

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA FACOLTÀ
DI MEDICINA E CHIRURGIA**



Linfedema degli arti inferiori secondario al trattamento del carcinoma prostatico.

Lower limb lymphedema secondary to of the treatment of prostate cancer.

Relatore:

Chiar.mo Prof. Francesco Boccardo

Chiar.mo Prof. Gregorio Santorini

Candidata: Diana Carolina Restrepo

Anno Accademico 2019-2020

INDICE

Resumen	4
Introducción	10
Incidencia.....	11
Anatomía	13
Linfadenectomía.....	19
Tratamiento	23
Tratamiento conservador	23
Tratamiento preventivo	25
Tratamiento quirúrgico.....	27
Experiencia clínica	36
Casos clínicos	42
Análisis estadístico.....	48
REFERENCIAS.....	57

Agradecimientos

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a largo de mi carrera, por darme la fortaleza y una vida llena de aprendizajes.

A mi madre Claudia Benavides quien con su amor, paciencia y esfuerzo me ha permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mi el ejemplo de esfuerzo y valentía.

A mi hermano John Jairo Ángel por su cariño y apoyo incondicional durante todo este proceso.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a mi tía Luisa Fernanda Benavides y a mi gran amiga Daniela Echeverry por apoyarme cuando más las necesito, por extender sus mano en momentos difíciles y por el amor brindado cada día, siempre las llevo en mi corazón.

LINFEDEMA DE EXTREMIDADES INFERIORES SECUNDARIO AL TRATAMIENTO DE CANCER DE PROSTATA

Lower limb lymphedema secondary to prostate cancer treatment

Resumen

El estudio de la tesis hace referencia a el análisis de los resultados obtenidos en el tratamiento del linfedema de la extremidad inferior secundario al tratamiento del cáncer de próstata mediante el uso de técnicas de microquirúrgicas linfática reconstructivas. La incidencia de este tipo de linfedema varía entre 10 a 30% según los diversos casos reportados en la literatura y esta variabilidad está relacionada con la diferente evaluación clínica del linfedema, con la variación del período de seguimiento y el número de pacientes incluidos en el estudio. El edema es principalmente unilateral, a veces también asociado a edema de los genitales externos y con menos frecuencia ocurre bilateralmente. Este tipo de linfedema está estrechamente relacionado a la disección de los ganglios linfáticos pélvicos, la posible radioterapia y también con la predisposición anatómico-funcional del sistema linfático de cada individuo, un factor que justifica la aparición de esta complicación solo en una parte de los sujetos sometidos a tratamiento quirúrgico y / o radioterapia en el Cáncer de próstata. La evolución de la enfermedad es

progresiva, con la aparición de episodios de linfangitis erisipeloides aguda que pueden determinar su rápido empeoramiento y endurecimiento fibrótico de los tejidos, un proceso que hace que la patología no sea completamente irreversible con el tiempo. Dadas las características clínicas de la enfermedad, es fácil entender cómo compromete significativamente la calidad de vida del paciente ya marcada por la patología oncológica. Esto deja en claro cómo intentan implementar procedimientos de prevención del linfedema y cuán importante es llevar a cabo un diagnóstico precoz de la patología para poder llevar a cabo la terapia con prontitud. El primer enfoque terapéutico es conservador, con el uso de restricciones elásticas adecuadas, vendajes funcionales de múltiples capas y fisioterapia combinada. Estos procedimientos permiten, pero no siempre, controlar el linfedema con el tiempo, lo que ralentiza su progresión. Sin embargo, en un porcentaje de casos aproximadamente el 60% de estos procedimientos no tienen resultados estables a lo largo del tiempo, ya que su objetivo es tratar el efecto de la enfermedad en lugar de la causa, es decir, la obstrucción mecánica del drenaje linfático representado por la disección de los ganglios linfáticos. Por lo tanto, en este porcentaje de casos, a pesar de la terapia conservadora, hay una progresión del edema en el sentido fibroso, con un endurecimiento progresivo del edema, la aparición de episodios de linfangitis aguda recurrente, poca respuesta al tratamiento médico y en consecuencia la progresión rápida del linfedema. Estos casos se benefician del

tratamiento quirúrgico, que consiste en técnicas de microquirúrgica linfática en el área inguinal representada por anastomosis venosa linfática, es decir, de derivación venosa linfática, cuyo objetivo es superar el obstáculo para el drenaje linfático, transportando la linfa hacia la corriente sistema circulatorio venoso de esta forma, se obtiene una especie de reapertura del "tap" linfático y la resolución de la causa obstructiva del edema. Los resultados son mejores cuanto antes sea el uso de estos métodos en relación con el menor grado de tejido y fibrosis linfática en las primeras etapas de la enfermedad en comparación con los posteriores. Por lo tanto, el mensaje importante que se debe dar es tratar de hacer un diagnóstico temprano del linfedema y tratarlo lo antes posible. El diagnóstico esencialmente incluye linfogammagrafía que le permite estudiar la circulación linfática superficial y profunda de la extremidad y también evaluar los resultados de la intervención remota. Para concluir, los trabajos específicos y la investigación sobre el tratamiento microquirúrgico de esta patología no se informan en la literatura, por lo que esta tesis representa una contribución útil para centrar la atención en esta patología y en las posibilidades de diagnóstico y tratamiento microquirúrgico que conducen a una mejora más estable de linfedema, lo que limita la progresión de la enfermedad, reduce significativamente la desaparición de la linfangitis y, en última instancia, mejora la calidad de vida del paciente.

Abstract

The study reported in this thesis concerns the analysis of the results obtained in the treatment of lymphedema of the lower limb secondary to the treatment of prostate cancer through the use of reconstructive lymphatic microsurgery techniques. The incidence of this type of lymphedema varies from 10 to 30% depending on the various experiences reported in the literature and this variability is related to the different clinical evaluation of the lymphedema, to the variation of the follow-up period and the number of patients included in the study. . Edema is mostly unilateral, sometimes associated with edema of the external genitalia and less frequently occurs bilaterally. This type of lymphedema is related to pelvic lymph node dissection, possible radiotherapy and also to the anatomical-functional predisposition of the lymphatic system of each individual, a factor that justifies the appearance of this complication only in a part of the subjects subjected to surgical and / or radiotherapy treatment of prostate cancer. The evolution of the disease is progressive, with the appearance of episodes of acute erysipeloid lymphangitis that can determine its rapid worsening and fibrotic hardening of the tissues, a process that makes the pathology not completely reversible over time. Given the clinical characteristics of the disease, it is easy to understand how it significantly compromises the patient's quality of life already marked by oncological pathology. This makes it clear how lymphedema prevention procedures are of utmost importance and how necessary it is

to carry out an early diagnosis of the pathology, in order to be able to undertake the therapy promptly. The first therapeutic approach is conservative, with the use of adequate elastic hosiery, functional multi-layer bandages and combined physiotherapy. These procedures allow, but not always, to control the lymphedema over time, slowing its progression. However, in a percentage of cases equal to about 60%, these procedures do not have stable results over time as they aim to treat the effect of the disease rather than the cause, i.e. the mechanical obstruction to lymphatic drainage represented by lymph node dissection. Therefore, in this percentage of cases, despite conservative therapy, there is a progression of edema in a fibrous sense, with progressive hardening of the edema, the appearance of episodes of recurrent acute lymphangitis, poorly responsive to medical therapy, and consequently the rapid progression of lymphedema. These cases benefit from surgical treatment, which consists of lymphatic microsurgery techniques in the groin represented by lymphatic-venous anastomosis, i.e. by lymphatic-venous by-pass, which aim to overcome the obstacle to lymphatic drainage, conveying the lymph into the stream venous circulatory system. In this way, a sort of reopening of the lymphatic "tap" and resolution of the obstructive cause of the edema is obtained. The results are the better the earlier the use of these methods in relation to the lower degree of tissue and lymphatic fibrosis in the early stages of the disease compared to the later ones. Therefore, the important message to give is to try to make an

early diagnosis of lymphedema and to treat it as promptly as possible. The diagnosis essentially includes lymphoscintigraphy which allows you to study the superficial and deep lymphatic circulation of the limb and also to evaluate the results of the remote intervention. To conclude, specific works and research on the microsurgical treatment of this pathology are not reported in the literature, so this thesis represents a useful contribution to focus attention on this pathology and on the diagnostic and microsurgical treatment possibilities that lead to more stable therapeutic results, limiting the progression of the disease, significantly reducing the appearance of lymphangitis and ultimately improving the quality of life of patients.

Introducción

El linfedema ocurre debido a la acumulación de linfa en el intersticio, la linfa es un líquido transparente compuesto de agua, glóbulos blancos, proteínas y lípidos, normalmente parte de esta es filtrada por los vasos sanguíneos pero el resto ingresa a la circulación linfática para posteriormente pasar a los ganglios linfáticos que son puntos de recolección específicos donde las células dañadas, los organismos infecciosos y las células cancerosas son filtradas por el líquido y destruidas. La obstrucción del sistema linfático independientemente de su etiología impide el correcto drenaje de la linfa; en consecuencia, el líquido acumulado causa hinchazón esta puede progresar y generar un crecimiento irreversible de la extremidad, llevando a una fibrosis progresiva, obstrucción de los vasos linfático e infecciones a repetición¹. El linfedema de las extremidades inferiores secundaria al tratamiento oncológico del cáncer de próstata es una complicación debido a la extirpación de la próstata y territorios ganglionares, los pacientes con cáncer que requieren linfadenectomía para su tratamiento presentan mayor riesgo de desarrollar linfedema este puede variar dependiendo del tipo de linfadenectomía que se realiza (limitada o extendida) adicional a esto el hecho de que requieran radioterapia como tratamiento adyuvante se considera un factor de riesgo para el desarrollo de linfedema de extremidades inferiores².

Incidencia

Hasta el momento no se tiene uniformidad en los datos sobre la incidencia y la prevalencia de linfedema en miembros inferiores asociado al tratamiento de cáncer de próstata, ya que es una complicación que no se ha estudiado a fondo, sin embargo se estima que en nuestro medio se relaciona más frecuentemente con el tratamiento oncológico y aunque existen diversos factores de riesgo capaces de provocar linfadenoma entre ellos la linfadenectomía y radioterapia son los más importantes para su aparición. Respecto al linfadenoma secundario a el cáncer de próstata la incidencia es aproximadamente del 0% -10% teniendo en cuenta que este valor puede variar dependiendo del tipo de linfadenectomía que se lleve a cabo siendo entonces del 0,6%-1,4% de los casos con linfadenectomía limitada y de 8,8%-15,7% de la extendida³.

Los pacientes con cáncer que requieren linfadenectomía para su tratamiento presentan mayor riesgo de desarrollar linfedema. Se ha informado que la prevalencia es de aproximadamente 10-20% después de la extirpación de los ganglios linfáticos pélvicos pero con grandes variaciones entre los diferentes sitios de cáncer. Por otro lado la radioterapia adyuvante se considera un factor predisponente para el desarrollo de linfedema de extremidades inferiores se estima que el 31% de los pacientes que reciben radio terapia presentan linfedema⁵. En cuanto al tiempo de inicio parece ser corto con la mayoría de casos

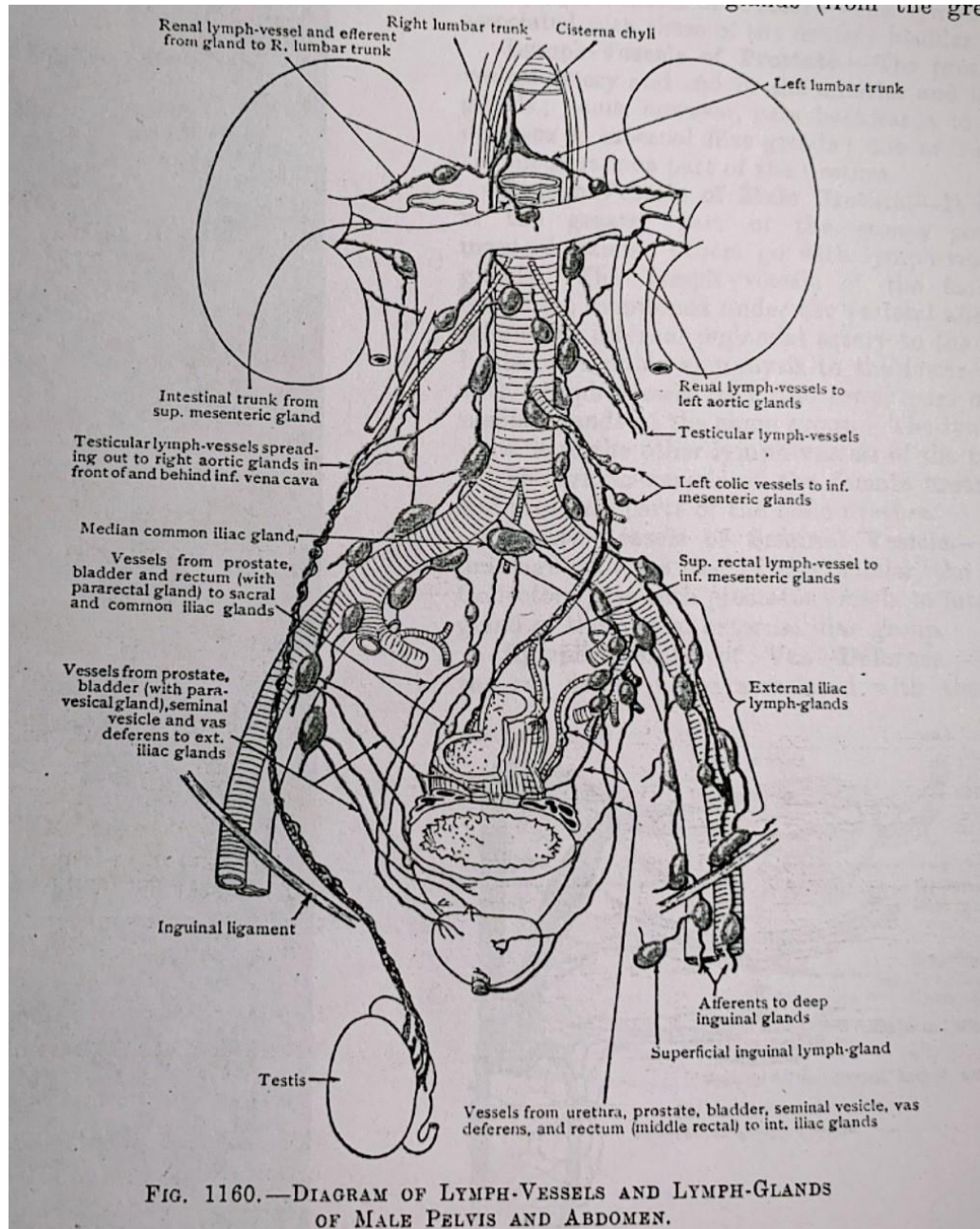
(>80%) de linfedema de miembros inferiores diagnosticados dentro de los 12 meses posteriores a la cirugía⁶.

Anatomía

Desde el punto de vista anatómico funcional, el sistema linfático se divide en: corrientes linfáticas, ganglios linfáticos y linfa. A nivel del miembro inferior, al igual que ocurre en las venas, se diferencian dos corrientes linfáticas: superficiales y profundas. Un tercer sistema el de los vasos linfáticos perforantes comunicara ambas corrientes. Los grupos ganglionares principales de la extremidad inferior están representados por los ganglios poplíteos y los ganglio inguinales; existiendo además ganglios secundarios tales como los tibiales anteriores, perineos, tibiales posteriores, femorales e iliopélvicos.

El sistema linfático del abdomen está formado por los troncos linfáticos, los ganglios parietales (de la pared abdominal antero lateral y los retroperitoneales) y los ganglios viscerales. La linfa procedente de los miembros inferiores y el plexo retroperitoneal es recogida por troncos lumbares, que son el origen principal del conducto torácico.

Figura 1. Diagrama de vasos y ganglios linfaticos de la pelvis masculina y abdomen .



Los ganglios linfáticos inguinales superficiales

Están dispuestos en grupo superiores e inferiores. El grupo superior, generalmente de 5 o 6 ganglios, forma una cadena inmediatamente debajo del ligamento inguinal. Los miembros laterales del grupo reciben vasos aferentes de la región glútea y de la parte contigua abdominal anterior debajo del ombligo. Los miembros medianos del grupo reciben los vasos superficiales de los genitales externos (incluida la mujer en la vagina debajo del himen), desde la parte interior del canal anal y la región perianal.

Los ganglios linfáticos inguinales profundos

Varían de uno a tres y están en el lado medial de la vena femoral. Cuando hay tres presentes, el más bajo se sitúa justo debajo de la unión de las grandes venas safenas y femorales, el del medio en el canal femoral y es más alto en la parte lateral del anillo femoral. El medio es el más constante, y el más alto esta frecuentemente ausente. Reciben como aferente los vasos linfáticos profundos que acompañan a los vasos femorales, los vasos linfáticos del glande del pene (o glande clitoridis) y algunos de los eferentes de los ganglios linfáticos inguinales superficiales; sus eferentes pasan a través del canal femoral a los ganglios linfáticos iliacos externos. Los ganglios linfáticos intermedios periféricos son pocos en número y todos están ubicados profundamente ,excepto por un solo nodo , a veces presente la parte superior de la

membrana interósea de la pierna en relación con el vaso tibial anterior están restringidos a un solo grupo que se encuentra en la fosa poplítea .

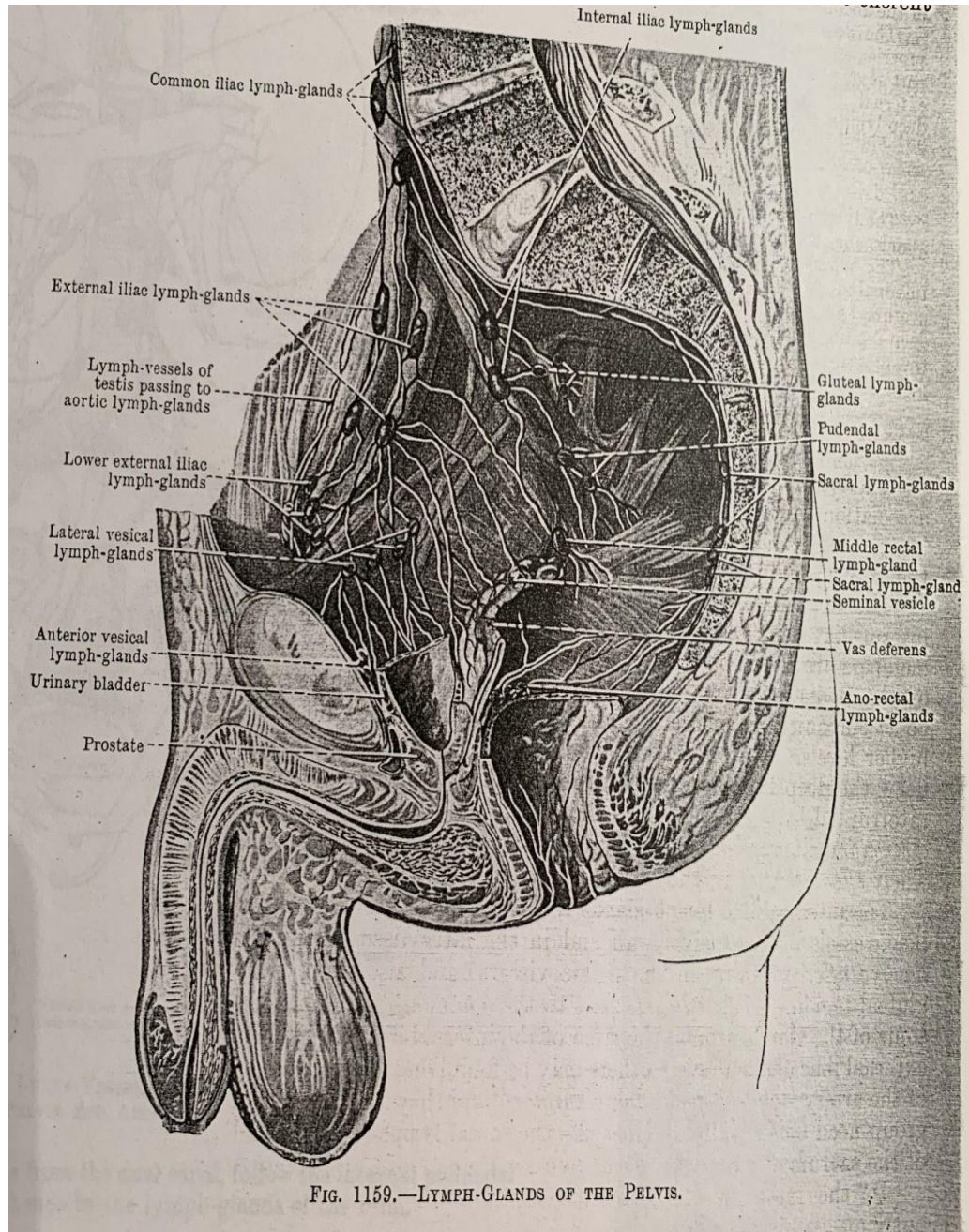
Los ganglios linfáticos poplíteos

Son de tamaño pequeño normalmente se encuentran seis o siete, están incrustados en la grasa que se encuentra en la goza poplítea. Uno yace cerca de la terminación de la pequeña vena safena, y drena la región superficial de a que esta vena deriva sus afluentes. Otro se encuentra entre la arteria poplítea y la superficial posterior de la articulación de la rodilla; recibe los vasos linfáticos de la articulación de la rodilla juntos con los que acompañan las arterias geniculares. El resto se encuentra a los lados de los vasos poplíteos y recibe como aferentes los troncos que acompañan a los vasos sanguíneos tibiales anteriores y posteriores, los eferentes de los ganglios linfáticos poplíteos ascienden en relación cercana con los vasos sanguíneos femorales hacia los ganglios inguinales profundos, pero algunos pueden acompañar la gran vena safena y terminar en los ganglios inguinales superficiales.

Drenaje linfático del aparato reproductor masculino

1. Testículos: Los vasos linfáticos de los testículos inician en dos plexos superficiales debajo de la túnica vaginal y profunda en las sustancias de los testículos y el epidídimo. De cuatro a ocho troncos colectores ascienden en el cordón espermático y acompañan a los vasos testiculares mientras descansan en el psoas mayor; terminan en el ganglio linfático aórtico y pre aórtico lateral.
2. El conducto deferente, vesícula seminal y próstata: los vasos de conexión del ductos terminan en los nódulos iliacos externos, los de la vesícula seminal van a los grupos iliacos internos y externos. Los vasos prostáticos terminan principalmente en los ganglios iliacos y sacro internos; un tronco desde la superficie posterior atraviesa el vaso linfático de la vejiga hacia los ganglios iliacos externos, y otros desde la superficie anterior, el grupo iliaco interno une los vasos de la uretra membranosa.
3. Escroto y pene : la piel que cubre estas partes están drenados por vasos que se juntan con lo de la piel perineal a lo largo del curso de los vasos sanguíneos pudendos externos y los del glande donde posteriormente pasan a los grupos inguinal profundos e iliaco externo.

Figura 2. Drenaje linfático del sistema reproductor masculino



Linfadenectomía

La Linfadenectomía es el procedimiento utilizado para el diagnóstico de afectación ganglionar pélvica, en la actualidad se realiza concomitantemente con la prostatectomía radical. Hoy en día La tasa de compromiso ganglionar en linfadenectomía pélvica se ha estimado entre un 1,1 a un 26%, variabilidad dada por los distintos estadios de la enfermedad y la migración generada en la era posterior al advenimiento del PSA.

Numerosos trabajos incluyen el estadio clínico como variable influyente. El riesgo de afectación linfática en estadio T1a-T1b es de un 2-3%. El 39 % de los pacientes en estadio T1c tienen una incidencia de afectación ganglionar de un 1 %⁶. En estadio clínico T2 el riesgo está próximo al 8%. En pacientes con cT2b el riesgo es de un 10% y en estadio cT2a es de un 4%. No existe mucha información en cuanto a los estadios localmente avanzados pero en series históricas, (cT3) el porcentaje de afectación ganglionar oscila entre 20-50%.

Desafortunadamente el compromiso linfático por el cáncer de próstata no ha sido adecuadamente determinado en angiología convencional (Tomografía computarizada o Imágenes por resonancia magnética), en el momento existen en investigación otras técnicas prometedoras que no están a disposición actualmente (Tomografía por emisión de positrones

de Colina o Imágenes por resonancia magnética con nano partículas supe paramagnéticas linfotróficas).

Múltiples variaciones de la técnica de disección ganglionar han sido descritas, al no existir unanimidad en lo que se refiere a su extensión anatómica.

1. La linfadenectomía limitada a la fosa obturadora.
2. La linfadenectomía estándar (fosa obturadora y los ganglios iliacos externos).
3. La linfadenectomía ampliada que incluye los ganglios de la fosa obturadora, iliacos externos e internos y los ganglios de la iliaca común por encima del cruce del uréter a los vasos iliacos y que incluye más de 10 ganglios en la pieza^{7,8,9}.

Es generalmente aceptado que la linfadenectomía pélvica al momento de la prostatectomía radical es el único procedimiento diagnóstico posible para clasificar el cáncer de próstata histológicamente y así determinar el manejo adyuvante postoperatorio. Sin embargo la extensión de la linfadenectomía y los mejores candidatos para este procedimiento es aún tema de debate.

La mayoría de los urólogos consideran que es necesaria sólo la disección de la fosa obturadora por tres razones:

1. Los ganglios linfáticos obturadores se encuentran involucrados en 87% de los casos cuando hay compromiso ganglionar.

2. El procedimiento es clasificatorio mas no terapéutico, por lo que una disección mayor no aumentaría en beneficio pero si en riesgo.

3. En caso de requerir radioterapia adyuvante, los pacientes con linfadenectomía pélvica ampliada tienen una mayor incidencia de linfedema de miembros inferiores y escroto.

Sin embargo se debe tener en cuenta que al menos el 34% de los pacientes con ganglios positivos los tienen exclusivamente fuera del territorio ilio-obturatriz.

En el estudio realizado por Wawoschek¹⁰ demostraron que no existe un camino claro de diseminación tumoral a nivel linfático y que si se realizaba una Linfadenectomía limitada únicamente a la fosa obturatriz se dejaban de diagnosticar 60% de las metástasis ganglionares.

Linfadenectomia ampliada

Únicamente la linfadenectomía ampliada explora y extrae los ganglios de todas las zonas teóricamente afectadas y en todos los casos el número de ganglios extraídos y el porcentaje de afectación ganglionar es mayor incluso en pacientes de bajo riesgo.

Allaf y colaboradores¹¹ en pacientes de bajo riesgo (PSA<10ng/ml, cT1c y Gleason clínico ≤6) tras la realización de una Linfadenectomía más amplia^{12,13} demostraron la ventaja diagnóstica de practicar la linfadenectomía ampliada. Compararon la incidencia de afectación

ganglionar entre un grupo de 2135 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata de bajo riesgo con 1835 del mismo grupo de riesgo a los que se les practicó una linfadenectomía limitada a la fosa ilio-obturatriz. En la linfadenectomía ampliada se extrajeron mayor número de ganglios (11,6 vs 8,9; $p < 0,0001$) y se detectaron mayor número de metástasis ganglionar (3,2% vs 1.1%; $p < 0,0001$).

Además la media y mediana de ganglios obtenidos es mayor en la linfadenectomía extendida (21- 28 ganglios linfáticos extraídos con la linfadenectomía extendida frente a 10-12 con la limitada a la fosa ilio-obturatriz). Weingärtner¹⁴ determinó tras el estudio de disecciones cadavéricas que el número de ganglios necesarios para realizar un correcto estadiaje linfático. Diversos estudios han mostrado que el número de ganglios extraídos se relaciona igualmente con el número de ganglios afectados. Por otro lado Stone^{15,16} comparó la linfadenectomía laparoscópica limitada y ampliada encontrando que se extraían el doble de ganglios (9 vs 18) y tres veces más riesgo de detección de metástasis linfática (7% vs 23%) en la variante ampliada.

Tratamiento

El tratamiento del linfedema de extremidades inferiores secundario al tratamiento oncológico debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario, llevarlo a cabo es particularmente complejo debido a la posición dependiente de la gravedad de las piernas. Los objetivos principales en el manejo del linfedema son limitar la morbilidad del paciente, mejorar la funcionalidad y la calidad de vida. Con el fin de lograr esto, se debe disminuir el edema, mejorar la higiene, reducir las tasas de infección y mejorar la movilidad de los pacientes.

Existen procedimientos que tienen el fin de prevenir el desarrollo del linfedema en las extremidades inferiores. Una vez establecido el linfedema el tratamiento que se lleva a cabo puede ser conservador o quirúrgico. El tratamiento quirúrgico por su lado incluye procedimientos fisiológicos (reconstructivos) y respectivos¹⁷.

Tratamiento conservador

Este es considerado el pilar fundamental y la forma inicial para abordar el linfedema. La terapia descongestiva compleja (TDC) debe ser realizada por un profesional especializado en linfedema, siendo más efectiva en etapas tempranas. Tiene una fase inicial reductiva (3-8

semanas) que consiste en el drenaje linfático manual, vendaje multicapa, ejercicios terapéuticos, cuidado de la piel, educación y autocuidado, compresión elástica; y una fase de mantenimiento que contempla el auto drenaje linfático permanente, ejercicios, cuidado de la piel y uso de prendas/vendaje de compresión.

En estudios sobre linfedema secundario al tratamiento ginecológico, la TDC logra un 43,5%-55,1% de reducción del porcentaje de exceso de volumen y mejora significativamente la calidad de vida¹⁸. Si bien son efectivas, estas terapias tienen sus detractores. No solamente debido a que el tratamiento debe ser indefinido para mantener su eficacia, sino porque existe una amplia variabilidad en la calidad de los tratamientos y de las prendas compresivas¹⁹.

Las medidas preventivas para el linfedema con evidencia científica recomiendan también mantener el IMC normal evitando la ganancia de peso y participar en programas de ejercicios supervisados.

Tratamiento preventivo

Este ha sido un tema de interés en los últimos años. Benoit et al.²⁰, reportan el uso de un colgajo de omento pediculado en la región inguinal luego de la LND ilioinguinal para la prevención del linfedema. Sostienen que el colgajo facilitaría la absorción o transporte de linfa disminuyendo la incidencia de linfedema de extremidades inferiores, incluso, posterior a radioterapia, presentando resultados promisorios.

El abordaje linfático microquirúrgico preventivo curativo (LYMPHA, por sus siglas en inglés-Lymphedema Microsurgical Preventive Healing Approach) es una técnica quirúrgica de prevención primaria de linfedema luego de la LND ilio-inguinal^{21,22}. Consiste en la realización de anastomosis linfático-venosas múltiples (MLVA) al momento de la disección ilio-inguinal, entre los linfáticos seccionados que drenan la extremidad inferior y ramas colaterales de la vena safena. Está indicado en pacientes con cáncer de vulva, melanoma del tronco u otro cáncer que requieren LND inguinofemoral, pero que no se encuentran en las extremidades, siendo esta última una contraindicación por razones oncológicas.

Los pacientes que son sometidos a linfadenectomía tienen mayor riesgo de desarrollar linfedema de miembros inferiores²³. Teniendo esto en cuenta se ha propuesto la realización de múltiples anastomosis linfático-

venosas (LVA) a nivel del tobillo como tratamiento preventivo de linfedema de la extremidad asintomática, en pacientes con linfedema secundario unilateral debido a la posibilidad de desarrollar esta enfermedad en el futuro.

La LVA de los vasos linfáticos eferentes de los linfónodos inguinales es un tratamiento preventivo en pacientes con linfedema subclínico de extremidades inferiores secundario a la linfadenectomía pelviana por tratamiento oncológico. El diagnóstico del status subclínico (LDB I) se realiza mediante linfografía con ICG, en pacientes con el antecedente quirúrgico y sin síntomas de linfedema. Consiste en la exploración de linfónodos de la región inguinal, identificación de vasos eferentes y realización de LVA²⁴.

Tratamiento quirúrgico

Procedimientos fisiológicos o reconstructivos

En la Actualidad existen dos tipos de procedimientos fisiológicos más comúnmente utilizados para el tratamiento quirúrgico como lo es las anastomosis linfático-venosas y la transferencia de linfónodos vascularizados.

Anastomosis linfático-venosas (IVA)

Esta técnica tiene como objetivo redirigir el exceso de fluido linfático a la circulación venosa comunicando los vasos linfáticos a las venas superficiales con el fin de superar las zonas de obstrucción. La gradiente de presión linfático-venosa y la presencia de válvulas competentes en las venas permiten el flujo linfático a través de la anastomosis.

Aún no se ha determinado un parámetro respecto al momento de la cirugía, el número, localización y configuración de las LVA. Existe una relación directa entre el número de LVA y la reducción del volumen, sin embargo, hay evidencia que sugiere que basta con una LVA funcionando para obtener resultados satisfactorios^{25,26}.

La técnica comienza con la identificación de vasos linfáticos funcionales con ICG, los cuales se marcan en la piel. Se realiza una incisión transversal para identificar y aislar un vaso linfático y su vénula adyacente. Se realiza un bypass (LVA) utilizando nylon 11-0 y 12-0 con

aguja 50-65 um término-terminal o latero-término. Una LVA es más simple y efectiva mientras más precoz se realice²⁷.

El éxito de una LVA consiste en identificar un vaso linfático funcional y una vena apropiada compatible en tamaño, localización y que presente mínimo reflujo al seccionarla. Koshima et al.²⁸ resuelven este problema utilizando técnicas de supermicrocirugía para anastomosar un vaso linfático subdérmico con una vena adyacente menores a 0,8 mm.

Diversos estudios han demostrado la eficacia de la LVA en el tratamiento del linfedema. En pacientes con linfedema inicial, que presentan recientemente patrón stardust, la realización de LVA elimina la necesidad de tratamiento compresivo en un 44,8% de los casos. Koshima et al.³⁰, compararon 12 pacientes con linfedema de extremidades inferiores que siguieron tratamiento conservador versus 13 pacientes en los cuales se realizó LVA más tratamiento conservador. En el grupo control, el seguimiento promedio fue de 1,5 años y la disminución de la circunferencia fue 0,6 cm (8% del exceso); mientras que en el segundo grupo el seguimiento fue de 3,3 años y la disminución de la circunferencia fue 4,7 cm (55,6% del exceso).

Mihara et al.²⁹, evaluaron el resultado de la LVA en 162 extremidades inferiores operadas. Con respecto a la disminución de la circunferencia, un 47,7% presentó mejoría, 27,3% se mantuvo estable y un 25% empeoró. Desde el punto de vista subjetivo, un 61,5% presentó mejoría en la sintomatología, 34,9% no tuvo cambios y un 3,7% refirió haber

empeorado. Por otro lado, los episodios de celulitis también disminuyeron desde 0,89 episodios por año en el preoperatorio a 0,13. Hubo una asociación directa entre el número de LVA y la cantidad de la reducción de volumen.

Seki et al.³⁰, mediante la técnica de LVA en la cara medial del muslo a nivel del borde superior de la rótula (SEKI-superior edge of the knee incisión), logró mejores resultados en cuanto al índice de severidad del linfedema de extremidad inferior al compararlo con el grupo con múltiples abordajes no-SEKI.

Otros estudios han corroborado estos hallazgos, complementando a la disminución del volumen, una disminución de las tasas de infección y la suspensión de las prendas de compresión después de LVA³¹. Las complicaciones de la LVA son inusuales y mínima, incluyendo infección, fístula linfática y problemas de cicatrización de la herida. Los beneficios de la técnica son lo mínimamente invasivo, escaso dolor y posibilidad de alta a las 24-48 horas.

Microcirugía linfática

Existe otro método microquirúrgico que incluye derivación linfático-venosa ,anastomosis y reconstrucción linfática mediante derivaciones injertadas de venas interpuestas³⁷ que han demostrado reducción del volumen del linfedema en la extremidad , disminución en la aparición de dermatolinfangioadenitis y la necesidad de uso de soportes elásticos, teniendo en cuenta que es recomendable realizar la cirugía en etapas tempranas cuando los cambios tisulares son leves y permiten una restauración completa del drenaje linfático .

Existen ciertas indicaciones para someter los pacientes al intervento microquirúrgico como aquellos con insuficiente reducción del linfedema por terapia médica y física bien realizada, episodios recurrentes de linfangitis, dolor intratable del miembro afectado , empeoramiento de la función de la extremidad y pacientes insatisfechos con la apariencia física.

La técnica se fundamenta en anastomosar los vasos linfáticos en una rama colateral de la vena principal, verificando el buen funcionamiento del aparato valvular y de esta manera asegurar la correcta continencia de la vena para que de esta forma solo fluya linfa por el tracto venoso y no sangre, evitando cualquier riesgo de trombosis de anastomosis³⁸.

La operación consiste en realizar una microcirugía con múltiples anastomosis linfático-venosas. Se debe observar la apariencia saludable de los linfáticos encontrados en el sitio de la operación, luego

quirúrgicamente se introduce en la vena por una puntada en forma de U y consecutivamente se fija por medio de puntos entre el borde de la vena y el tejido adiposo pre linfático. Posteriormente con el uso de tinte azul se observa el funcionamiento adecuado de los linfáticos y el paso de la linfa a la rama de la vena verifica la permeabilidad del LVA cuando ya se ha completado la anastomosis.

Para los pacientes con linfedema de miembros inferiores las anastomosis son realizadas en la región subinguinal, acá se aíslan las estructuras superficiales del ganglio linfático y se utilizan todos los linfáticos aferentes para la operación. A continuación los ganglios linfáticos se someten a un examen histopatológico donde el hallazgo habitual en los linfedemas primarios de las extremidades inferiores es una variación de grado fibroesclerótico ganglionar y engrosamiento de la capsula ganglionar, pero con vasos linfáticos normales³⁹.

Los linfedemas primarios incluyen principalmente displasias ganglionares (LAD II, según la clasificación de Papendieck⁴) que consiste en ganglios linfáticos hipoplásicos con histiocitosis sinusal y un tejido grueso y capsula fibrosa con microlinfangiadenomiotosis. En estos casos, la obstrucción del flujo de linfa fue evidente por las alteraciones de los linfáticos aferentes que parecían dilatados e hinchados con paredes engrosadas y donde las células del músculo liso se reducen en número y parecen fragmentadas por elementos fibrosos asociados. Los linfedemas secundarios son en gran medida causado por

linfadenectomía y radioterapia realizada por razones oncológicas (carcinoma de mama, útero, pene, vejiga, próstata glándula, recto), así como por complicaciones de operaciones menores para venas varicosas, hernias crurales e inguinales, lipomas, quistes tendinosos o biopsias de ganglios linfáticos axilares e inguinales⁴⁰.

Transferencia de linfónodos vascularizados (VLNT)

Descrito inicialmente por Becker et al.³² Para el tratamiento del linfedema, es un procedimiento que consiste en la transferencia de un colgajo libre de linfónodos a la extremidad afectada mediante microcirugía. Los mecanismos que explican su funcionamiento son que los linfonodos transferidos actuarían como una “esponja o bomba” que atrae linfa a los linfónodos y pasa al sistema venoso mediante conexiones linfático-venosas naturales dentro del colgajo³³, o a través de linfoangiogénesis. En teoría, los VLNT producen mediadores linfoangiogénicos que actúan localmente para estimular el crecimiento e inoculación de vasos linfáticos a la red linfática de VLNT²⁹. El principal mediador linfoangiogénico propuesto es el factor de crecimiento vascular endotelial C (VEGF-C)³⁴. Los linfónodos más utilizados para VLNT son los inguinales, supraclaviculares, submentales, torácicos y gastroepiploicos. Los linfónodos inguinales superficiales son los más frecuentemente utilizados y se pueden elevar en un colgajo inguinal basado en la arteria perforante de la circunfleja ilíaca superficial (SCIP), así como en continuidad con un

colgajo abdominal basado en la arteria perforante de epigástrica inferior profunda (DIEP) o en la arteria epigástrica inferior superficial (SIEA) para reconstrucción mamaria. Dentro de sus ventajas se menciona una cicatriz de zona dadora oculta, anatomía confiable y la presencia de múltiples linfónodos. Las desventajas son el pequeño calibre de los vasos y lo corto del pedículo (SCIP), y el potencial de linfedema iatrogénico de la extremidad inferior como secuela. Para prevenir esta complicación, diversos estudios demuestran que los linfónodos que drenan la extremidad inferior se localizan medial a la arteria femoral, bajo el pliegue inguinal (en el triángulo femoral), mientras que los que drenan el abdomen inferior se ubican lateral, más superficial a la arteria femoral, entre el ligamento y el pliegue inguinal³¹. El “mapeo linfático reverso” permite diferenciar los linfónodos que drenan la extremidad inferior con un radionucleótido marcado, de los linfónodos que drenan el abdomen inferior con ICG. Aunque el riesgo de linfedema iatrogénico de la zona dadora luego de VLNT es bajo, es un riesgo real y debe ser discutido con el paciente.

El colgajo supraclavicular se basa en los vasos cervicales transversos. Generalmente se eleva sin isla cutánea y deja una zona dadora discreta. Posee menos linfónodos que el inguinal y submental. Se debe tener cuidado al elevarlo con los nervios supraclaviculares, y en el lado izquierdo, por riesgo de dañar el conducto torácico.

El colgajo submental se basa en la arteria submental e incluye hasta 6 linfónodos cervicales del nivel 1A y 1B31. Las ventajas son el número de linfónodos, anatomía confiable, adecuado calibre de la arteria submental y facial, facilidad de elevación, colgajo delgado y potencial limitado de linfedema iatrogénico. Las desventajas incluyen el riesgo de dañar el nervio marginal mandibular, parálisis del platisma y la cicatriz evidente en el cuello.

Los linfónodos torácicos se basan en la arteria torácica lateral o ramas de la arteria toracodorsal e incluyen el nivel I de los linfónodos axilares. Tiene el riesgo de provocar linfedema iatrogénico en la extremidad superior. Se puede utilizar el “mapeo linfático reverso” para identificar los linfónodos adecuados para la transferencia y evitar esta complicación.

El colgajo de linfónodos gastroepiploicos se basa en los vasos del mismo nombre y puede ser obtenido por vía laparoscópica. Tiene la ventaja que puede dividirse en dos colgajos independientes para diferentes zonas receptoras.

La selección de la zona receptora se basa en la localización del linfedema (extremidad superior o inferior), disponibilidad de vasos receptores, cicatrices previas, apariencia estética y la experiencia del cirujano. Cuando se propone la axila o ingle luego de una cirugía previa en la zona, se debe remover todo el tejido cicatricial hasta plano vital y reemplazarlo por un colgajo bien vascularizado. Además, los colgajos en esta ubicación se pueden ocultar de mejor manera y otorgar un mejor

resultado estético. Por el contrario, las zonas distales como receptora de VLNT son más fáciles de diseccionar y aportarían el efecto “esponja” como mecanismo de drenaje, por lo que en teoría comenzarían a funcionar inmediatamente.

Diversos estudios han reportado reducciones significativas en la circunferencia o el volumen de 30% a 60% luego de VLNT³⁵. En la mayoría de los casos se trata de estudios retrospectivos, sin embargo, Cheng et al.³⁶ en un trabajo prospectivo, encontraron una mayor reducción significativa en la circunferencia de 10 pacientes que recibieron VLNT (40%) comparado con 10 pacientes controles que eligieron tratamiento conservador (8%) en un período de seguimiento de 39 meses³⁰. Patel et al reportaron un 24% de reducción en la circunferencia de la extremidad superior y un 35% en la extremidad inferior, en un estudio prospectivo de 25 pacientes con seguimiento a 12 meses.

Experiencia clínica

Once pacientes con una edad media entre 60 y 73 años diagnosticados con cáncer de próstata (tumor primario) y con linfedema de miembros inferiores estadio II fueron analizados y seguidos en el tiempo observando los aspectos clínicos, los resultados de la volumetría y la linfogammagrafía realizada antes y después de ser intervenidos con la técnica microquirúrgica, que incluye derivación linfático-venosa y anastomosis linfática mediante derivaciones injertadas de venas interpuestas, el sitio de la anastomosis se efectuó a nivel inguinal utilizando la vena epigástrica inferior superficial, iliaca circunfleja superficial y grande safena. La valvulopatía en estos pacientes no era extrema.

Clasificación del linfedema

La mayoría de los miembros del ISL se basan en una escala de tres etapas para la clasificación de una extremidad linfedematosa con un número creciente que reconoce:

Etapas 0 la que se refiere a una condición latente o subclínica donde la inflamación aún no es evidente a pesar del transporte linfático alterado, alteraciones sutiles en fluido tisular / composición y cambios en los síntomas subjetivos. Puede existir meses o años antes de que ocurra el edema manifiesto (Etapas I-III). La evaluación de los cambios tempranos

de fluidos se puede lograr mediante espectroscopía de bioimpedancia o análisis constante dieléctrico de tejidos.

Etapa I representa una acumulación temprana de líquido con un contenido de proteínas relativamente alto (por ejemplo, en comparación con el edema "venoso") que disminuye con la elevación de la extremidad. Se puede producir fóvea y también ver un aumento en varios tipos de células proliferantes.

Etapa II significa que la elevación de la extremidad por sí sola rara vez reduce la inflamación del tejido y se observa fóvea. Más adelante en la Etapa II, es posible que la extremidad no se hunda ya que se desarrolla un exceso de grasa subcutánea y fibrosis.

Etapa III abarca la elefantiasis linfostática, donde la fóvea puede estar ausente y se han producido cambios tróficos en la piel, como acantosis, alteraciones en el carácter y el grosor de la piel, un mayor depósito de grasa y fibrosis, y se han desarrollado crecimientos verrugosos. Cabe señalar que una extremidad puede exhibir más de una etapa, lo que puede reflejar alteraciones en diferentes territorios linfáticos.

Tabla.1

	Age (ys)	Lymphedema site	Primary tumor	Lymphedema stage	Lymphangitis (n/year)	Vol reduction by CDP	MLVA site	Lymphatics anastomosed (n)	Vein used for anastomosis	External valvuloplasty
1	67	Lower limb	Prostate ca	Early second	1	20%	Groin	4	SIC	No
2	65	Lower limb	Prostate ca	Early second	1	30%	Groin	4	LA	No
3	63	Lower limb	Prostate ca	Late second	3	20%	Groin	4	LA	No
4	61	Lower limb	Prostate ca	Early second	/	20%	Groin	5	LA	No
5	66	Lower limb	Prostate ca	Early second	1	20%	Groin	4	LA	No
6	68	Lower limb	Prostate ca	Late second	2	30%	Groin	4	MA	No
7	70	Lower limb	Prostate ca	Early second	/	25%	Groin	5	MA	No
8	72	Lower limb	Prostate ca	Late second	1	30%	Groin	3	SIE	No
9	69	Lower limb	Prostate ca	Early second	/	30%	Groin	5	LA	No
10	71	Lower limb	Prostate ca	Early second	/	20%	Groin	5	SIE	No
11	73	Lower limb	Prostate ca	Late second	2	20%	Groin	4	SIE	No

Resultados

A continuación se observan en la (tabla.2) los resultados de la volumetría realizada en los pacientes antes y después del intervento microquirúrgico, adicional a esto cabe resaltar que todos venían controlados clínicamente tanto antes como después de ser intervenidos con el fin de realizar en ellos un completo examen objetivo que observaba de manera individual el edema del miembro inferior interesado y signos de linfangitis buscando asociar estos resultados con los de la volumetría comparativa .En este grupo de 11 pacientes venia también realizada la linfogammagrafía (tabla.3) que nos permitía evidenciar las alteraciones del circulo linfático del miembro comprometido incluso antes que el paciente presentara manifestaciones clínicas de edema , en este tipo de pacientes se adoptaban medidas terapéuticas ,como por ejemplo el linfodrenaje manual , los vendajes elásticos y las medias de compresión ,todos aquellos que no mostraran una respuesta al tratamiento con desaparición o disminución del edema venían sometidos al intervento microquirúrgico de anastomosis linfático-venoso.En los resultados de la linfogammagrafia postoperatoria podemos observar la disminución significativa del índice de transporte , la desaparición del trazado en el sitio de la anastomosis y la permeabilidad en los 18 meses posteriores al intervento .

Tabla.2 Resultados de la volumetría antes y después de la intervención.

	Lymphedema	Stage	Preop Vol	1-5 y postop	Excess Vol. Reduction %	Compression garment, 12 months after MLVA	Lymphangitis (n/year) 5 ys postop
1	Lower limb	Early second	9250	8125	90%	Circular knit 8 hrs/day, 5 days/w	no
2	Lower limb	Early second	10150	8430	80%	Circular knit 8 hrs/day, 5 days/w	no
3	Lower limb	Late second	10850	8712	75%	Flat knit 12 hrs/day	no
4	Lower limb	Early second	10350	8470	80%	Circular knit 8 hrs/day, 5 days/w	no
5	Lower limb	Early second	10100	8420	80%	Circular knit 8 hrs/day, 5 days/w	no
6	Lower limb	Late second	10900	8870	70%	Flat knit 12 hrs/day	no
7	Lower limb	Early second	9600	8240	85%	Circular knit 8 hrs/day, 5 days/w	no
8	Lower limb	Late second	11000	8900	70%	Flat knit 12 hrs/day	no
9	Lower limb	Early second	9500	8225	85%	Circular knit 8 hrs/day, 5 days/w	no
10	Lower limb	Early second	9300	8130	90%	Circular knit 8 hrs/day, 5 days/w	no
11	Lower limb	Late second	11350	9005	70%	Flat knit 12 hrs/day	no

Tabla.3 Resultado linfogammagrafía antes y después

	Lymphedema	Stage	LyTI		Disappearance of the tracer at the site of anastomosis	Higher liver uptake	MLVA patency 18 months postop
			preop	18 months postop			
1	Lower limb	Early second	27	10	Yes	Yes	Yes
2	Lower limb	Early second	36	10	Yes	Yes	Yes
3	Lower limb	Late second	33	14	Yes	Yes	Yes
4	Lower limb	Early second	34	11	Yes	Yes	Yes
5	Lower limb	Early second	27	10	Yes	Yes	Yes
6	Lower limb	Late second	35	14	Yes	Yes	Yes
7	Lower limb	Early second	29	10	Yes	Yes	Yes
8	Lower limb	Late second	34	13	Yes	Yes	Yes
9	Lower limb	Early second	31	12	Yes	Yes	Yes
10	Lower limb	Early second	25	8	Yes	Yes	Yes
11	Lower limb	Late second	36	12	Yes	Yes	Yes

Casos clínicos

Caso clínico.N1 Linfedema del miembro inferior derecho, estadio II secundario al tratamiento de cáncer de próstata (imagen 1).

Imagen1



Imagen 2 , resultado de la linfogammagrafía realizada antes y después del intervento microquirúrgico .

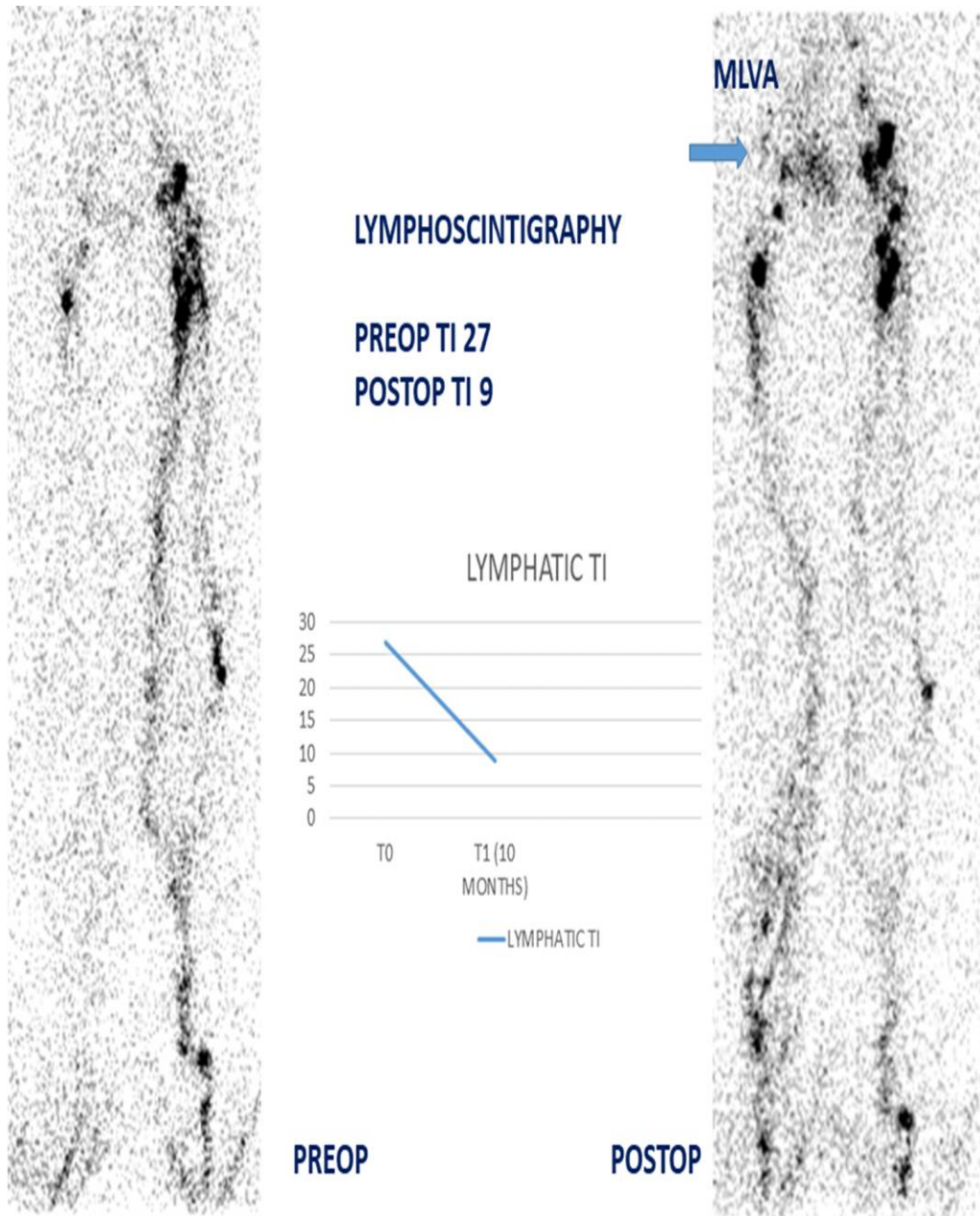


Imagen 3 Paciente después de ser intervenido con la técnica microquirúrgica, se evidencia la reducción de volumen en el miembro inferior derecho.



CASO CLÍNICO. N2 Linfedema de miembro inferior derecho, estadio II secundario al tratamiento de cáncer de próstata (imagen 1).

Imagen 1

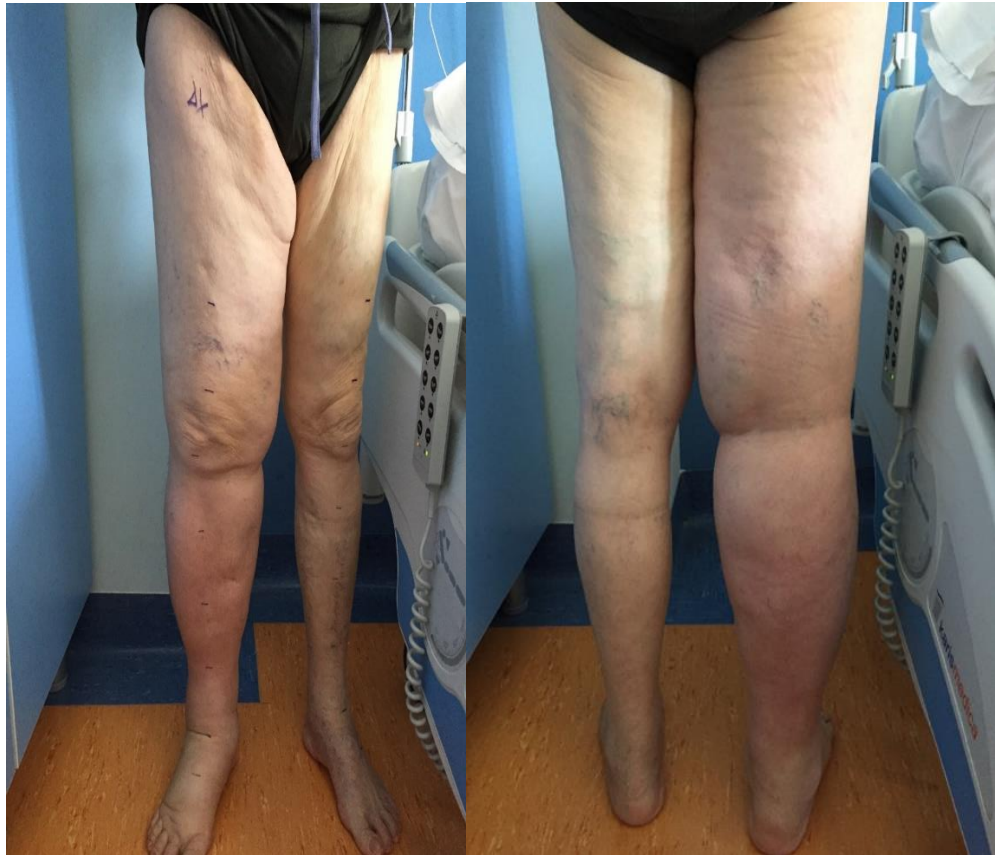


Imagen 2, resultado de la linfogammagrafía realizada en el paciente antes y después del intervento microquirúrgico.

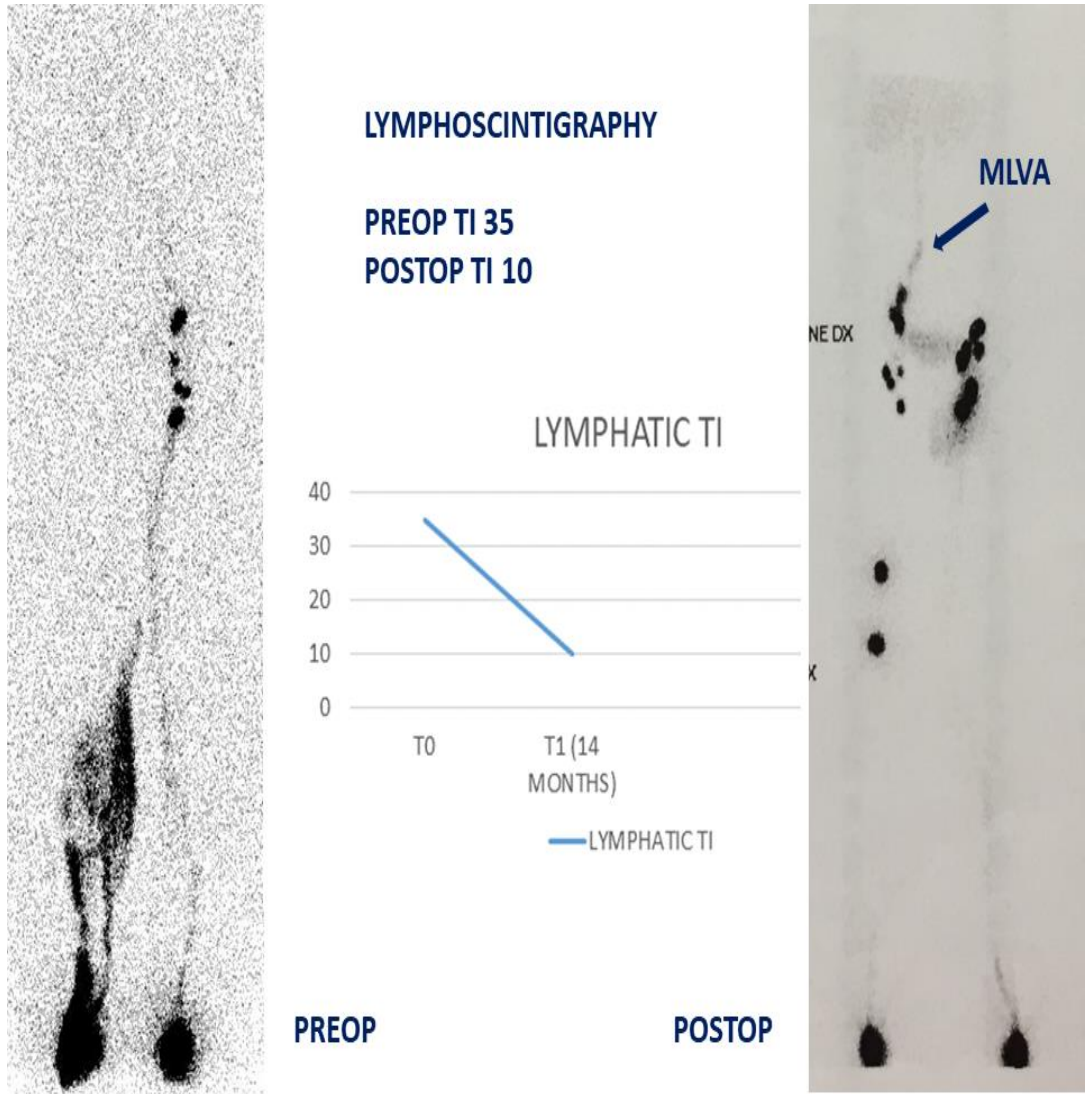


Imagen 3 paciente después de ser intervenido con la técnica microquirúrgica se observa la reducción del linfedema en el miembro inferior derecho.



Análisis estadístico

Descriptives

Descriptives

	Age	Lymphangitis (n/year)	Vol reduction by CDP	LymphAnast	PreopVol	1- 5y_Postop	ExcessVolRed	LyTI_Preop	LyTI_Postop
N	11	7	11	11	11	11	11	11	11
Missing	0	4	0	0	0	0	0	0	0
Mean	67.73	1.57	24.09	4.27	10213.64	8502.45	79.55	31.55	11.27
Median	68	1	20	4	10150	8430	80	33	11
Standard deviation	3.77	0.79	4.91	0.65	739.63	320.90	7.57	3.96	1.90
Minimum	61	1	20	3	9250	8125	70	25	8
Maximum	73	3	30	5	11350	9005	90	36	14

Descriptives

Frequencies

Frequencies of Lymphedema stage

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
Early second	7	64 %	64 %
Late second	4	36 %	100 %

Frequencies of VeinAnast

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
LA	5	45 %	45 %
MA	2	18 %	64 %
SIC	1	9 %	73 %
SIE	3	27 %	100 %

Frequencies of CompresGarment

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
Circular knit 8 hrs/day	7	64 %	64 %
Flat knit 12 hrs/day	4	36 %	100 %

Paired Samples T-Test

Paired Samples T-Test

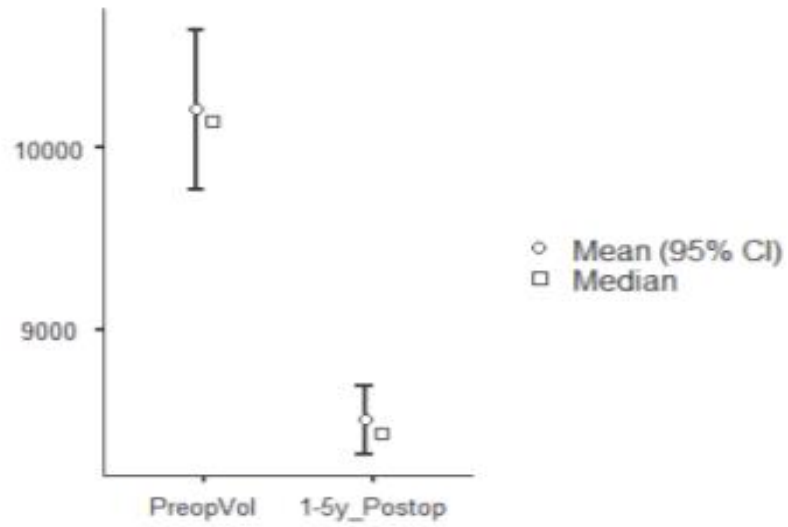
						95% Confidence Interval	
		Statistic	p	Mean difference	SE difference	Lower	Upper
PreopVol	1-5y_Postop	Wilcoxon W	66.00	< .001	1703.25	128.50	1402.50 2032.50
LyTI_Preop	LyTI_Postop	Wilcoxon W	66.00	0.004	20.00	0.92	18.00 22.50

Descriptives

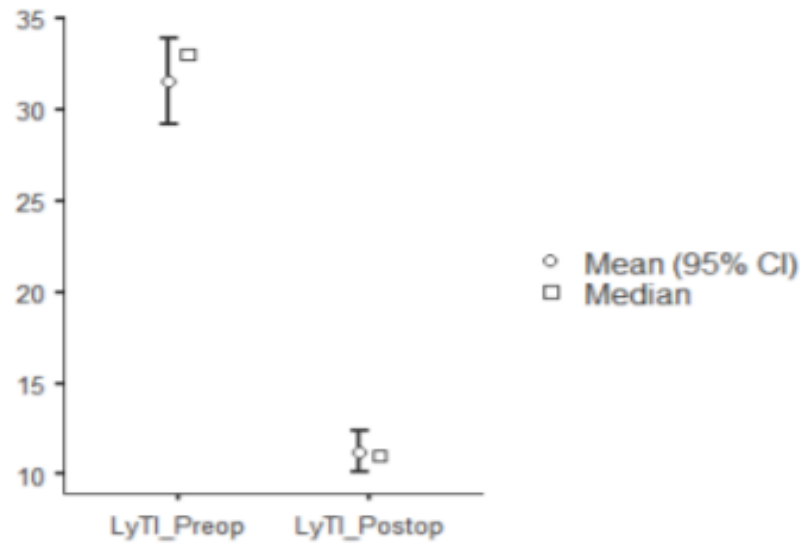
	N	Mean	Median	SD	SE
PreopVol	11	10213.64	10150	739.63	223.01
1-5y_Postop	11	8502.45	8430	320.90	96.75
LyTI_Preop	11	31.55	33	3.96	1.19
LyTI_Postop	11	11.27	11	1.90	0.57

Plots

PreopVol - 1-5y_Postop



LyTI_Preop - LyTI_Postop



Contingency tables

Contingency Tables

VeinAnast		Lymphedema stage		
		Early second	Late second	Total
LA	Observed	4	1	5
	% within row	80 %	20 %	100 %
	% within column	57 %	25 %	45 %
	% of total	36 %	9 %	45 %
MA	Observed	1	1	2
	% within row	50 %	50 %	100 %
	% within column	14 %	25 %	18 %
	% of total	9 %	9 %	18 %
SIC	Observed	1	0	1
	% within row	100 %	0 %	100 %
	% within column	14 %	0 %	9 %
	% of total	9 %	0 %	9 %
SIE	Observed	1	2	3
	% within row	33 %	67 %	100 %
	% within column	14 %	50 %	27 %
	% of total	9 %	18 %	27 %
Total	Observed	7	4	11
	% within row	64 %	36 %	100 %
	% within column	100 %	100 %	100 %
	% of total	64 %	36 %	100 %

χ^2 Tests

	Value	df	p
χ^2	2.50	3	0.475
N	11		

Contingency Tables

Contingency Tables

CompresGarment		Lymphedema stage		
		Early second	Late second	Total
Circular knit 8 hrs/day	Observed	7	0	7
	% within row	100 %	0 %	100 %
	% within column	100 %	0 %	64 %
	% of total	64 %	0 %	64 %
Flat knit 12 hrs/day	Observed	0	4	4
	% within row	0 %	100 %	100 %
	% within column	0 %	100 %	36 %
	% of total	0 %	36 %	36 %
Total	Observed	7	4	11
	% within row	64 %	36 %	100 %
	% within column	100 %	100 %	100 %
	% of total	64 %	36 %	100 %

χ^2 Tests

	Value	df	p
χ^2	11.00	1	< .001
Fisher's exact test	Inf		0.003
N	11		

Independent Samples T-Test

Independent Samples T-Test

		Statistic	p	Mean difference	SE difference
Age	Mann-Whitney U	9.00	0.412	-2.00	
Lymphangitis (n/year)	Mann-Whitney U	1.50	0.115	-1.00	
Vol reduction by CDP	Mann-Whitney U	12.00	0.751	-7.18e-5	
LymphAnast	Mann-Whitney U	4.50	0.057	1.00	
PreopVol	Mann-Whitney U	0.00	0.006	-1325.00	
1-5y_Postop	Mann-Whitney U	0.00	0.006	-583.50	
ExcessVolRed	Mann-Whitney U	0.00	0.009	12.89	
LyTL_Preop	Mann-Whitney U	5.00	0.106	-5.64	
LyTL_Postop	Mann-Whitney U	0.50	0.012	-3.00	

Group Descriptives

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
Age	Early second	7	67.00	67.00	3.42	1.29
	Late second	4	69.00	70.00	4.55	2.27
Lymphangitis (n/year)	Early second	3	1.00	1.00	0.00	0.00
	Late second	4	2.00	2.00	0.82	0.41
Vol reduction by CDP	Early second	7	23.57	20.00	4.76	1.80
	Late second	4	25.00	25.00	5.77	2.89
LymphAnast	Early second	7	4.57	5.00	0.53	0.20
	Late second	4	3.75	4.00	0.50	0.25
PreopVol	Early second	7	9750.00	9600.00	443.47	167.62
	Late second	4	11025.00	10950.00	225.46	112.73
1-5y_Postop	Early second	7	8291.43	8240.00	146.31	55.30
	Late second	4	8871.75	8885.00	121.21	60.61
ExcessVolRed	Early second	7	84.29	85.00	4.50	1.70
	Late second	4	71.25	70.00	2.50	1.25
LyTL_Preop	Early second	7	29.86	29.00	4.02	1.52
	Late second	4	34.50	34.50	1.29	0.65
LyTL_Postop	Early second	7	10.14	10.00	1.21	0.46
	Late second	4	13.25	13.50	0.96	0.48

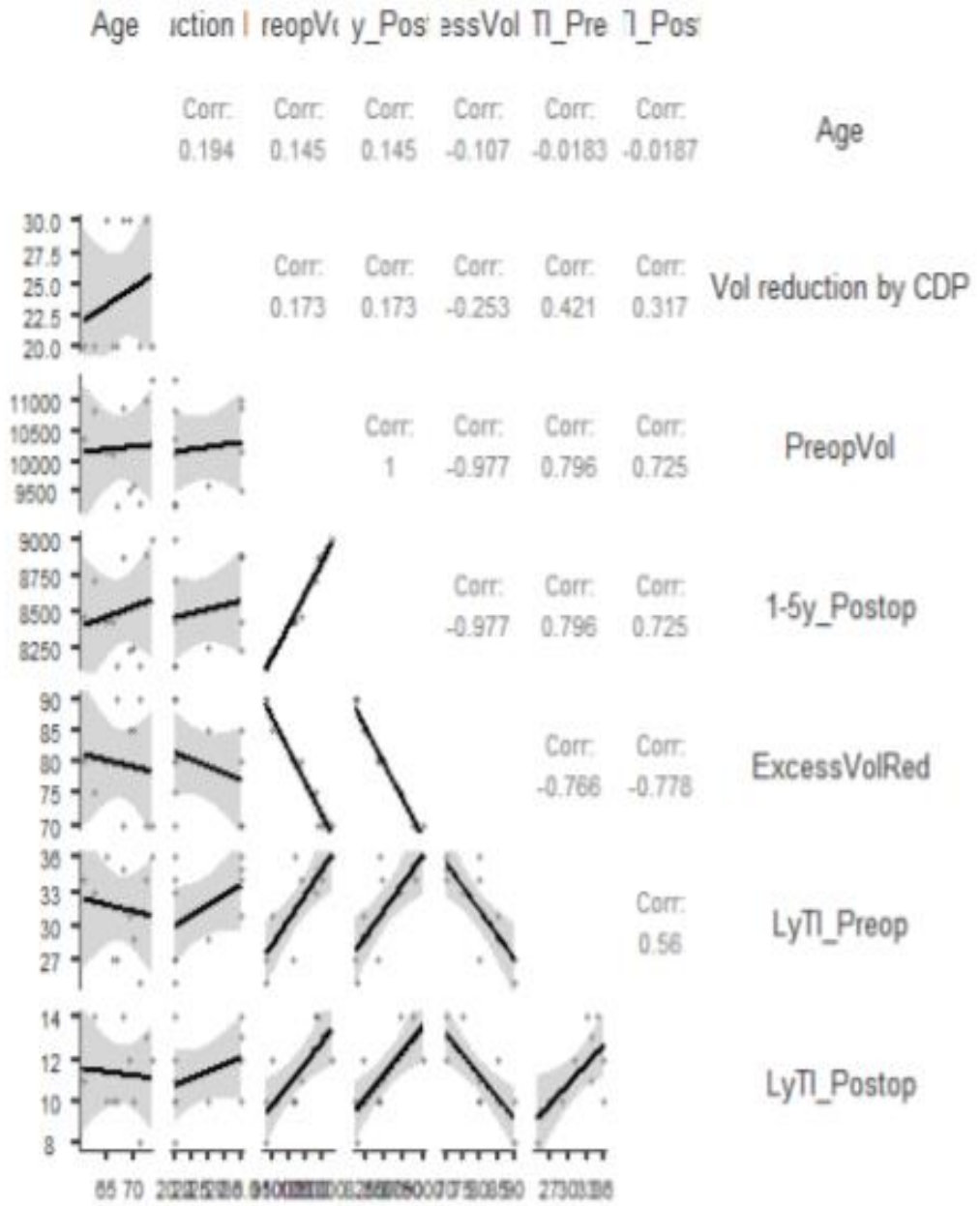
Correlation matrix

Correlation Matrix

		Age	Vol reduction by CDP	PreopVol	1- 5y_Postop	ExcessVolRed	LyTI_Preop	LyTI_Postop
Age	Spearman's rho	—						
	p-value	—						
	N	—						
Vol reduction by CDP	Spearman's rho	0.19	—					
	p-value	0.568	—					
	N	11	—					
PreopVol	Spearman's rho	0.15	0.17	—				
	p-value	0.673	0.610	—				
	N	11	11	—				
1-5y_Postop	Spearman's rho	0.15	0.17	1.00***	—			
	p-value	0.673	0.610	< .001	—			
	N	11	11	11	—			
ExcessVolRed	Spearman's rho	-0.11	-0.25	-0.98***	-0.98***	—		
	p-value	0.754	0.453	< .001	< .001	—		
	N	11	11	11	11	—		
LyTI_Preop	Spearman's rho	-0.02	0.42	0.80**	0.80**	-0.77**	—	
	p-value	0.957	0.197	0.003	0.003	0.006	—	
	N	11	11	11	11	11	—	
LyTI_Postop	Spearman's rho	-0.02	0.32	0.72*	0.72*	-0.78**	0.56	—
	p-value	0.956	0.342	0.012	0.012	0.005	0.073	—
	N	11	11	11	11	11	11	—

Note. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Plot



REFERENCIAS

1. Beltramino R.: Reseña histórica del linfedema. Linfología Abril 1999 N*12 (5) Pag. 17-24.
2. Akita S, Mitsukawa N, Rikihisa N, Kubota Y, Omori N, Mitsuhashi A, et al. Early diagnosis and risk factors for lymphedema following lymph node dissection for gynecologic cancer. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131:283-90. [[Links](#)]
3. Colicchia M, Sharma V, Abdollah F, Briganti A, RJ Karnes R. Therapeutic Value of Standard Versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer. *Curr Urol Rep.* 2017;18:51. [[Links](#)]
4. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2010;119:60-4. [[Links](#)]
5. Kim JH, Choi JH, Ki EY, Lee SJ, Yoon JH, Lee KH, et al. Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer. *Int J Cancer* 2012;22:686-91. [[Links](#)]

6. Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Clinical and pathological characteristics and recurrence rates of Stage T1c versus T2a or T2b prostate cancer. J Urol. 1999;161 (5):1525-1529. [[Links](#)]
7. Heidenreich A, von Knobloch R, Varga Z. Extended pelvic lymphadenectomy inpatients undergoing radical prostatectomy in prostate cancer: high incidence of lymph node metastases. J Urol. 2001;167(4):1681-1684. [[Links](#)]
8. Heidenreich A, von Knobloch R, Varga Z, Hofmann R. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retrobic prostatectomy- data on >300 cases. Proc ASCO 2005;22:409. [[Links](#)]
9. Algari M, Colton MD, Seidmon EJ, Greenberg RE, Hanno PM. The staging pelvic lymphadenectomy: implication as an adjunctive procedure for clinically localized prostate cancer. J Urol. 1997;162:243-6. [[Links](#)]
10. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, Hamm M and Harzmann R, Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer, J Urol 166 (2001), pp. 1715–1719. [[Links](#)]
11. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2004;172(5 Pt 1):1840-1844. [[Links](#)]
12. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum

PSA<10 ng/ml undergoing radical prostatectomy for prostate cancer?.

Eur Urol. 2006;50(2):272-279. [[Links](#)]

13. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. European Urology. 2006;49(6):1019-1027.
14. Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Vöge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. J Urol. 1996;156(6):1969-1971. [[Links](#)]
15. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. Urol Clin North Am. 1993; 20(4):713-725. [[Links](#)]
16. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified technique. J Urol. 1997;158(5):1891-1894. [[Links](#)]
17. Nicolás Pereira ,Takumi Yamamoto.Linfedema de extremidades inferiores secundario al tratamiento oncológico:actualización en el diagnostico y tratamiento.

18. Kim SJ, Park YD. Effects of complex decongestive physiotherapy on the oedema and the quality of life of lower unilateral lymphoedema following treatment for gynecological cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17:463-8. [[Links](#)]
19. Iwersen LF, Sperandio FF, Toriy AM, Palú M, Medeiros da Luz C. Evidence-based practice in the management of lower limb lymphedema after gynecological cancer. *Physiother Theory Pract*. 2017;33:1-8. [[Links](#)]
20. Benoit L, Boichot C, Cheynel N, Arnould L, Chauffert B, Cuisenier J, et al. Preventing lymphedema and morbidity with an omentum flap after ilioinguinal lymph node dissection. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:793-9. [[Links](#)]
21. Morotti M, Menada MV, Boccardo F, Ferrero S, Casabona F, Villa G, et al. Lymphedema microsurgical preventive healing approach for primary prevention of lower limb lymphedema after inguinofemoral lymphadenectomy for vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:769-74. [[Links](#)]
22. Boccardo F, Valenzano M, Costantini S, Casabona F, Morotti M, Sala P, et al. LYMPHA Technique to Prevent Secondary Lower Limb Lymphedema. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3558-63. [[Links](#)]

23. Hareyama H, Hada K, Goto K, Watanabe S, Hakoyama M, Oku K, et al. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:751-7. [[Links](#)]
24. Yamamoto T, Yamamoto N, Yamashita M, Furuya M, Hayashi A, Koshima I. Efferent Lymphatic Vessel Anastomosis: Supermicrosurgical Efferent Lymphatic Vessel-to-Venous Anastomosis for the Prophylactic Treatment of Subclinical Lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2016;76:424-7. [[Links](#)]
25. Mihara M, Hara H, Tange S, Zhou HP, Kawahara M, Shimizu Y, et al. Multisite Lymphaticovenular Bypass Using Supermicrosurgery Technique for Lymphedema Management in Lower Lymphedema Cases. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138:262-72. [[Links](#)]
26. Seki Y, Yamamoto T, Yoshimatsu H, Hayashi A, Kurazono A, Mori M, et al. The Superior-Edge-of-the-Knee Incision Method in Lymphaticovenular Anastomosis for Lower Extremity Lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136:665e-75e. [[Links](#)]
27. Chang DW, Suami H, Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:1305-14. [[Links](#)]

28. Koshima I, Nanba Y, Tsutsui T, Takahashi Y, Itoh S. Long-term follow-up after lymphaticovenular anastomosis for lymphedema in the leg. *J Reconstr Microsurg.* 2003;19:209-15. [[Links](#)]
29. Mihara M, Hara H, Tange S, Zhou HP, Kawahara M, Shimizu Y, et al. Multisite Lymphaticovenular Bypass Using Supermicrosurgery Technique for Lymphedema Management in Lower Lymphedema Cases. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138:262-72. [[Links](#)]
30. Seki Y, Yamamoto T, Yoshimatsu H, Hayashi A, Kurazono A, Mori M, et al. The Superior-Edge-of-the-Knee Incision Method in Lymphaticovenular Anastomosis for Lower Extremity Lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136:665e-75e. [[Links](#)]
31. Cormier JN, Rourke L, Crosby M, Chang D, Armer J. The surgical treatment of lymphedema: A systematic review of the contemporary literature (2004-2010). *Ann Surg Oncol.* 2012;19:642-51. [[Links](#)]
32. Becker C, Assouad J, Riquet M, Hidden G. Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. *Ann Surg.* 2006;243:313-5. [[Links](#)]
33. Miranda Garcés M, Mirapeix R, Pons G, Sadri A, Masià J. A Comprehensive Review of the Natural Lymphaticovenous Communications and Their Role in Lymphedema Surgery. *J. Surg. Oncol.* 2016;113:374-80. [[Links](#)]

34. Aschen SZ, Farias-Eisner G, Cuzzone DA, Albano NJ, Ghanta S, Weitman ES, et al. Lymph node transplantation results in spontaneous lymphatic reconnection and restoration of lymphatic flow. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:301-10. [[Links](#)]
35. Dayan JH, Dayan E, Smith ML. Reverse lymphatic mapping: A new technique for maximizing safety in vascularized lymph node transfer. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135:277-85. [[Links](#)]
36. Cheng MH, Huang JJ, Nguyen DH, Saint-Cyr M, Zenn MR, Tan BK, et al. A novel approach to the treatment of lower extremity lymphedema by transferring a vascularized submental lymph node flap to the ankle. *Gynecol Oncol*. 2012;126:93-8. [[Links](#)]
37. Campisi C, Boccardo F. Microsurgical techniques for lymphedema treatment: derivative lymphatic-venous microsurgery. *World J Surg*. 2004;28:609Y613
38. Campisi C, Boccardo F, Tacchella M. Reconstructive microsurgery of lymph vessels: the personal method of lymphatic-venous-lymphatic (LVL) interpositioned grafted shunt. *Microsurgery*. 1995;16:161Y166.
39. Campisi C, Boccardo F. Terapia Funzionale Completa del Linfedema (CLyFT: Complete Lymphedema Functional Therapy): efficace strategia terapeutica in 3 fasi. *Linfologia*. 2008;1:20Y23

40. Boccardo F, Fulcheri E, Villa G, Molinari L , Campisi C, Dessalvi S ,
Murdaca G, Campisi C , Santi L, Parodi A , Puppo F , Campisi C . Lymphatic
microsurgery to treat Lymphedema.2013
41. Boccardo F, Dessalvi S, Villa G, Campisi CC, Campisi C. Surgical
prevention of Lymphedema following lymphnode dissection:
LY.M.P.H.A. technique. JTAVR (Journal of Theoretical and Applied
Vascular Research) 2017;2(3):137-143.
42. Boccardo F, Valenzano M, Costantini S, Casabona F, Morotti M, Sala P,
De Cian F, Molinari L, Spinaci S, Dessalvi S, Campisi CC, Villa G,
Campisi C. LYMPHA Technique to Prevent Secondary Lower Limb
Lymphedema. Ann Surg Oncol. 2016 Oct;23(11):3558-3563. doi:
10.1245/s10434-016-5282-4. Epub 2016 May 24.
Impact Factor: 3.681 (2018) - 4.097 (5 year)
43. 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 Sep;34(6):421-4. doi:
10.1002/micr.22254. Epub 2014 Mar 26. Erratum in: Microsurgery. 2015
Jan;35(1):83. DeCian, Franco [corrected to De Cian, Franco].
Impact Factor: 1.945 (2018) - 1.956 (5 year)

44. 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 Mar;46(1):20-6. PUBMED ID: 23930438
Impact Factor: 0.674 (2018) - 2.347 (5 year)
45. Boccardo F, Dessalvi S, Campisi C, Molinari L, Spinaci S, Talamo G, Campisi C. Microsurgery for groin lymphocele and lymphedema after oncologic surgery. *Microsurgery*. 2014 Jan;34(1):10-3. doi: 10.1002/micr.22129. Epub 2013 Jul 11.
Impact Factor: 1.945 (2018) - 1.956 (5 year)
46. Boccardo F, Fulcheri E, Villa G, Molinari L, Campisi C, Dessalvi S, Murdaca G, Campisi C, Santi PL, Parodi A, Puppo F, Campisi C. Lymphatic microsurgery to treat lymphedema: techniques and indications for better results. *Ann Plast Surg*. 2013 Aug;71(2):191-5. doi: 10.1097/SAP.0b013e31824f20d4.
Impact Factor: 1.448 (2018) - 1.623 (5 year)
47. Boccardo F, Campisi CC, Molinari L, Dessalvi S, Santi PL, Campisi C. Lymphatic complications in surgery: possibility of prevention and therapeutic options. *Updates Surg*. 2012 Sep;64(3):211-6. doi: 10.1007/s13304-012-0165-0. Epub 2012 Jul 21.
Impact Factor: 2.476 (2018)

48. Boccardo F, Campisi CC, Murdaca G, Benatti E, Boccardo C, Puppo F, Campisi C. Prevention of lymphatic injuries in surgery. *Microsurgery*. 2010 May;30(4):261-5. doi: 10.1002/micr.20735.
Impact Factor: 1.945 (2018) - 1.956 (5 year)
49. Boccardo F, Casabona F, Friedman D, Puglisi M, De Cian F, Ansaldi F, Campisi C. Surgical prevention of arm lymphedema after breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol*. 2011 Sep;18(9):2500-5. doi: 10.1245/s10434-011-1624-4. Epub 2011 Mar 3.
Impact Factor: 3.681 (2018) - 4.097 (5 year)

