hanno confermato l'effettiva riduzione del tasso d'incidenza del linfedema nelle pazienti sottoposte al protocollo preventivo rispetto a quelle non sottoposte.

Nella Letteratura internazionale viene sottolineata l'importanza della linfoscintigrafia per l'individuazione di una iniziale stasi linfatica all'arto interessato, ancor prima che possa comparire un linfedema clinicamente manifesto. Nel gruppo di pazienti che hanno eseguito la linfoscintigrafia si è potuto selezionare i casi a maggior rischio di comparsa del linfedema le quali, pertanto, sono state sottoposte a trattamento medico e fisico-riabilitativo atto a contenere quanto più possibile la tendenza alla stasi linfatica ed a stimolare vie linfatiche suppletive di drenaggio.

Tali misure terapeutiche risultano di facile impiego ma richiedono, per essere condotte nella maniera più appropriata, una specifica conoscenza ed esperienza in ambito linfangiologico. Le pazienti che non rispondono adeguatamente al trattamento medico-fisico e che, nonostante la terapia, presentano un edema ingravescente complicato da episodi di linfangite, vengono selezionate per l'intervento microchirurgico derivativo linfatico-venoso.

Le metodiche di Microchirurgia Linfatica richiedono un training particolare ed un'ampia esperienza clinica, al fine di realizzare una chirurgia tecnicamente ottimale sia per la buona tenuta delle anastomosi che per la loro pervietà anche a lunga distanza di tempo dall'intervento.

Pertanto, grazie alla diagnosi mediante linfoscintigrafia, alle metodiche terapeutiche medico-fisiche e microchirurgiche realizzate precocemente, è oggi possibile trattare il linfedema già nei primi stadi, ottenendone una regressione quasi totale. Si può inoltre prevenirne la comparsa, qualora si

ravvisino all'esame linfoscintigrafico alterazioni pre-cliniche del drenaggio linfatico dell'arto omolaterale; infatti, all'atto della linfadenectomia ascellare, vengono realizzate anastomosi microchirurgiche contestualmente alla dissezione linfonodale ascellare (prevenzione chirurgica primaria).

**PROGETTO ATTUALE: applicazione delle tecniche di prevenzione e trattamento del linfedema post-dissezione linfoghiandolare ascellare; esperienza del Dottorando c/o la ULSS 12 Veneziana.**

Come abbiamo visto, il linfedema dell'arto superiore omolaterale ad una resezione mammaria per cancro è causato dall'asportazione di linfonodi drenanti il braccio "en-bloc" con quelli drenanti la mammella; l'incidenza media di tale complicanza è elevata (25%).

Con la tecnica del linfonodo sentinella l'incidenza media è stata ridotta al 6% ma, in caso di positività del linfonodo, rimane comunque necessario procedere alla linfadenectomia tradizionale.

Con l'intento di meglio identificare e preservare, sempre a livello ascellare, le stazioni linfonodali derivanti dalla rete linfatica dell'arto superiore è stata standardizzata una tecnica denominata "ARM"<sup>30</sup> (Axillary Reverse Mapping), che evidenzia i vasi linfatici mediante un colorante vitale linfotropo (Blue Patent Violet) iniettato nel sottocutaneo del braccio.

Però, anche utilizzando questo artificio il problema non è risolto del tutto perché i linfonodi colorati di blu, che vengono così risparmiati, possono essere sede di metastasi che invalidano la radicalità chirurgica.

Al contrario, i vasi linfatici afferenti ai linfonodi blu non sono mai sede di malattia perché derivano dal braccio, cioè drenano un territorio sano.

Dunque, partendo da quest'ultima considerazione, il Prof. Campisi ha introdotto una nuova metodica chirurgica che consiste nel ricostruire immediatamente, durante la linfoadenectomia ascellare, i vasi linfatici afferenti ai linfonodi blu eseguendo una serie di microanastomosi linfatico-venose (MLVA) con una collaterale della vena ascellare.

La metodica è stata denominata: "LYMPHA" (Lymphatic Microsurgical Preventing Healing Approach).

Su un totale di 74 pazienti sottoposti, fra il 2008 e il 2012, a linfoadenectomia ascellare con tecnica "LYMPHA" solo 3 hanno sviluppato un linfedema dell'arto superiore omolaterale.

Si tratta di una percentuale molto bassa (4%), sovrapponibile a quella del solo linfonodo sentinella senza linfoadenectomia. Inoltre i casi di linfedema si sono verificati durante il periodo di "learning curve".

Visto quest'ottimo risultato, il Dottorando si è proposto di importare tale metodica nel territorio della propria ULSS (il lavoro è stato eseguito in collaborazione fra le U.O.C. di Chirurgia Vascolare e "Breast Unit", Ospedale "dell'Angelo" - Mestre, ULSS 12 Veneziana).

A partire da gennaio 2014 ha concordato con il Prof. Campisi un programma di apprendistato che gli ha consentito di eseguire, nel 2015, il primo intervento di “LYMPHA” a Mestre. Nell’anno seguente, 2016, sono stati eseguiti ulteriori 4 interventi.

La casistica attuale comprende 5 pazienti, tutte femmine, affette da Ca. mammario (2 a destra, 2 a sinistra, 1 bilaterale) con adenopatia neoplastica ascellare.

In tutti i casi la linfoscintigrafia pre-operatoria ha dimostrato una riduzione del flusso linfatico nel braccio omolaterale alla neoplasia (nella paz. con Ca. bilaterale il danno linfatico era a destra) di grado: importante in 3 casi (TI \* >15), discreto in 1 caso (TI 10-15), modesto in 1 caso (TI 5-10).

Per quanto riguarda le resezioni mammarie sono state eseguite: in 3 pazienti la quadrantectomia (2 a destra, 1 a sinistra) e in 2 pazienti la mastectomia (1 a destra e, nell’altra paziente, bilaterale).

In tutte è stata eseguita la MLVA: 3 a destra e 2 a sinistra (nel caso con Ca bilaterale è stata necessaria la MLVA solo a destra).

Inoltre: tutte le pazienti sono state sottoposte a radioterapia post-operatoria.

La linfoscintigrafia post-operatoria (i dati sono risultati attendibili solo dopo 6 mesi dall’intervento) ha dimostrato: recupero di un buon flusso linfatico (TI 0-3) dal lato affetto in tutti i casi meno uno.

L'insuccesso riguarda la paziente n. 4 (V.D.), nella quale è comparsa una linfangite con linfedema acuto a breve distanza dall'intervento, mentre era in corso la radioterapia.<sup>1</sup>

La paziente è stata trattata con antibioticoterapia ed avviata, alla risoluzione della flogosi acuta, a trattamento FKT.

Il linfedema è regredito, ma solo di poco, al controllo clinico di settembre 2016 (circa sei mesi dall'intervento).

Epicrisi del caso: l'anastomosi linfo-venosa venne eseguita in un'area dell'ascella che, poi, risultò all'interno del campo della radioterapia. Dunque si tratta di un errore tecnico, perché avrebbe dovuto essere spostata più lateralmente, e va ascritto all'inevitabile "learning curve".

Pur essendo i numeri ancora troppo limitati per trarre delle conclusioni statisticamente rilevanti, in questo momento la percentuale di successo è: 80%.

Qui di seguito viene riportata la descrizione del primo caso clinico, che risulta emblematico, ed una tabella nella quale vengono riassunti i parametri clinici relativi all'intera casistica.

---

<sup>1</sup> \* TI= Transport Index

## **Descrizione del primo caso clinico.**

S.M. (anni 62): neoplasia mammaria sinistra con interessamento linfonodale ascellare, chemio trattata nel pre-operatorio.

Patologie associate di rilievo: nessuna.

*-Ecodoppler venoso arti superiori pre-operatorio:* bilateralmente viene dimostrata la pervietà del circolo superficiale e profondo.

*-Linfoscintigrafia arti superiori pre-operatoria:* iniziale alterazione del circolo linfatico profondo di sinistra (FIG.1a-b).

Si segnala che, nella prima fase dell'esame e all'insaputa dell'Esaminatore, la paziente indossava una fascia elastica che restringeva il braccio destro riducendone il deflusso linfatico; le immagini tardive, dopo rimozione della fascia, hanno dimostrato un flusso normale a destra.

*-Intervento (gennaio 2015):* mastectomia sinistra con linfoadenectomia ascellare e ricostruzione delle vie linfatiche del braccio mediante MLVA; posizionamento di espansore tissutale in vista della successiva protesizzazione mammaria (FIG.2a-b-c).

*-Istologia definitiva:* ca. duttale ad alto grado (G3) con metastasi linfonodali, yp T1b N3B, stadio IIIC.

*-Radioterapia adiuvante:* a 3 mesi dall'intervento.

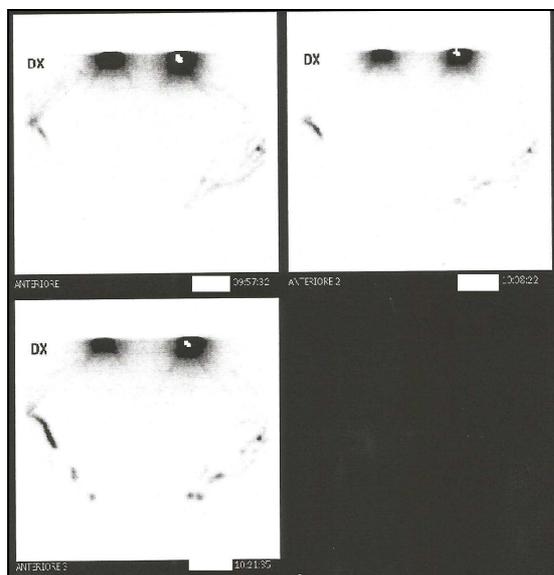
*-Linfoscintigrafia arti superiori post-operatoria:* a 6 mesi dall'intervento il circolo linfatico superficiale e profondo risulta bilateralmente normale (FIG.3ab).

*-Decorso:* nessuna evidenza di linfedema a 8 mesi dall'intervento.

# Immagini.

		
<b>OSPEDALE DELL'ANGELO DI MESTRE</b>		
U.O. di Chirurgia Generale d'Urgenza - Direttore dott. Maurizio Rizzo Segreteria: tel. 041 9657167 - fax 041 9657255		
<b>RICHIESTA PRESTAZIONI AMBULATORIALI</b>		
N. accettazione:		Data/ora accettazione:
Cognome: S	Nome: M	Sesso: F
Nato a: VENEZIA	Prov: VE	Giorno:
Cittadinanza: ITALIA	Cod. Fiscale:	Tessera Sanit.:
Indirizzo: VIA	Comune: VENEZIA	Provincia: VE
Domicilio: VIA	Comune: VENEZIA	Provincia: VE
ALLA STRUTTURA COMPLESSA DI U.O. ME SERV. MED. NUCLEARE		
Si richiedono le seguenti [Consulenze]prestazioni [Radiologia]		
Data e ora Invio Richiesta		
<b>SCINTIGRAFIA LINFATICA E LINFOGIANDOLARE</b>		
Note: CA MAMMELLA OPERANDA ESECUZIONE DI LINFOSCINTIGRAFIA ARTO SUP SX. IIN PREVISIONE DI BYPASS LINFATICO-VENOSO DATA DA DEFINIRE		
Situazione paziente: DEAMBULANTE		
Questo Diagnostico: C		
Numero di telefono/settore: 7171		
Medico richiedente: MINGHETTI DAVIDE		
<b>REFERTO</b>		
Referto redatto il _____ ore 18-40		
Radiofarmaco: 99m Tc-NANOCOLL		
Attività somministrata: 100 MBq (4 iniezioni da 25 MBq)		
Il presente referto è valido come certificazione di somministrazione di sostanze radioattive ai sensi dell'art. 12, D.Lgs. 187/2000		
Dopo iniezione del radiofarmaco rispettivamente nel II spazio interdigitale e in sede sottocutanea a livello del dorso della mano (in prossimità della II-III MCF) bilateralmente, sono state acquisite immagini dinamiche precoci (dopo pochi minuti) e statiche tardive degli arti superiori.		
Nei primi 15 minuti di acquisizione dopo iniezione nel II spazio interdigitale ( <u>studio del sistema linfatico profondo</u> ) si visualizzano deboli tracce di attività solo a livello verosimilmente di una via linfatica nella regione distale dell'avambraccio (sinistra).		
Dopo iniezione sottocutanea nella regione del dorso di entrambe le mani ( <u>studio del sistema linfatico superficiale</u> ) a sinistra si visualizzano precocemente le vie linfatiche dell'arto superiore, che appaiono più numerose rispetto alle controlaterali, nonché in pochi minuti almeno due linfonodi ascellari di sinistra.		
A destra la migrazione del radiofarmaco si interrompe a livello del terzo prossimale del braccio, sede di fascia elastica: subito dopo la rimozione della stessa si visualizzano le vie linfatiche prossimali e un linfonodo in regione ascellare omilaterale.		
Il Medico Refertante		

**FIG.1a: Linfoscintigrafia pre-operatoria (referto)**



**FIG.1b: Linfoscintigrafia pre-operatoria (imaging)**

Presidio Ospedaliero OSPEDALE DELL'ANGELO - MESTRE				
Blocco Operatorio BLOCCO OP. A - MESTRE			Sala Operatoria SALA 5	
Specialità Chirurgica CHIRURGIA D'URGENZA - MESTRE			Data Intervento	
Cognome S	Nome M	Sesso F	Data Nascita	Età 62 ANNI
Regime di Ricovero Ordinario		Tipologia di Intervento ELEZIONE		
Diagnosi Operatoria	174.9 - TUMORI MALIGNI DELLA MAMMELLA (DELLA DONNA),NON SPECIFICATA 196.3 - TUMORI MALIGNI SECONDARI E NON SPECIFICATI DEI LINFONODI DELL'ASCELLA E DELL'ARTO SUPERIORE			
Diagnosi Libera	neoplasia mammella chemiotratata preop.			
Procedure Chirurgiche	85.20 - ASPORTAZIONE O DEMOLIZIONE DI TESSUTO DELLA MAMMELLA, SAI 40.9 - ALTRI INTERVENTI SULLE STRUTTURE LINFATICHE 20.71 - ANASTOMOSI ENDOLINFATICA 88.34 - LINFOGRAFIA ARTO SUPERIORE 40.51 - ASPORTAZIONE RADICALE DEI LINFONODI ASCELLARI (mastectomia nipple sparing + Infoadenectomia ascellare e by pass linfo vascolare + espansore )			
Intervento Programmato 85.20 - MASTECTOMIA				
Anestesia GENERALE			Lateraltà SINISTRA	
<b>EQUIPE OPERATORIA</b>				
1° Chirurgo	PAPACCIO GUIDO, BUSETTO ALESSANDRO			
Altri Chirurghi	TREVISAN MATTIA			
Anestesisti	MEDE' ANDREA			
Strumentisti	POLESEL FABRIZIO			
Infermieri	DANELUZZI FERIDA			
Infermieri di Anestesia	GATTOLIN MANUELA			

Presidio Ospedaliero OSPEDALE DELL'ANGELO - MESTRE				
Blocco Operatorio BLOCCO OP. A - MESTRE			Sala Operatoria SALA 5	
Specialità Chirurgica CHIRURGIA D'URGENZA - MESTRE			Data Intervento	
Cognome S	Nome M	Sesso F	Data Nascita	Età 62 ANNI
Regime di Ricovero Ordinario		Tipologia di Intervento ELEZIONE		
<p>Utente(GPAPACCIO): Mammella sinistra previo disegno preoperatorio e iniezione di traccianti blu dye alla radice del braccio omolaterale si procede a iniezione di sol. fisiologica + adrenalina e lidocaina. incisione a esse itlica e mastectomia sottocutanea skin sparing. . Si procede quindi a infoadenectomia scellare dei tre livelli risparmiando le strutture nervose di bell , toraco acromiali e toraco dorsali. Si prepara vena t acromiale che viene isolata e preparata per by-pass linfovenoso.</p> <p>Tempo microchirurgico. Individuati i linfonodi colorati del blu vitale, si eseguono le microanastomosi linfatico-venose multiple. Lavaggio con fisiologica della vena e dimostazione della pervietà delle anastomosi.</p> <p>Si completa la infoadenectomia e si asporta il complesso areola capezzolo risultato infiltrato all'es istologico intraoperatorio.Si controlla l'emostasi e si procede a preparazione di tasca sottomuscolare coma da scuola . posizionamento di eoansore 13.1 cm gonfiato a 150 di sol fisiologica e blu di metilene. drenaggi chiusura in duplice strato intradermica su cute. doppia conta garze riferita esatta</p>				

**FIG.2: descrizione intervento**

**A**

**B**

**AZIENDA U.L.S.S. 12 VENEZIANA**  
**PRESIDIO OSPEDALIERO "OSPEDALE DELL'ANGELO" - MESTRE**  
**DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA**  
**U.O. DI MEDICINA NUCLEARE - CENTRO PET-CT - ECOGRAFIA**  
 Direttore: dott. Michele Sicolo  
 segreteria tel: 041.9657827 fax: 041.9657643 e-mail: OCME.mednuc@ulss12.ve.it

**S** **ESTERNI DA CUP**  
 Codice Paziente: **Cod. Referto:**  
 Data di Nascita:

Tipo di esame eseguito: **scintigrafia linfatica e linfogliandolare**

Radiofarmaco: 99m Tc-NANOCOLL  
 Attività somministrata: 100 MBq (4 iniezioni da 25 MBq)

Il presente referto è valido come certificazione di somministrazione di sostanze radioattive ai sensi dell'art. 12, D.Lgs. 187/2000

Dopo iniezione del radiofarmaco rispettivamente intradermica in sede palmare e sottocutanea al livello del dorso della mano (in prossimità della seconda-terza metacarpo-falangea) bilateralmente, sono state acquisite immagini dinamiche precoci (dopo pochi minuti) e statiche tardive degli arti superiori.

**REFERTO:**

Dopo iniezione intradermica palmare (studio del sistema linfatico profondo) al controllo odierno si visualizzano subito le vie linfatiche di entrambi gli arti superiori e alcuni linfonodi ascellari bilateralmente.

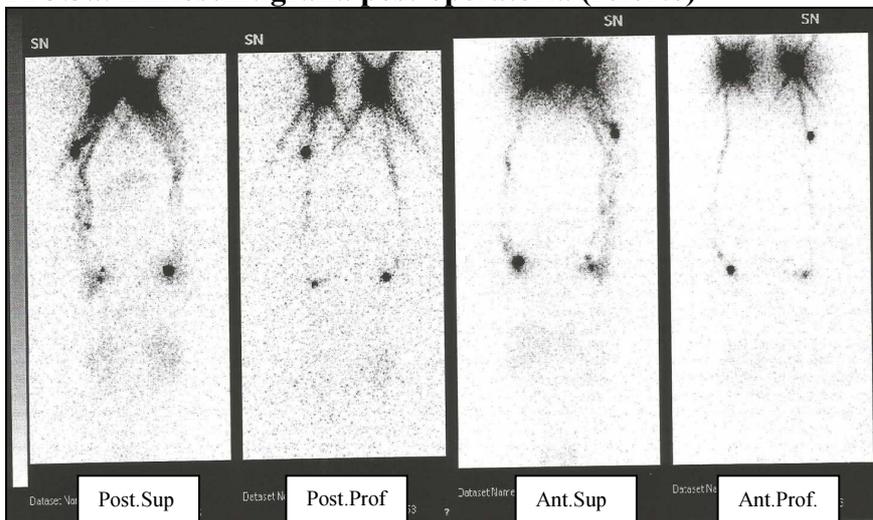
Dopo iniezione sottocutanea nella regione del dorso di entrambe le mani (studio del sistema linfatico superficiale) si visualizzano precocemente anche vie linfatiche sul versante mediale bilateralmente e a destra alcuni altri linfonodi ascellari.

**CONCLUSIONI:**  
 Al controllo odierno risulta regolare la circolazione linfatica superficiale e profonda degli arti superiori bilateralmente.

TRANSPORT INDEX (circolo linfatico profondo) v.n. <9  
 SN = 0  
 DX = 0

TRANSPORT INDEX (circolo linfatico superficiale) v.n. <9  
 SN = 3  
 DX = 0

**FIG.3a: Linfoscintigrafia post-operatoria (referto)**



**FIG.3b: Linfoscintigrafia post-operatoria (imaging)**

ID	Età	Patologia	Linfoscinti pre-op.	Intervento	R T	Linfoscinti post-op.	Follow-up clinico
<b>1</b> <b>S.M</b>	62aa	K.mamm.SN	SN: riduzione flusso linfatico profondo	10/9/2015 -Mastectomia SN -LAD+MLVA -Espansore	SI	<u>-6 mesi</u> : OK flusso linfatico profondo SN	<u>1 anno</u> : no linfedema
<b>2</b> <b>B.D.</b>	44aa	K.mamm.DX	DX: riduzione modesta flusso linfatico profondo	18/1/2016 -Quadrantect.IE DX -LAD+MLVA	SI	<u>-6 mesi</u> : OK flusso linfatico profondo DX	<u>8 mesi</u> : no linfedema
<b>3</b> <b>M.A</b>	69aa	K.mamm.DX	DX: riduzione flusso linfatico profondo	8/2/2016 -Quadrantect.SE DX -LAD+MLVA	SI	<u>-3 mesi</u> : riduz. flusso linfatico profondo DX <u>7 mesi</u> : OK flusso linfatico profondo DX	<u>7 mesi</u> : no linfedema
<b>4</b> <b>V.D.</b>	53aa	K.mamm.SN	SN: riduzione importante flusso linfatico profondo	14/3/2016 -Quadrantect SE SN -LAD+MLVA	SI	<u>-3 mesi</u> : invariata rispetto pre-op. -Non ulteriori controlli	<u>2 mesi</u> : episodio linfangite ASD durante RT <u>6 mesi</u> : <b>Linfedema ASD</b>
<b>5</b> <b>M.L</b>	55aa	K.mamm.Bilat + Linfedema braccio DX	- DX: assenza flusso linfatico profondo + Dermal Back Flow -SN: ndp	11/6/2016 -Mastectomia Bilat. -LAD DX +MLVA -LAD SN Lymph Sparing	SI	-Non ancora eseguita	<u>4 mesi</u> : no linfedema

**TABELLA 1: casistica attuale**

## CONCLUSIONI

La ricostruzione microchirurgica derivativa delle vie linfatiche (MLVA, secondo la tecnica del Prof. Campisi), è ormai ben standardizzata ed ha dimostrato da tempo la sua validità nel trattamento del linfedema conseguente ad una resezione mammaria con linfadenectomia ascellare.

Recentemente il Prof. Campisi ha iniziato ad applicarla anche nel campo della prevenzione, eseguendo le MLVA già all'atto della linfadenectomia ascellare ed ottenendo una sensibile riduzione dell'incidenza del linfedema.

La metodica si chiama: **“LYMPHA” (Lymphoedema Microsurgical Preventive Healing Approach).**

Nel progetto attuale si presenta la collaborazione fra l'Ospedale “Dell'Angelo” di Mestre-Venezia e l'Ospedale “San Martino” di Genova che ha consentito al Dottorando di iniziare ad applicare tale metodica c/o la U.O. di appartenenza (Chirurgia Vascolare-ULSS 12).

Viene descritto il caso clinico della prima paziente operata a Mestre e la successiva casistica che il Dottorando, grazie alla disponibilità del Prof. Campisi, ha potuto registrare.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Campisi C, Witte MH, Fulcheri E, Campisi C, Bellini C, Villa G, Campisi C, Santi PL, Parodi A, Murdaca G, Puppo F, Boccardo F. General Surgery, translational lymphology and lymphatic surgery. *International Angiology* 2011;30(6):504-521.
2. Belov St., Loose D.A., Weber J. *Vascular Malformations. Periodica Angiologica* 16 - Einhorn, Presse Verlag, 1989.
3. Campisi C., Boccardo F., De Caro G., Ieracitano V.M., Zilli A. Angiodysplasias, peripheral lymphoedema, and tumorigenous syndromes. *Lymphology* 1998; 31 (Suppl); 378-380.
4. Giampalmo A.: *Patologia delle Malformazioni Vascolari*. Società Ed. Universo, Roma, 1972.
5. Papendieck C.M. The big angiodysplastic syndromes in pediatrics with the participation of the lymphatic system. *Lymphology* 1998; 31 (Suppl): 390-392.
6. Witte MH, Dellinger MT, McDonald DM, Nathanson SD, Boccardo FM, Campisi CC, Sleeman JP, Gershenwald JE. Lymphangiogenesis and hemangiogenesis: potential targets for therapy. *J Surg Oncol*. 2011 May;103(6):489-500.
7. M.H.Witte. *Angiodysplasias and Molecular Lymphology*. Proceedings of the NIH Think Tank Conference. The University of Arizona, Department of Surgery, 2001

8. Allegra C. et al. Morphological and functional characters of the cutaneous lymphatics in primary lymphedemas. *Europ J. Lymphol Rel Probl* 1996; 6: I, 24
9. Gruwez J.: "Lymphoedema, basic mechanism, clinical problems, indications for therapy, chylous reflux". ISL Congress, Tucson, Arizona, 1973.
10. Mayall R.C., Mayall A.C.D.G., Mayall J.C., Freitas J., Kurten M.O. Lymphatic dysfunction in conjunction with dysregulated hyperdynamic blood flow (The Hyperstomy Syndrome). *Lymphology* 1997; 30: 98-104.
11. Logan V. Incidence and prevalence of lymphoedema: a literature review. *J. Clin Nurs* 1995 Jul; 4 (4): 213-9.
12. Campisi C., Michelini S., Boccardo F., Zilli A. Lymphedema Epidemiology in Italy. *Lymphology* 1998; 31 (Suppl): 243-244.
13. Campisi C, Boccardo F, Campisi CC. *Chirurgia Vascolare (Vascular Surgery) – Chapter 18 (pp. 493-523) – Patologia dei linfatici (Disease of the lymphatics)*. Edizioni Minerva Medica, 2012.
14. Campisi C, Boccardo F, Campisi C. *Patologie del sistema venoso e linfatico (Pathology of the venous and lymphatic system) – Chapter 33 (pp. 323-346) – Chirurgia del sistema linfatico (Surgery of the lymphatic system)*. 2013 Verduci Editore (Verduci Editor).
15. Campisi C. Stewart-Treves, Sindrome di. In: *Enciclopedia Medica Italiana. Aggiornamento II*. Firenze: USES 2000; Tomo III: 5622-5630.

16. Michelini S., Campisi C., Failla A., Boccardo F. Proposal for stadiation of phlebolympoedema. *Europ J Lymphol Relat Probl* 1995; 6(20): I-14.
17. Campisi C, Campisi C, Accogli S, Campisi C, Boccardo F. Lymphedema staging and surgical indications in geriatric age. *BMC Geriatr.* 2010;10(Suppl 1):A50. Published online 2010 May 19. doi: 10.1186/1471-2318-10-S1-A50.
18. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 46 (2013) 1-11
19. Campisi C., Boccardo F., Tacchella M.: "The present role of isotope lymphangioscintigraphy and conventional lymphography in delineating the status of lymphatic and chylous collectors". *Lymphology* 1994, 27 (Suppl), 282-285.
20. Case T.C., Witte C.L., Witte M.H., Unger E.C., Williams W.H. Magnetic Resonance Imaging in Human Lymphedema: Comparison with Lymphangioscintigraphy. *JMRI* 1992; 10: 549-558.
21. Campisi C. Lymphoedema: modern diagnostic and therapeutic aspects. *Int Angiol* 1999 Mar; 18 (1): 14-24.
22. Campisi C., Boccardo F. Microsurgical techniques for lymphedema treatment: derivative lymphatic-venous microsurgery. *World J. Surg.* 2004 Jun; 28(6): 609-13.
23. Campisi C., Boccardo F., Tacchella M. Reconstructive Microsurgery of Lymph Vessels: the Personal Method of Lymphatic-Venous-Lymphatic (LVL) Interpositioned Grafted Shunt. *Microsurgery* 1995; 16: 161-166.

24. Campisi C, Boccardo F, Campisi CC, Ryan M. Reconstructive microsurgery for lymphedema: while the early bird catches the worm, the late riser still benefits. *J Am Coll Surg*. 2013 Mar;216(3):506-507.
25. Boccardo F, Casabona F, De Cian F, Friedman D, Villa G, Bogliolo S, Ferrero S, Murelli F, and Campisi C. Lymphoedema Microsurgical Preventive Healing Approach: a new technique for primary prevention of lymphoedema after mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:703-
26. Campisi CC, Amore Miguel et al. Upper extremities: from anatomy to surgery. to microsurgery. EURAPS-24th Meeting 2013. 24 May 2013
27. Boccardo F, Michelini S, Eretta C, Pertile D, Da Rin E, Campisi M, Ansaldi F, Icardi G, Campisi CC, Bellini C, and Campisi C. Prevention of lymphedema following surgery for breast cancer. *The European Journal of Lymphology and Related Problems* 2007;50(17):24-28.
28. Boccardo F, De Cian F, Campisi CC, Molinari L, Spinaci S, Dessalvi S, Talamo G, Campisi C, Villa G, Bellini C, Parodi A, Santi PL, Campisi C. Surgical prevention and treatment of lymphedema after lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Lymphology* 2013;46(1):20-26.
29. Boccardo F, Casabona F, De Cian F, Friedman D, Murelli F, Puglisi M, Campisi CC, Molinari L, Spinaci S, Dessalvi S, Campisi C. Lymphatic microsurgical preventing healing approach (LYMPHA) for primary surgical prevention of breast cancer-related lymphedema: over 4 years follow-up. *Microsurgery*. 2014;volume 35, issue 1, 83, Article first published online: 17 SEP 2014

30. Thompson M, Korourian S et al. Axillary reverse mapping (ARM): A new concept to identify and enhance lymphatic preservation. *Ann Surg Oncol* 2007;14(6):1890-1895.