



THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PERIPHERAL LYMPHEDEMA: 2023 CONSENSUS DOCUMENT OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY

Questo documento di consenso della Società internazionale di linfologia (ISL) è l'ultima revisione del documento del 1995 per la valutazione e la gestione del linfedema periferico (1). Si basa su modifiche: [A] suggerite e pubblicate in seguito al XVI Congresso internazionale di linfologia (ICL) del 1997 a Madrid, Spagna (2), discusse al XVII ICL del 1999 a Chennai, India (3) e considerate confermate alla riunione del Comitato esecutivo (ISL) del 2000 a Hinterzarten, Germania (4); [B] derivate dall'integrazione di discussioni e commenti scritti ottenuti durante e in seguito al XVIII ICL del 2001 a Genova, Italia, come modificate alla riunione del Comitato esecutivo ISL del 2003 a Cordova, Argentina (5); [C] suggerito da commenti, critiche e confutazioni come pubblicato nel numero di dicembre 2004 di Lymphology (6); [D] discusso sia nel XX ICL del 2005 a Salvador, Brasile, sia nel XXI ICL del 2007 a Shanghai, Cina e modificato nella riunione del Comitato esecutivo del 2008 a Napoli, Italia (7,8); [E] modificato da discussioni e commenti scritti dal XXII ICL del 2009 a Sydney, Australia, dal XXIII ICL del 2011 a Malmo, Svezia, dalle riunioni del Comitato esecutivo del 2012 (9); [F] discussioni al XXIV ICL del 2013 a Roma, Italia, e al XXV ICL del 2015 a San Francisco, USA, nonché da molteplici commenti scritti e feedback dal Comitato esecutivo e da altri membri dell'ISL durante la stesura del 2016 (10); discussioni informali al XXVI ICL di Barcellona, Spagna; [G] discussioni in una sessione post congressuale dedicata e mirata al XXVII ICL di Iguazu, Argentina (2019) seguita da ulteriori commenti scritti del Comitato esecutivo e altri (11); e [H] discussioni e commenti scritti dal XXVIII ICL di Atene, Grecia (2021), e dal XXIX ICL di Genova, Italia (2023).

Il documento tenta di amalgamare l'ampio spettro di protocolli e pratiche sostenuti in tutto il mondo per la diagnosi e il trattamento del linfedema periferico in una proclamazione coordinata che rappresenta un "Consenso" della comunità internazionale basato su vari livelli di evidenza. Il documento non intende ignorare le considerazioni cliniche individuali per pazienti complessi né impedire il trattamento clinico o il progresso della ricerca. Non intende essere una formulazione legale da cui si potrebbero usare variazioni per descrivere o definire la negligenza medica. La Società comprende che in alcune cliniche il metodo di trattamento deriva da standard nazionali mentre in altre l'accesso alle attrezzature mediche, alle competenze tecniche e alle forniture è limitato; pertanto, le valutazioni e i trattamenti suggeriti potrebbero essere poco pratici.

L'adattabilità e l'inclusività hanno il prezzo che i membri possono giustamente essere critici su ciò che vedono come vaghezza o imprecisione nelle definizioni, qualificatori nella scelta delle parole (ad esempio, l'uso di "potrebbe ... forse ... poco chiaro", ecc.) e menzioni (anche se senza approvazione) di opzioni di trattamento supportate da dati concreti limitati (pochi studi clinici randomizzati). La maggior parte dei membri è frustrata dal fatto che NESSUN metodo di trattamento è stato realmente sottoposto a una meta-analisi soddisfacente (per non parlare di uno studio rigoroso, randomizzato e controllato). Con questa comprensione, l'assenza di studi clinici condotti in modo ottimale e di risposte definitive, e con tecnologie emergenti e nuovi approcci e scoperte all'orizzonte, un certo grado di incertezza, ambiguità e flessibilità insieme all'insoddisfazione per l'attuale valutazione e gestione del linfedema è appropriato e prevedibile.

Continuiamo a lottare per mantenere il documento conciso bilanciando la necessità di profondità, ampiezza e dettagli. Con queste considerazioni in mente, crediamo che questa versione del 2023 presenti un Consenso che abbraccia l'intera appartenenza all'ISL, riconosce gli standard nazionali ma li supera, identifica e stimola aree promettenti per la ricerca futura e rappresenta il miglior giudizio dell'appartenenza all'ISL su come approcciare i pazienti con linfedema periferico alla luce delle prove attualmente disponibili. Pertanto, il documento è stato e dovrebbe continuare a essere contestato e dibattuto sulle pagine di Lymphology (ad esempio, come Lettere all'editore) e idealmente rimarrà un punto focale continuo per una discussione approfondita in conferenze locali, nazionali e internazionali in linfologia e discipline correlate. Prevediamo inoltre che, con l'evolversi dell'esperienza e l'emergere di nuove idee e tecnologie, questo "documento vivente" subirà ulteriori revisioni e perfezionamenti periodici, man mano che la pratica e i fondamenti concettuali della medicina e in particolare della linfologia cambiano e avanzano.

I. CONSIDERAZIONI GENERALI

Come punto di partenza fondamentale, il linfedema è una manifestazione esterna (e/o interna) di insufficienza del sistema linfatico e trasporto linfatico alterato. Alcuni membri preferiscono definire il linfedema periferico come un sintomo o segno derivante da una malattia linfatica sottostante. È definito come una malattia dalla Classificazione internazionale delle malattie dell'Organizzazione mondiale della sanità. Il linfedema può essere un fenomeno isolato o associato a una moltitudine di altre sequele locali invalidanti o anche a sindromi sistemiche pericolose per la vita.

La sua natura può essere acuta, transitoria o cronica. Nella sua forma più pura, il disturbo centrale è un fallimento a bassa portata (insufficienza meccanica, edema a basso flusso, insufficienza a basso volume) del sistema vascolare linfatico; ovvero, il trasporto linfatico complessivo è ridotto. Questo squilibrio deriva da una displasia linfatica congenita (linfedema primario) o da obliterazione acquisita, come dopo una dissezione operatoria (ad esempio, rimozione di vasi linfatici e linfonodi ascellari o retroperitoneali, in particolare nel contesto di trattamento del cancro) o altre cause come traumi o filariosi. La maggior parte del linfedema nel mondo è di natura secondaria (forse l'85%). Questi esempi possono essere confusi perché potrebbero non essere radicali (campionamento del nodo a raffica), anche se possono causare linfedema, come da irradiazione, trauma o linfangite ripetuta con linfangiosclerosi (linfedema secondario) o come

conseguenza di una carenza funzionale (ad esempio, crescita o ricrescita linfatica inadeguata, linfangiospasma, stasi e insufficienza valvolare nel linfedema primario o secondario. Tuttavia, il denominatore comune è che il trasporto del sistema linfatico (siano essi vasi, nodi, interstizio, ecc., o combinazioni) è sceso al di sotto della capacità necessaria per gestire il carico presentato di filtrato microvascolare, comprese proteine plasmatiche e cellule che normalmente perdono dal flusso sanguigno nell'interstizio. Recenti lavori hanno evidenziato e rafforzato che quasi tutto il fluido interstiziale alla fine diventa e viene trasportato come linfa. Il gonfiore è prodotto dall'accumulo nello spazio extracellulare di acqua in eccesso, proteine plasmatiche filtrate/diffuse, cellule del sangue extravascolari e prodotti cellulari parenchimali/stromali. Questo processo culmina nella proliferazione di elementi parenchimali e stromali con eccessiva deposizione di sostanze della matrice extracellulare e tessuto adiposo (che inizia precocemente). L'insufficienza ad alto output (insufficienza dinamica, edema ad alto flusso, insufficienza ad alto volume) della circolazione linfatica, d'altro canto, si verifica quando una normale o aumentata capacità di trasporto di vasi linfatici intatti viene sopraffatta da un carico eccessivo di filtrato capillare sanguigno. Esempi includono cirrosi epatica (ascite), associata a sindrome nefrosica (anasarca), insufficienza cardiaca destra e insufficienza venosa della gamba (edema periferico). Sebbene il percorso finale sia la manifestazione di edema tissutale ogni volta che la formazione di linfa supera l'assorbimento di linfa, queste ultime entità dovrebbero essere opportunamente distinte dal linfedema, che è caratterizzato da un trasporto linfatico ridotto. In alcune sindromi in cui il fallimento del trasporto linfatico ad alto output è di lunga data, può verificarsi un graduale deterioramento funzionale dei linfatici drenanti e quindi ridurre la capacità di trasporto complessiva. Una capacità circolatoria linfatica ridotta si sviluppa quindi di fronte a una maggiore filtrazione capillare del sangue. Esempi includono infezioni ricorrenti, ustioni termiche e ripetute reazioni allergiche. Queste ultime condizioni sono associate a "insufficienza della valvola di sicurezza" del sistema linfatico in cui il carico linfatico aumenta oltre il flusso "normale" alla fine per essere sopraffatto e questo può essere considerato una forma mista di edema/linfedema e come tale è particolarmente problematico da trattare. Il linfedema periferico associato a sindromi da reflusso chiloso e non chiloso è una condizione rara ma complessa che richiede misure diagnostiche e metodi di trattamento specifici. Esistono altre diagnosi complicate (ad esempio, genetiche con sindromi di Turner o Noonan e uno spettro in espansione di linfedema ereditari dovuti a varianti genetiche patogene specifiche o malformazioni arteriose/venose) che richiedono un'attenzione speciale. Un'altra considerazione nella diagnosi differenziale è il lipedema. Il lipedema puro è una condizione di accumulo anomalo di grasso e non è una malattia correlata al sistema linfatico (almeno nelle fasi iniziali). In queste fasi iniziali, i risultati dell'imaging convenzionale con linfoscintigrafia e ICG dimostrano in genere una normale funzione linfatica. Nelle fasi successive (e con obesità patologica), il linfedema può diventare una comorbilità complicata (inclusa l'imaging che dimostra alterazioni linfatiche) e i trattamenti del linfedema possono essere utili. Esistono molte presentazioni diverse e spesso ci sono opinioni contrastanti tra gli esperti in merito a definizione, diagnosi e trattamento personalizzato. Nel trattamento del linfedema "classico" degli arti (ovvero, linfedema periferico), il miglioramento del gonfiore può essere solitamente ottenuto con una terapia non chirurgica. Poiché il

linfedema diventa il più delle volte una condizione cronica, generalmente incurabile, in genere richiede, come altri disturbi cronici, cure e attenzioni per tutta la vita, insieme a supporto psicosociale. La continua necessità di terapia non significa a priori che il trattamento sia insoddisfacente, anche se spesso non è ottimale. Ad esempio, i pazienti con diabete mellito continuano ad aver bisogno di farmaci (insulina) o di una dieta speciale (ipocalorica, povera di zuccheri) per mantenere l'omeostasi metabolica. Allo stesso modo, i pazienti con insufficienza venosa cronica richiedono una terapia di compressione esterna per tutta la vita per ridurre al minimo l'edema, la lipodermatosclerosi e le ulcerazioni cutanee. Anche la compliance e l'aderenza del paziente sono essenziali per un esito migliore. Con l'insufficienza venosa cronica, una scarsa compliance del paziente può essere causalmente associata a ulcerazioni cutanee progressive, iperpigmentazione e altri cambiamenti trofici nella parte inferiore della gamba. Allo stesso modo, il mancato controllo del linfedema può portare a infezioni ripetute (cellulite/linfangite), cambiamenti trofici elefantini progressivi nella pelle, talvolta invalidità invalidante e, in rare occasioni, lo sviluppo di un linfangiosarcoma altamente letale (ampiamente noto come sindrome di Stewart Treves).

L'ambiente specifico di esame, diagnosi e trattamento (clinica, ospedale, team adeguatamente progettati, ecc.) così come le condizioni del paziente (deambulazione, portabilità, fragilità, ecc.) possono influenzare la cura e il trattamento individuali del paziente. Ci sono sforzi (ad esempio, LIMPRINT per catturare le dimensioni e l'impatto dell'edema cronico in diversi paesi e servizi sanitari in tutto il mondo).

Prevenzione/identificazione precoce e trattamento

La promulgazione di elenchi di fattori di rischio per il linfedema secondario è diventata un problema evidenziato a causa delle pubblicazioni di "cose da fare e cosa non fare". Si tratta in gran parte di aneddoti e non sufficientemente o rigorosamente indagati.

Alcune precauzioni (come evitare calore eccessivo su un arto "a rischio", non somministrare chemioterapia nell'arto a meno che non sia necessario dal punto di vista medico o cercare di evitare infezioni) si basano su principi fisiologici (ad esempio, il calore e il trattamento endovenoso aumentano il carico linfatico), sebbene manchino prove scientifiche a supporto o confutazione di queste specifiche. Pertanto, l'uso standard di alcuni di questi "cosa non fare" per la riduzione del rischio di linfedema potrebbe non essere appropriato e potrebbe sottoporre i pazienti a paura non necessaria e a inevitabilità verso le attività, che potrebbero avere altre conseguenze indesiderate. Altre caratteristiche sono supportate da solide prove scientifiche. In particolare, un BMT più elevato (in particolare >25-30), una dissezione dei linfonodi più estesa, procedure chirurgiche più estese, ricezione di terapia adiuvante (inclusa radioterapia o chemioterapia) e l'essere insufficientemente attivi aumentano il rischio per il sviluppo del linfedema. Va notato che la maggior parte degli studi pubblicati sull'incidenza del linfedema secondario delle estremità riporta una probabilità inferiore al 50% di sviluppare linfedema con operazioni al bacino nodale (rimozione dei linfonodi drenanti), irradiazione e chemioterapia a base di taxani. È sostanzialmente inferiore quando vengono intrapresi trattamenti più conservativi, ad esempio lumpectomia con biopsia del linfonodo sentinella. I concetti di prevenzione "primaria" e "secondaria" (inclusa la riduzione del rischio) stanno ricevendo sempre più attenzione con un nuovo concetto emergente di prevenzione "terziaria": prevenzione "primaria" per evitare

il linfedema prima della sua insorgenza; prevenzione "secondaria" per il trattamento del linfedema in fase iniziale; e prevenzione "terziaria" per il trattamento del linfedema in fase avanzata. Le tecniche di imaging operatorio per ridurre l'impatto sul sistema linfatico identificando i vasi linfatici e i linfonodi da evitare durante le procedure di trattamento del cancro vengono applicate con attenzione. Una recente ricerca che ha utilizzato la mappatura linfatica inversa ha dimostrato buoni risultati con una riduzione documentata dell'insorgenza di linfedema rispetto ai controlli operati. Altre misure preventive operative come gli shunt linfatici venosi profilattici (LYMPHA) come misure preventive nei pazienti ad alto rischio hanno dimostrato di ridurre l'incidenza del linfedema post-operatorio in diversi studi (sebbene manchino studi a lungo termine). Esercizio fisico, perdita di peso, drenaggio linfatico (MLD) eseguito dal terapeuta e auto-manuale e istruzione per la prevenzione del linfedema secondario continuano a essere sottoposti a indagine e implementazione con prove da RCT che suggeriscono il potenziale dell'esercizio fisico per ridurre il rischio di linfedema secondario, in particolare per i soggetti considerati ad alto rischio (ad esempio, a cui sono stati rimossi più linfonodi). Le tecniche di radioterapia migliorano costantemente per ridurre e isolare i danni secondari. Gli studi hanno dimostrato che la diagnosi precoce e la prevenzione (ad esempio, la compressione) sono state efficaci nel ridurre l'incidenza. Sono necessarie ulteriori ricerche e tutti questi approcci e tecniche dovranno essere moderati da effettive riduzioni del rischio di sviluppare linfedema in popolazioni specifiche in base alle prove di incidenza emergenti. È emersa la questione di quando monitorare un paziente per i pazienti sottoposti a trattamento oncologico. Sono stati sviluppati modelli di sorveglianza prospettica (PSM) per affrontare la diagnosi precoce del linfedema che porta a un trattamento più precoce ed efficace. Il modello di sorveglianza prospettica prevede una valutazione del trattamento oncologico preoperatorio in cui vengono stabilite le misurazioni del volume basale degli arti (entrambi gli arti) e della mobilità funzionale. Alcune cliniche con la disponibilità di spettroscopia di bioimpedenza (BIS), costante dielettrica tissutale (TDC) o altri dispositivi di misurazione possono utilizzarli per rilevare cambiamenti precoci nell'accumulo di liquidi tissutali. I pazienti vengono quindi seguiti in modo prospettico (ad esempio, intervalli di 3 mesi per il primo anno durante e dopo il trattamento oncologico e poi meno frequentemente). Le visite includono supporto psicosociale e rivalutazione del volume degli arti e della mobilità funzionale per offrire un confronto con le misure di base per consentire l'identificazione di cambiamenti significativi associati all'insorgenza subclinica del linfedema. Il linfedema subclinico è misurabile a basse soglie diagnostiche (ad esempio, variazione del volume dell'arto in eccesso del 3-5% rispetto al basale nel gonfiore non dovuto a variazione di peso, ovvero determinata misurando entrambi gli arti ed essendo consapevoli della dominanza dell'arto) e può inizialmente presentarsi in un solo segmento dell'arto (che può essere identificato utilizzando TDC). L'identificazione del linfedema subclinico facilita un intervento conservativo precoce e probabilmente ridurrà le possibilità che la condizione progredisca verso uno stadio avanzato cronico. L'identificazione e il trattamento del linfedema in una fase precoce offrono un maggiore successo del trattamento e potenziali risparmi sui costi con programmi di gestione conservativa tra cui indumenti compressivi, istruzione per l'auto-cura (breve anatomia, cura della pelle, controllo del peso, ecc.), auto-MLD (e/o partner/caregiver-MLD), supporto

psicosociale ed esercizio fisico. L'identificazione precoce può anche offrire l'opportunità di shunt linfatico-venosi o altri approcci chirurgici in situazioni appropriate per offrire una potenziale prevenzione per tutta la vita di ulteriori trattamenti.

II. STADIAZIONE DEL LINFEDEMA.

La maggior parte dei membri dell'ISL si affida a una scala a tre stadi per la classificazione di un arto linfedematoso con riconoscimento dello Stadio 0, che si riferisce a una condizione latente o subclinica in cui il gonfiore non è ancora evidente nonostante il trasporto linfatico compromesso, le lievi alterazioni del fluido/composizione tissutale e i cambiamenti nei sintomi soggettivi. Può essere transitorio e può persistere mesi o anni prima che si verifichi un edema conclamato (Stadi 1-III). La valutazione dei cambiamenti precoci del fluido può essere eseguita utilizzando l'analisi BIS, TDC. Lo stadio I rappresenta un accumulo precoce di fluido con un contenuto proteico relativamente elevato (ad esempio, rispetto all'edema "venoso") che si attenua con l'elevazione dell'arto. Può verificarsi una formazione di avvallamenti. Può anche essere osservato un aumento di vari tipi di cellule proliferanti. Lo stadio II comporta l'accumulo permanente di solidi patologici come grasso e proteine e l'elevazione dell'arto da sola raramente riduce il gonfiore dei tessuti, e si manifesta la formazione di fossette. Più avanti nello stadio II, l'arto potrebbe non presentare fossette poiché si sviluppano grasso sottocutaneo in eccesso e fibrosi. Lo stadio III comprende l'elefantiasi linfostatica in cui la formazione di fossette può essere assente e si sono sviluppate alterazioni trofiche della pelle come acantosi, alterazioni del carattere e dello spessore della pelle, ulteriore deposizione di grasso e fibrosi, e si sono sviluppate escrescenze verrucose.

Va notato che un arto può presentare più di uno stadio, il che può riflettere alterazioni in diversi territori linfatici.

Questi stadi si riferiscono solo alle condizioni fisiche delle estremità. È necessario formulare una classificazione più dettagliata e inclusiva in base alla migliore comprensione dei meccanismi patogeni del linfedema (ad esempio, natura e grado di linfoangiodisplasia, perturbazioni del flusso linfatico, malsviluppo della valvola linfatica e disfunzione nodale come definita da caratteristiche anatomiche, imaging e test fisiologici) e disturbi genetici sottostanti, che vengono gradualmente chiariti. Le pubblicazioni che combinano sia i risultati fisici (fenotipici) con l'imaging linfatico funzionale, nonché quelle classificazioni che propongono l'inclusione della classificazione della disabilità, la valutazione dell'infiammazione e persino i cambiamenti immunoistochimici determinati dalla biopsia di linfonodi/vasi stanno prevedendo la futura evoluzione della stadiazione. Alcune di queste sono state proposte che includono l'imaging, ma non sono ancora state incorporate nella stadiazione completa e non c'è ancora un accordo su alcun protocollo particolare. Inoltre, l'incorporazione di informazioni genotipiche, ampliate da quelle disponibili nello screening attuale, farebbe progredire ulteriormente la stadiazione e la classificazione dei pazienti con linfedemi periferici (e altri). In ogni stadio, una valutazione della gravità limitata ma comunque funzionale ha utilizzato semplici differenze di volume in eccesso valutate come minime (aumento >5 $<20\%$ del volume dell'arto), moderate (aumento del 20-40%) o gravi (aumento $>40\%$). Alcune cliniche preferiscono utilizzare >5 -10% come minimo e >10 - $<20\%$ come lieve. I differenziali di volume sono più comunemente determinati utilizzando la misurazione circonferenziale a causa dell'ampia disponibilità e del basso

costo. Si preferisce un nastro flessibile non elastico e la formula del cono troncato viene utilizzata per calcolare il volume.

La volumetria dello spostamento dell'acqua viene utilizzata in alcune cliniche per i volumi del braccio o dell'intera gamba o della parte inferiore sebbene vi siano alcuni limiti pratici (ad esempio, dimensione dell'arto, misurazione delle aree vicino alla radice di l'arto e problemi di igiene).

La perometria offre un'elevata accuratezza utilizzando fasci di luce infrarossa per stimare il volume dell'arto, ma il costo dell'attrezzatura è significativo per le cliniche più piccole e la mano e il piede non sono inclusi. Un uso corretto richiede che l'arto sia perpendicolare durante la misurazione poiché una posizione obliqua darà un volume errato. Infine, in presenza di linfedema bilaterale, le differenze di volume tra gli arti devono essere interpretate con cautela.

I medici incorporano anche fattori come estensione e posizione, comparsa di attacchi di erisipela, infiammazione e altri descrittori o complicazioni nelle proprie determinazioni di gravità individuali. Alcune cliniche incorporano misure fisiche utilizzando tonometria o fibrometria per aiutare a stadiare i cambiamenti tissutali nel linfedema. Gli operatori sanitari si concentrano anche sulla valutazione della disabilità utilizzando le linee guida dell'Organizzazione mondiale della sanità per la Classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute (ICF). I problemi di qualità della vita (disabilità psicosociali, sociali, emotive, fisiche, ecc.) hanno dimostrato una buona affidabilità e riproducibilità (ad es. LYMPQOL) negli studi e sono anche utilizzati da singoli clinici e gruppi e notano che possono avere un impatto positivo o negativo sulla terapia e sulla compliance (mantenimento).

III. DIAGNOSI

Una diagnosi accurata di linfedema è essenziale per una terapia appropriata. Nella maggior parte dei pazienti, la diagnosi di linfedema può essere facilmente determinata dall'anamnesi clinica e dall'esame fisico. In altri pazienti, condizioni confondenti come obesità patologica, lipodistrofia, lipedema, disfunzione endocrina, insufficienza venosa, traumi non riconosciuti e infezioni ripetute possono complicare il quadro clinico. Inoltre, nel considerare la base del linfedema unilaterale delle estremità, specialmente negli adulti, devono essere presi in considerazione tumori di organi solidi (primari e/o metastatici), linfomi e sarcomi dei tessuti molli che possono ostruire o invadere i vasi linfatici più prossimali.

Per queste ragioni, è indispensabile una valutazione medica completa prima di intraprendere il trattamento del linfedema. Condizioni co-morbide come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, anomalie della tiroide, malattie cerebrovascolari, tra cui ictus e malformazioni vascolari possono anche influenzare la diagnosi e l'approccio terapeutico intrapreso.

A. Imaging

Se la diagnosi di linfedema o la sua causa non sono chiare o necessitano di una migliore definizione per considerazioni prognostiche o terapeutiche, si raccomanda di consultare un linfologo clinico o di rivolgersi a un centro linfologico, se accessibile. Di solito, le tecniche a ultrasuoni vengono utilizzate per la prima volta per valutare ed escludere la malattia venosa in molti centri (sebbene vengano utilizzate anche in alcuni centri per valutare il linfedema e le alterazioni tissutali associate). Lo strumento diagnostico della linfografia isotopica, anche

detta linfoscintigrafia (LAS) - per i vasi linfatici superficiali e profondi e i linfonodi - o più comunemente linfangioscintigrafia (nonostante il suo riferimento solo ai vasi) si è dimostrato estremamente utile per rappresentare le specifiche anomalie linfatiche.

Laddove sono disponibili specialisti in medicina nucleare, la LAS ha sostituito la linfografia convenzionale con contrasto oleoso per visualizzare la rete linfatica. Sebbene la LAS non sia stata rigorosamente standardizzata (vari radiotraccianti e dosi di radioattività, diversi volumi di iniezione, iniezioni intracutanee rispetto a quelle sottocutanee o sottofasciali, una o più iniezioni, diversi protocolli di attività fisica passiva e attiva, tempi di imaging variabili, tecniche statiche e/o dinamiche e l'uso di protocolli per l'imaging del sistema profondo), le immagini, che possono essere facilmente ripetute, offrono una notevole intuizione sulle anomalie strutturali linfatiche e sulla (dis)funzione. L'eziologia non è necessariamente determinata dalla sola immagine, ma sono caratteristici modelli specifici, ad esempio, aplasia/ipoplasia linfatica rispetto a iperplasia nel linfedema primario. La LAS è stata utilizzata frequentemente nei neonati e nei bambini per ottenere immagini diagnostiche precliniche riproducibili.

Quando la LAS è combinata con la tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (LASSPECT- CT), immagini 3D sequenziali a risoluzione molto più elevata sono visualizzate con maggiore sensibilità e localizzazione spaziale migliorata.

LAS fornisce immagini dinamiche sia dei linfatici che dei linfonodi nel sistema periferico e centrale, nonché dati semiquantitativi sul trasporto del radiotracciante (linfa) e non richiede iniezioni dermiche di colorante blu (come spesso utilizzato ad esempio nella visualizzazione del linfonodo sentinella ascellare o inguine, correttamente definita linfoadenoscintigrafia). L'iniezione di colorante blu è occasionalmente complicata da una reazione cutanea allergica o da una grave anafilassi. Inoltre, l'interpretazione clinica della funzione linfatica dopo la sola iniezione di colorante vitale ("il test blu") può essere fuorviante. La linfografia a contrasto diretto con olio, che è ingombrante e occasionalmente associata a complicazioni minori e persino maggiori, sebbene rare, è solitamente riservata a una delineazione e localizzazione più precise di condizioni complesse come le sindromi da reflusso chiloso e le lesioni del dotto toracico, in cui la LAS può fornire almeno immagini diagnostiche preliminari per lo screening e in seguito per il monitoraggio dell'efficacia del trattamento. Gli studi duplex-Doppler non invasivi e occasionalmente la flebografia sono utili per esaminare il sistema venoso profondo e integrare o completare la valutazione dell'edema delle estremità. Strumenti diagnostici, sperimentali e potenzialmente interventistici più recenti utilizzati per chiarire le sindromi da linfangiodisplasia/linfedema (incluse quelle nei neonati e nei bambini) e le alterazioni strutturali nel sistema linfatico includono la risonanza magnetica per immagini (RMI). Il repertorio MR comprende tecniche di linfografia MR (MRL) e angiografia MR (MRA) sia con (iniezioni periferiche e intranodali) che non invasive senza contrasto, che vengono continuamente affinate e utilizzate sempre di più nei centri specializzati in tutto il mondo. Queste tecniche e protocolli speciali forniscono immagini con elevata risoluzione spaziale, comprese le strutture profonde nel corpo (ad es., dotto toracico). Altre tecniche utilizzate includono tomografia computerizzata (TC), linfogrammi TC, linfografia con contrasto oleoso 3D, ecografia (US) inclusa US ad alta frequenza per esaminare la struttura dei

vasi per diagnosi e trattamenti chirurgici, linfografia indiretta (IL) (idrosolubile) e microlinfangiografia fluorescente (FM).

Un'altra tecnica che sta guadagnando un uso crescente in tutto il mondo è l'imaging fluorescente nel vicino infrarosso (NIRF), nota anche come linfografia ICG. La NTRF è stata sempre più utilizzata in diversi centri per esaminare il sistema linfatico periferico superficiale e in particolare per aiutare nell'identificazione dei vasi linfatici funzionali per le operazioni di bypass linfatico; per visualizzare i linfonodi per la mappatura e la mappatura inversa in ambito operatorio nei pazienti oncologici e per ridurre al minimo le lesioni linfatiche durante la lipectomia assistita da aspirazione per il linfedema in fase avanzata. Inoltre, la linfografia ICG è sempre più utilizzata per diagnosticare/stadiare il linfedema nelle cliniche in tutto il mondo con relazioni che evidenziano risultati eccellenti e ripetibili dall'imaging superficiale. Non sempre ha l'approvazione clinica per l'uso. La NTRF consente una valutazione precisa del flusso linfatico superficiale in tempo reale senza esposizione alle radiazioni. Studi comparativi prospettici dimostrano che i primi cambiamenti nei risultati della linfografia ICG predicono lo sviluppo e il rischio di progressione del linfedema nei sopravvissuti al cancro. Esistono diversi sistemi di classificazione ICG utilizzati in tutto il mondo, ma come per la LAS, non sono ancora stati standardizzati per l'uso prima, durante o dopo il trattamento. La DXA (nota anche come DEXA-assorbimetria a raggi X a doppia energia) può aiutare a classificare e definire un arto linfedematoso, ma il suo utilizzo più potenziale potrebbe essere quello di valutare la composizione chimica del gonfiore dell'arto (in particolare l'aumento dell'accumulo di grasso, che con il suo peso aggiunto può portare all'ipertrofia muscolare). Gli ultrasuoni hanno trovato un valore pratico nel descrivere la "danza" dei vermi adulti viventi nella filariosi linfatica scrotale e vengono anche sempre più utilizzati per evidenziare le alterazioni tissutali.

B. Genetica

I test genetici sono diventati pratici e commercialmente disponibili per lo screening di una serie di specifiche sindromi ereditarie con mutazioni genetiche discrete come la linfedema-distichiasi (FOXC2), alcune forme di malattia di Milroy [FLT-4 (VEGFR-3) VEGF-C] e ipotricosi linfedema-telangectasia (SOX18), così come una varietà di anomalie cromosomiche, in particolare le sindromi di Turner e Klinefelter e la trisomia 21. Altri geni identificati includono (elenco non esaustivo): displasia linfatica generalizzata (sindrome di Hennekam) (CCBE1, FAT4), linfedema ereditario di tipo 1C (GJC2) e 1D (VEGFC), linfedema-atresia delle coane (PTPN14), Emberger (GATA2), sindrome oculodentodigitale (GJA1), linfedema-linfangioectasia (HGF), linfedema ereditario III (PIEZO1), microcefalia sindrome displasia corioretinica linfedema (Klfl1) e mutazioni in CELSR1. Ogni anno porta con sé nuove scoperte e identificazioni di geni collegati allo sviluppo linfatico e questo elenco non è esaustivo. Il futuro promette che tali test per altre mutazioni patogene note e difetti cromosomici, così come quelli di nuova scoperta, combinati con attente descrizioni fenotipiche, tra cui l'imaging linfatico, diventeranno di routine per classificare le sindromi linfangiodisplastiche familiari (più correttamente, linfangioadenodisplastiche poiché possono essere coinvolti anche i nodi) e altri disturbi congeniti/genetico-dismorfogenici caratterizzati da linfedema, linfangiectasia e linfangiomatosi. Sono stati sviluppati e pubblicati algoritmi per assistere i medici nella fenotipizzazione e nella direzione dell'analisi genetica. Ci sono molte

altre sindromi cliniche con il linfedema come componente. Alcune di queste hanno geni identificati [Noonan (PTPN11, KRAS, SOS1 e altri); sindrome di Proteus (AKT1); Sindrome CLOVES (lipomatosi congenita sovraccrescita, malformazione vascolare, nevi epidermici, scoliosi/anomalie scheletriche/spinali) (PIK3CA); sindrome di Parkes-Weber (malformazione capillare-malformazione arterovenosa) (RASAL); e idrope fetale linfatica correlata (LRHG) (EPHB4)] mentre altre non hanno ancora geni associati noti. È importante considerare che il numero di variazioni germinali de novo in questi geni è in aumento.

I test genetici sono generalmente focalizzati sul linfedema primario. Tuttavia, recenti e in corso limitate indagini sul linfedema secondario hanno suggerito predisposizioni genetiche (ed epigenetiche) alla base di un aumento del rischio di sviluppare linfedema secondario dopo trattamenti che danneggiano o compromettono in altro modo il sistema linfatico. Le informazioni genetiche possono essere utili per consigliare i pazienti (modalità di ereditarietà e potenziale di trasmissione del difetto alle generazioni future), per la prognosi e altre potenziali complicazioni (ad esempio, GATA2) e per lo sviluppo di terapie mirate.

I progressi nelle tecniche genetiche come gli studi di associazione genomica (studio GWA, o GWAS), il sequenziamento dell'intero genoma (WGS) e il sequenziamento dell'intero esoma (WES) stanno rapidamente accelerando l'analisi genetica. Un pannello di sequenziamento di nuova generazione mirato che esamina tutti i geni noti associati al linfedema è attualmente la scelta più comune per analizzare le forme ereditarie di linfedema.

Con la diminuzione dei costi, più pazienti saranno sottoposti a tale analisi e più varianti singole, multiple e interagenti saranno identificate per aiutare a classificare gli individui con difetti genetici correlati al sistema linfatico. Queste classificazioni più raffinate possono avere un impatto sulla diagnosi (forse consentendo cure proattive piuttosto che reattive), sui trattamenti futuri (terapia mirata) e sulla qualità della vita migliorata poiché la medicina personalizzata di precisione viene applicata alle malattie linfatiche. Queste tecniche più recenti contribuiranno anche alla diagnosi prenatale e, combinate con l'imaging multimodale, alla diagnosi precoce e al potenziale trattamento dei disturbi linfatici congeniti. L'analisi di segregazione deve essere eseguita quando un probando è positivo e ai pazienti con sospetto linfedema primario si raccomandano test genetici. C. Biopsia/esame dei linfonodi È necessario prestare attenzione prima di rimuovere i linfonodi regionali ingrossati nel contesto di un linfedema periferico di lunga data, poiché le informazioni istologiche sono raramente utili e tale escissione può aggravare il gonfiore distale (è necessario prestare attenzione quando il paziente presenta una situazione linfedematosa). Aspirazione con ago sottile con esame citologico da parte di un patologo esperto è un'alternativa utile se si sospetta una malignità.

L'uso della biopsia del linfonodo sentinella nell'ascella o nell'inguine per la stadiazione di neoplasie maligne come il seno e il melanoma ha ridotto sostanzialmente l'incidenza del linfedema periferico scoraggiando la rimozione dei linfonodi normali; tuttavia, un numero maggiore di linfonodi sentinella prelevati può ridurre questo effetto protettivo.

IV. TRATTAMENTO

La terapia del linfedema periferico è tradizionalmente divisa in metodi conservativi (non operatori) e operatori. Applicabile a entrambi i metodi è la consapevolezza che un'igiene meticolosa della pelle e la sua cura (detersione, lozioni a basso pH, emollienti) sono della massima importanza

per il successo di praticamente tutti gli approcci terapeutici, così come l'educazione e la formazione del paziente. Entrambi i trattamenti hanno dimostrato una riduzione della cellulite che può esacerbare il linfedema. Sono all'orizzonte vari trattamenti farmacologici per il linfedema periferico. Come affermato in precedenza, anche i metodi di trattamento ampiamente utilizzati devono ancora essere sottoposti a una metanalisi sufficiente di studi multipli che siano stati rigorosi, ben controllati e con un follow-up sufficiente. Sebbene la qualità delle prove stia migliorando, mancano studi soddisfacenti che confrontino diversi metodi di trattamento e i sostenitori di tutti i metodi riferiscono che un trattamento precoce è ottimale per ottenere i migliori risultati. Vale anche la pena considerare che una combinazione di terapie può essere utile per alcuni pazienti, ma queste combinazioni sono studiate ancora meno frequentemente negli studi di confronto. L'uso di varie opzioni di trattamento è appropriato per neonati e bambini con un'attenta considerazione da parte del team di assistenza. I trattamenti possono essere effettuati in regime ambulatoriale, in un day hospital o durante l'ospedalizzazione, come ritenuto appropriato dal team medico per ciascun paziente.

A. Trattamento non operatorio

1. Fisioterapia e adiuvanti

a. Terapia decongestiva complessa

La CDT, nota anche come terapia decongestiva completa (CDT) o terapia fisica combinata (CPT) o fisioterapia decongestiva complessa (CDP) (tra le altre), è supportata da una lunga esperienza e generalmente prevede un programma di trattamento in due fasi che può essere applicato sia ai bambini che agli adulti per la maggior parte delle aree del corpo. La prima fase consiste in una cura della pelle, uno specifico massaggio manuale leggero (drenaggio linfatico manuale-MLD) e a volte tecniche più approfondite con pazienti classificati al di sopra della fase I, utilizzando esercizi di pompaggio muscolare e compressione in genere applicata con bendaggio multistrato. La fase 2 (iniziata subito dopo la fase 1) mira a conservare e ottimizzare i risultati ottenuti nella fase 1. Consiste in compressione con una calza elastica o una guaina a bassa elasticità, cura della pelle, esercizio continuo e MLD secondo necessità. I prerequisiti per un CDT di successo sono la disponibilità di medici (ad es., linfologi clinici), infermieri, fisioterapisti, terapisti occupazionali e altri terapisti specificamente formati, istruiti ed esperti in questo metodo. Inoltre, fattori come l'accettazione da parte delle assicurazioni sanitarie di sottoscrivere il costo del trattamento, la volontà dell'industria dei biomateriali di produrre e fornire prodotti di alta qualità a prezzi accessibili e una comprensione delle esigenze olistiche di ogni paziente influiscono sul successo. Le bende compressive, se applicate in modo errato (ad es., pressioni o gradienti sbagliati), possono essere dannose e/o inutili. Di conseguenza, tale fasciatura multistrato dovrebbe essere eseguita solo da personale professionalmente formato. Dispositivi/indumenti multipli fabbricati per aiutare nella compressione (ad esempio, da infilare, assistiti da velcro, imbottiti, ecc.) possono alleviare alcuni pazienti dal peso del bendaggio e facilitare la conformità con il programma di trattamento completo offrendo alternative di compressione. Alcune cliniche hanno scoperto che l'autocura del paziente e le strategie di riduzione del rischio aiutano a mantenere la riduzione dell'edema (sebbene nessuna di queste sia stata sottoposta a studi rigorosi). Queste strategie possono essere fornite dall'educazione

del paziente, tra cui brevi anatomia e fisiologia, trattamento di compressione (cura e aiuti), metodi per l'auto-controllo dello stato, cura della pelle, auto-massaggio, controllo del peso ed esercizio.

La CDT può anche essere utile per la palliazione, ad esempio, per controllare il linfedema secondario dai vasi linfatici bloccati dal tumore. Il trattamento viene in genere eseguito insieme alla chemioterapia o alla radioterapia mirata specificamente a produrre la regressione del tumore. Poiché la prognosi a lungo termine per un paziente così avanzato è solitamente infausta, qualsiasi riduzione del gonfiore patologico è comunque decisamente palliativa.

Solo teoricamente, il massaggio e la compressione meccanica potrebbero mobilitare le cellule tumorali dormienti; tuttavia, il flusso linfatico non si ferma dopo una diagnosi di cancro e solo gli infiltrati carcinomatosi diffusi che si sono già diffusi ai collettori linfatici come trombi tumorali potrebbero essere mobilitati da tale trattamento.

È inoltre necessario riconoscere che la CDT dovrebbe essere personalizzata per i singoli pazienti considerando le indicazioni e le controindicazioni di ciascun metodo fisico che può essere eseguito in questi pazienti con malattia oncologica in corso.

Inoltre il fallimento della CDT dovrebbe essere confermato solo quando un trattamento intensivo non operatorio in una clinica specializzata nella gestione del linfedema periferico e diretto da un linfologo clinico esperto non ha avuto successo.

b. Trattamento MLD.

Ci sono alcuni studi pubblicati che dimostrano l'utilità della monoterapia MLD in popolazioni specifiche (ad es., linfedema precoce correlato al cancro al seno e linfedema di recente formazione e/o lieve in particolare nei bambini più piccoli senza deposizione di tessuto adiposo o fibroso) ma c'è la necessità di studi più solidi per generare prove convincenti di beneficio. Aree particolari che sono difficili da comprimere (seno, testa e collo) possono essere più appropriate per la sola MLD, ma gli studi attuali sono limitati e deboli nella progettazione. Ci sono alcuni report pubblicati che supportano l'uso del drenaggio linfatico manuale come monoterapia o aggiunta all'esercizio per la prevenzione del linfedema dopo un intervento chirurgico per il cancro mentre altri non supportano il suo valore. C'è accordo sul fatto che MLD ha valore nel ridurre l'incidenza del linfedema (dati solo per il linfedema correlato al cancro al seno) e riduce anche il dolore e altri sintomi come la tensione e la durezza dei tessuti.

Tuttavia, recenti meta-analisi e revisioni sistematiche (di nuovo solo in pazienti con linfedema correlato al cancro al seno) hanno dimostrato che MLD ha un valore additivo limitato alla componente di compressione ed esercizio della CDT specificamente sulla riduzione del volume in eccesso. L'impatto di MLD sul trattamento del linfedema per pazienti con linfedema diverso dal cancro al seno è sconosciuto e la letteratura supporta il suo utilizzo come componente della CDT.

c. Uso degli indumenti compressivi

Gli indumenti compressivi da soli sono stati utilizzati con successo per il trattamento in particolare nel linfedema correlato al cancro al seno (dati solidi da più studi) e per la prevenzione alla prima indicazione di accumulo di liquidi e minima variazione di volume nonché nello stadio I iniziale (prevenzione mantenuta nel tempo con l'uso dell'indumento). Dati sull'uso dell'indumento da solo per le fasi successive sono molto limitate. Gli indumenti sono chiaramente indicati e contribuiscono al mantenimento

della riduzione dell'edema. Gli indumenti compressivi sono preziosi se il paziente ha malattia venosa associata e ci sono alcune prove che possono essere utili nel ridurre l'infiammazione (solo dopo che la febbre persiste, non concordato da tutti). Questi indumenti devono essere misurati da un professionista della misurazione con esperienza per garantire una vestibilità adeguata.

d. Solo massaggio.

Eseguito come tecnica isolata, il massaggio classico o l'effleurage generalmente non sembra essere di beneficio.

Inoltre, se eseguito in modo eccessivamente vigoroso, il massaggio (classico o altri, non MLD) può danneggiare i vasi linfatici o il loro attaccamento ai tessuti circostanti.

e. Compressione pneumatica intermittente.

Il pneumomassaggio è solitamente un programma in due fasi. Dopo l'applicazione della terapia di compressione esterna, preferibilmente tramite una "pompa" a gradiente sequenziale, vengono utilizzate calze elastiche o manicotti aderenti e poco elastici per mantenere la riduzione dell'edema. Dispositivi più recenti che simulano il massaggio manuale e i miglioramenti del design per l'area di copertura, la facilità d'uso e la sequenza/azioni possono aumentare la compliance del paziente, in particolare per coloro che non possono completare entrambe le fasi della CDT (ad esempio, esercizio con compressione). Lo spostamento dell'edema più prossimalmente nell'arto e nei genitali e lo sviluppo di un anello fibrosclerotico alla radice dell'estremità con ostruzione esacerbata del flusso linfatico devono essere evitati con cura mediante un'attenta osservazione. Alcune opzioni di compressione ora includono il trattamento della radice dell'arto come parte dei protocolli/dispositivi individuali nel tentativo di evitare questa conseguenza. La combinazione di compressione pneumatica con drenaggio linfatico manuale è stata suggerita ma non è stata valutata a sufficienza.+

f. Programmi di attività fisica ed esercizio.

Esercizi di movimento di base delle estremità (esercizi di pompaggio muscolare) preferibilmente svolti come attività quotidiane (come, camminare, usare le scale invece delle scale mobili, stare in piedi, o muoversi alla scrivania) sono utili per qualsiasi paziente. Una meta-analisi ha dimostrato che la partecipazione all'esercizio può ridurre il rischio di sviluppare linfedema correlato al cancro al seno, in particolare per coloro che hanno cinque o più linfonodi rimossi come parte del loro trattamento chirurgico per il cancro al seno. Studi pre-post e randomizzati hanno anche valutato l'effetto di una gamma di modalità di esercizio (esercizio aerobico compreso camminare, esercizio acquatico, esercizio con ergometri; esercizio di resistenza con pesi liberi, corporei e meccanici e fasce elastiche; altri tra cui yoga e tai-chi) e intensità (tra cui moderata e vigorosa), condotti in condizioni supervisionate e non supervisionate sullo stato del linfedema e sui risultati associati al linfedema. Le tendenze coerenti nei risultati favoriscono la partecipazione all'esercizio rispetto alla risposta al linfedema, indipendentemente dalla modalità di esercizio, dal grado di supervisione, dalla durata degli interventi di esercizio e dal tipo di linfedema (superiore rispetto a inferiore). È stato anche dimostrato che l'esercizio porta a miglioramenti nella funzionalità, nella forma fisica e nella qualità della vita per gli individui con linfedema. Di conseguenza, le linee guida per l'attività fisica e l'esercizio promosse per la popolazione più ampia di malati di cancro sono probabilmente applicabili a coloro che hanno linfedema. Ciò significa che le persone con linfedema dovrebbero

essere incoraggiate a partecipare alle tipiche attività quotidiane (ad esempio, giardinaggio, stendere i panni, pulire, ecc.), nonché a progredire gradualmente verso e quindi mantenere almeno 150 minuti (o più) di attività fisica di intensità moderata, modalità mista (ovvero esercizio aerobico e di resistenza) a settimana. La necessità di indossare la compressione durante l'esercizio dovrebbe essere determinata su base individuale, poiché gli studi fino ad oggi non hanno dimostrato né benefici né danni derivanti dall'uso della compressione durante l'esercizio. Per i pazienti oncologici con linfedema, potrebbe anche essere importante che l'esercizio fisico almeno a un livello moderato (aumento della frequenza del polso), venga eseguito quotidianamente per migliorare la qualità della vita e ridurre potenzialmente la recidiva. È stato dimostrato che l'esercizio fisico non influisce sullo sviluppo del linfedema in popolazioni specifiche (ad es., pazienti con cancro al seno).

g. Taping linfatico specifico.

Il taping linfatico si dimostra promettente come forma di trattamento del linfedema, con studi che coinvolgono donne con linfedema correlato al cancro al seno che mostrano cali di volume dopo l'uso.

Tuttavia, se confrontato con altre forme di trattamento del linfedema, il beneficio è meno chiaro. Potrebbe avere più benefici come trattamento aggiuntivo. In particolare in combinazione con bendaggio. Bisogna considerare le condizioni della pelle.

h. Sollevamento.

Il semplice sollevamento (in particolare con riposo a letto) di un arto linfedematoso riduce il gonfiore in pazienti specifici, in particolare con lo stadio I del linfedema. Se il gonfiore viene ridotto con mezzi anti gravimetrici, l'effetto può essere mantenuto indossando un indumento di compressione elastico a bassa elasticità.

Alcuni centri utilizzano il riposo a letto per la riabilitazione vascolare intensiva per: stadi avanzati con comorbidità, coloro che necessitano di monitoraggio 24 ore su 24, pazienti privi di capacità di trasporto e pazienti senza una rete di supporto sociale.

i. Medicina integrativa.

Alcuni studi hanno riportato l'uso di una combinazione di medicina tradizionale indiana, ayurveda, insieme a esercizi yoga, terapia compressiva, antibiotici e antimicotici per pazienti con linfedema correlato alla filariosi. Queste opzioni possono essere utili in situazioni in cui le risorse sono limitate.

j. Laser a basso livello.

Esistono alcune limitate prove scientifiche, tra cui la meta-analisi, che supportano l'efficacia dell'uso del laser a basso livello per i pazienti con linfedema. Si notano cambiamenti più robusti con la riduzione del dolore e la mobilità dei tessuti, piuttosto che una semplice riduzione del volume del linfedema.

k. Esercizi in acqua

I programmi di terapia acquatica/esercizio in acqua hanno mostrato un certo successo grazie alla compressione naturale dell'acqua durante l'esercizio e ai miglioramenti delle condizioni della pelle. Non tutti i pazienti (in particolare quelli con ferite o condizioni della pelle) sono candidati per la terapia acquatica.

l. Dispositivi adiuvanti

Per i pazienti appropriati, dispositivi adiuvanti come ultrasuoni o onde d'urto possono essere utili per aiutare a rompere il tessuto fibroso. Questi sono stati segnalati in modo più aneddótico e non sono state

pubblicate ampie serie di pazienti e potrebbero esserci alcune controindicazioni specifiche.

m. Terapia termica.

Combinazioni di calore, cura della pelle e compressione esterna sono state sostenute e utilizzate con successo da medici in Europa e Asia per migliaia di pazienti. Gli studi hanno dimostrato che l'ipertermia locale (infrarossi lontani) può migliorare la funzione immunitaria dell'area interessata e persino dell'intero corpo e ridurre la frequenza e la gravità delle complicazioni infettive. Gli studi hanno dimostrato che sotto bendaggio la temperatura della pelle aumenta lentamente e si propone che questa terapia termica di livello inferiore sia utile. Alcuni centri utilizzano la luce infrarossa come aggiunta al bendaggio e hanno segnalato risultati migliorati.

n. Strizzatura.

Il "Tuyautage" o strizzatura eseguita con bende o tubi di gomma è probabilmente dannosa per i vasi linfatici e dovrebbe essere eseguita raramente, se non mai.

2. Terapia molecolare e farmacologica

a. Agenti linfangiogenici.

Nonostante la ricerca di base in corso (principalmente nei modelli di linfedema nei roditori e nei topi transgenici) e i limitati studi clinici, i trattamenti molecolari per stimolare la linfangiogenesi (ad esempio, la somministrazione di VEGF-C o altre molecole mirate ai linfatici con vari metodi) non sono ancora stati significativamente tradotti in clinica. Mentre l'aggiunta di fattori di crescita (o inibitori) linfatici è attraente, l'applicabilità di questi trattamenti è incerta al momento e dovrebbe essere esaminata attentamente nel contesto di condizioni comorbide (ad esempio, presenza di cancro, trattamenti per il cancro, regimi farmacologici). È anche evidente quando si esamina la crescita di nuovi linfatici in laboratorio che per tutti tranne i microlinfatici più piccoli, un ambiente di fattori di crescita (e altri) potrebbe essere necessario per l'inizio e lo sviluppo di macrolinfatici funzionali (e ancor di più per lo sviluppo de novo dei linfatici).

b. Agenti antinfiammatori.

Analogamente agli studi incentrati sulla linfangiogenesi, la ricerca di base in corso e gli studi clinici limitati non hanno ancora dimostrato un valore clinico documentato per gli agenti antinfiammatori o antifibrotici. La ricerca ha identificato percorsi, regolatori e molecole specifiche su cui concentrarsi per studi futuri. I farmaci antinfiammatori possono presentare svantaggi se somministrati a lungo termine. L'efficacia del rafforzamento dell'immunità mediante iniezione intra-arteriosa di linfociti autologhi non è chiara e necessita di prove indipendenti e riproducibili.

c. Sindromi da crescita eccessiva.

In pazienti specifici complessi con malformazioni del sistema linfatico (macro-, microcistiche o miste) che a volte sono associate a linfedema, i centri specializzati possono utilizzare una serie di opzioni farmacoterapeutiche sistemiche come sirolimus (rapamicina), octreotide e altri agenti antiproliferativi o agenti sclerosanti come OK432, doxiciclina o etanolo (questi trattamenti sono usati in particolare nei neonati e nei bambini). Ci sono stati alcune segnalazioni di pazienti che hanno sviluppato linfedema dopo l'uso di rapamicina e sirolimus e possono svilupparsi gravi effetti collaterali che richiedono questa operazione sotto la supervisione di un medico.

d. Diuretici.

Gli agenti diuretici sono di uso limitato durante la fase iniziale di trattamento della CDT e dovrebbero essere riservati ai pazienti con specifiche condizioni co-morbide o complicanze ridurre la pressione sul sistema linfatico e contribuire a migliorare i sintomi associati al linfedema, così come altri benefici (ad esempio, immagine corporea migliorata, controllo dell'insulina) che sarebbero rilevanti per la maggior parte di coloro che soffrono di linfedema primario o secondario. L'assunzione limitata di liquidi non è di dimostrato beneficio per il linfedema periferico. Nelle sindromi da reflusso chiloso (ad esempio, enteropatia con perdita di proteine/linfa come nella linfangectasia intestinale), una dieta il più possibile povera o addirittura priva di trigliceridi a catena lunga (assorbiti tramite i lattei intestinali) e ricca di trigliceridi a catena corta e media (ad esempio, MCT assorbito tramite la vena porta) è utile soprattutto nei bambini. Integratori vitaminici specifici possono essere necessari in diete con un contenuto di grassi molto basso o nullo.

3. Riabilitazione psicosociale

L'entità delle relazioni tra fattori psicologici e psicosociali negativi e linfedema è stata documentata come causa di non aderenza all'autogestione nonché di diminuzione della qualità della vita. Il supporto psicosociale, i programmi di valutazione e miglioramento della qualità della vita e le valutazioni dell'autoefficacia del paziente sono componenti integrali di un solido trattamento del linfedema.

B. Trattamento chirurgico

Gli interventi chirurgici possono essere necessari dal punto di vista medico quando i pazienti sono selezionati correttamente da chirurghi esperti e dal loro team. Gli interventi progettati per alleviare il linfedema periferico migliorando il ritorno linfatico hanno ottenuto sempre più accettazione e applicazione in tutto il mondo, ma negli stadi avanzati di solito richiedono fisioterapia combinata a lungo termine e/o altra compressione dopo la procedura per mantenere la riduzione dell'edema e garantire la pervietà vascolare/dello shunt. Queste procedure microchirurgiche e super-microchirurgiche possono fornire una possibile possibilità di cura dei disturbi del flusso linfatico. Nei pazienti attentamente selezionati dopo una valutazione completa, queste procedure agiscono come un complemento alla CDT (in genere dopo che la componente fluida è stata rimossa e la corrosione è assente) o vengono intraprese quando la CDT è stata chiaramente infruttuosa. La liposuzione linfatica, l'anastomosi linfatico-venosa, il trapianto di vasi linfatici e le operazioni di trasferimento dei linfonodi associate a un'appropriata terapia del linfedema e alla compressione sono efficaci quando utilizzate per trattare pazienti con linfedema selezionati correttamente ed eseguite da un chirurgo esperto in linfedema. La ricerca recente si è anche concentrata sull'uso preventivo nei pazienti ad alto rischio. L'imaging è indispensabile per identificare i vasi linfatici o i linfonodi funzionali da manipolare. Come per i metodi fisici descritti sopra, i sostenitori segnalano che si riscontra un successo maggiore nei pazienti con linfedema precoce (stadio I) (con la notevole eccezione del debulking, che viene eseguito per la malattia in stadio 2 o più avanzato). In tutto il mondo, la resezione chirurgica (in diverse forme) è la tecnica operatoria più ampiamente utilizzata per ridurre la massa del linfedema (specialmente nei casi di genitali). Le procedure di debulking inclusa la liposuzione

linfatica (aspirazione del grasso in eccesso e di altri solidi patologici del linfedema) stanno diventando sempre più diffuse con chirurghi in diversi paesi che ora eseguono la procedura.

In alcuni centri specializzati, il trattamento operatorio entro linee guida specifiche è ora un approccio preferito a seconda della formazione del team di trattamento e della disponibilità di vari trattamenti. Come nel caso di qualsiasi categoria di intervento chirurgico, ci saranno differenze nel trattamento chirurgico tra i diversi centri e i pazienti sono rigorosamente selezionati. Vengono intraprese anche combinazioni di terapie e il trattamento è personalizzato per i singoli pazienti.

1. Procedure microchirurgiche

Le procedure microchirurgiche possono essere medicamente necessarie per trattare il linfedema in pazienti opportunamente selezionati. Questo approccio operativo è progettato per aumentare il tasso di ritorno della linfa alla circolazione sanguigna. Il chirurgo dovrebbe essere ben preparato sia in microchirurgia che in linfologia e utilizzare strumenti di imaging appropriati per documentare l'efficacia a breve e lungo termine. In generale, le procedure microchirurgiche devono essere eseguite con particolare cautela nei bambini e in alcune forme di linfadenopatia primaria.

L'esperienza con queste procedure suggerisce che un beneficio migliorato e duraturo è imminente se eseguito precocemente nel corso del linfedema prima che si verificano danni alla parete linfatica e una contrattilità linfatica compromessa. I continui progressi negli strumenti e nelle tecniche microchirurgiche (ad esempio, la super microchirurgia assistita da robot) spingono il campo in avanti.

a. Metodi derivati.

Le anastomosi linfatico-venose (o linfovenose) (LVA) sono attualmente in uso in molti centri in tutto il mondo. Queste procedure sono state sottoposte a conferma di pervietà a lungo termine (in alcuni casi più di 25 anni) e dimostrazione di miglioramento del trasporto linfatico (mediante misurazioni fisiologiche oggettive di efficacia a lungo termine). Le anastomosi linfatico-venose multiple in un unico sito chirurgico, con i linfatici sia superficiali che profondi, consentono la creazione di un gradiente di pressione positivo (linfatico-venoso) ed evitano il fenomeno del reflusso gravitazionale senza interrompere le vie linfatiche superficiali periferiche distali. Alcuni centri, in particolare nelle aree di filariosi endemica, praticano anche gli shunt linfonodali-venosi come metodo derivativo. Diversi centri stanno utilizzando LVA (tecnica LYMPHA) come misura preventiva nei pazienti ad alto rischio con buoni risultati, sebbene vi sia stato un rapporto che ha concluso che non vi è alcun effetto a lungo termine (4 anni).

b. Metodi ricostruttivi.

Queste tecniche sofisticate prevedono l'uso di un collettore linfatico (LLA) o di un segmento venoso di interposizione (LVLA) per ripristinare la continuità linfatica nelle condizioni di linfedema dovute a un sistema linfatico interrotto localmente. Il trapianto autologo di vasi linfatici imita la fisiologia normale e ha mostrato pervietà a lungo termine di oltre 20 anni. Questa procedura in genere è stata limitata al linfedema periferico unilaterale della gamba a causa della necessità di una gamba sana per prelevare l'innesto, ma è stata utilizzata anche per il linfedema bilaterale degli arti superiori in cui sono disponibili due gambe sane per il prelievo linfatico. Il metodo LVLA è particolarmente indicato in

pazienti selezionati con flebolinfedema caratterizzato da ipertensione venosa stabile e persistente, controindicando i metodi derivati.

c. Trapianto di linfonodi vascolarizzati.

Il trapianto di linfonodi superficiali (spesso utilizzando tecniche microchirurgiche) da un'area non coinvolta insieme all'apporto vascolare (VLNT) al sito di linfadenectomia viene eseguito in più centri. Sono stati condotti studi in questi centri per supportare in generale l'efficacia di queste operazioni. Sono stati segnalati diversi casi di linfedema in via di sviluppo nell'area donatrice.

L'esperienza del chirurgo e l'uso della mappatura linfatica inversa possono ridurre questo rischio.

Inoltre, sono state sviluppate tecniche per scegliere attentamente i linfonodi con un minore coinvolgimento in un drenaggio periferico degli arti. Le procedure di trasferimento dei linfonodi vascolarizzati hanno dimostrato di migliorare i risultati dei pazienti in diversi studi, ma l'effetto può anche dipendere da un rilascio pronunciato della cicatrice nell'ascella aumentando il deflusso venoso nei pazienti con linfedema correlato al cancro al seno e utilizzando indumenti compressivi postoperatori.

Sono necessari ulteriori studi in quest'area con una maggiore standardizzazione delle procedure per sviluppare un'esperienza più forte e c'è ulteriore documentazione per descrivere chiaramente i cambiamenti nel sistema linfatico e il potenziale aumento del trasporto della linfa verso e attraverso questi linfonodi/lembi. Questi studi devono includere la riduzione del volume e le indagini sulla qualità della vita.

2. Procedure di debulking/rimozione dei tessuti

Le procedure di debulking possono essere necessarie dal punto di vista medico per trattare il linfedema in pazienti opportunamente selezionati che hanno fallito la terapia convenzionale o hanno un linfedema di lunga data che non è appropriato per le tecniche microchirurgiche. Le procedure di debulking includono sia la resezione dei tessuti sia la lipectomia assistita da aspirazione più specifica. Entrambe le tecniche hanno dimostrato di ridurre completamente il linfedema delle estremità non a fossetta, principalmente non fibrotico, dovuto all'eccesso di deposito di grasso nel linfedema primario e secondario (e studi più limitati sul lipedema).

a. Resezione chirurgica dei tessuti molli.

La resezione diretta dei tessuti molli è meno comune utilizzato come approccio per rimuovere la pelle in eccesso e il tessuto sottocutaneo dell'arto linfedematoso. Lo svantaggio principale è che i collaterali linfatici superficiali della pelle vengono rimossi o ulteriormente oblitterati, inclusa la rottura dei trapianti di pelle. Può anche essere associato a cicatrici significative, rischio di infezione e difficile guarigione delle ferite. Dopo una CDT intensiva, le pieghe cutanee ridondanti possono richiedere l'escissione.

È stato segnalato che il debulking è utile principalmente nel trattamento delle forme più gravi di linfedema fibrosclerotico (elefantiasi) e nei casi di linfedema genitale avanzato. Nel caso di filariosi (grado 3 e 4), può essere eseguita la chirurgia di riduzione in una o due fasi (senza innesto cutaneo). Si deve prestare attenzione nella rimozione di linfonodi ingrossati o masse dei tessuti molli (ad es., linfangiomi) nell'arto interessato poiché il linfedema può peggiorare in seguito. Le operazioni

che includono le procedure di Charles e Thompson sono raramente utilizzate ora che sono disponibili altre opzioni e dovrebbero essere evitate. Le procedure di debulking per il linfedema non modificano la necessità di terapia compressiva oltre a un indumento appropriato dopo l'intervento (tranne per la procedura di Charles). Piuttosto, la continua compliance del paziente con il trattamento conservativo e la compressione sia prima che dopo le procedure di debulking sono essenziali per risultati di successo.

b. Liposuzione linfatica specializzata.

Queste procedure sono sostanzialmente diverse dalle procedure di liposuzione cosmetica o dalle procedure di liposuzione correlate alla ricostruzione del seno o altri tipi di procedure ricostruttive.

Queste procedure non sono sperimentali o sperimentali e hanno dimostrato di essere efficaci in molteplici studi eseguiti da molti centri per ridurre completamente il linfedema non a fossetta degli arti dovuto a un eccesso di deposito di grasso (che, per ovvie ragioni, non ha risposto alla terapia non chirurgica) sia nel linfedema primario che in quello secondario. Anche i pazienti con segni di fibrosi possono trarre beneficio da queste procedure, soprattutto quando si utilizza la liposuzione assistita da potenza, che può facilitare la rottura della fibrosi, soprattutto nel linfedema delle gambe. Similmente al trattamento conservativo, la gestione a lungo termine richiede una rigorosa aderenza del paziente con l'uso continuo e dedicato di indumenti compressivi elastici a bassa elasticità e a maglia piatta, che possono essere difficili nei climi più caldi e porre considerazioni finanziarie. Questa tecnica chirurgica e il follow-up sono molto diversi dalla liposuzione estetica e dovrebbero essere eseguiti da un team esperto di chirurghi, infermieri, terapisti occupazionali e fisioterapisti per ottenere e mantenere risultati ottimali.

La debulking (principalmente lipectomia assistita da aspirazione) è stata utilizzata anche in pazienti con lipedema in alcuni centri specializzati con buoni risultati segnalati. Non è sempre chiaro se questi pazienti hanno un lipedema puro o una condizione mista di lipedema-linfedema in cui si è sviluppato il linfedema.

d. Combinazioni.

Le opzioni chirurgiche per il linfedema possono ora includere la possibilità di mettere in scena la microchirurgia con procedure di debulking nel tentativo di ridurre la necessità di compressione continua.

3. Ingegneria tissutale/(ri)vascolarizzazione linfatica

L'impianto di tubi in silicone come linfatici artificiali per trasportare la linfa o tubi/dispositivi ingegnerizzati per promuovere una nuova crescita linfatica sostitutiva non ha ancora documentato un valore a lungo termine in studi su larga scala e queste tecniche continuano a essere sottoposte a indagine.

Un nuovo perfezionamento dei dispositivi (ad es., impalcatura multilume rivestita di collagene) ha generato un rinnovato interesse in questi trattamenti per spostare il fluido e può stimolare una nuova crescita linfatica. La trasposizione omentale e le operazioni di ponte enteromesenterico non hanno mostrato un valore a lungo termine e dovrebbero essere evitate poiché mancano prove pubblicate convincenti.

4. Altre considerazioni specialistiche inclusa la terapia interventistica

Le sindromi da reflusso chiloso e non chiloso sono disturbi speciali, che possono manifestarsi come linfedema periferico. Queste condizioni possono trarre beneficio dalla sclerosi guidata da TC o RM, da altre radiologie interventistiche tecniche, o legatura operativa di linfatici viscerali displastici e/o diversione linfatica venosa per chiudere e decomprimere i vasi linfatici che perdono, incluso il dotto toracico dopo la delineazione mediante imaging multimodale. La valutazione nei bambini e persino in fase prenatale è un'area di interesse in espansione.

Le malattie extratroncali (ad es., malformazioni linfatiche al di fuori dei tronchi principali che possono o meno essere associate a malformazioni arteriose/venose) vengono spesso trattate con una varietà di procedure chirurgiche (nonché con farmacoterapia) in centri altamente specializzati. La riabilitazione e persino l'abilitazione sono particolarmente necessarie componenti della cura.

C. Valutazione/follow-up del trattamento

In ogni paziente sottoposto a terapia, dovrebbe essere effettuata una valutazione dei volumi degli arti prima, durante e dopo il trattamento. Questo volume può essere misurato tramite lo spostamento dell'acqua, derivato da misurazioni circonferenziali utilizzando la formula del cono troncato, o tramite perimetria.

Il volume in eccesso (arto interessato - arto non interessato) dovrebbe essere misurato poiché i volumi degli arti variano con l'aumento/diminuzione del peso del paziente e anche se le misurazioni vengono effettuate al mattino o al pomeriggio. Misurare solo l'estremità interessata può portare a valori inaffidabili. Tuttavia, nel linfedema degli arti inferiori dopo il trattamento del cancro, entrambi gli arti possono essere interessati e quindi ogni arto deve essere seguito individualmente. È auspicabile, tuttavia, che i risultati del trattamento siano riportati in modo standardizzato per confrontare e mettere a contrasto l'efficacia di vari protocolli di trattamento. Ulteriori valutazioni tramite modalità di imaging come LAS e ICG per documentare cambiamenti funzionali nel drenaggio linfatico, DXA, US o imaging MR per determinare cambiamenti di volume e composizione tissutale, tonometria/indurometria, BIS e costante dielettrica tissutale per esaminare alterazioni tissutali e cambiamenti nei fluidi aggiungono rigore scientifico all'analisi degli esiti di diversi approcci di trattamento. La qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) e le percezioni di autoefficacia dei pazienti valutate da una varietà di strumenti convalidati specifici per la malattia (ad es., L YMPQOL) e scale analogiche visive di pazienti con linfedema dovrebbero essere utilizzate insieme a misure fisiologiche per valutare gli effetti del trattamento su ampi aspetti della qualità della vita.

La determinazione della tempistica e della longevità delle valutazioni è un'area riconosciuta come una necessità, ma non ci sono buone linee guida o sistemi modello in atto. La valutazione pre-trattamento e pre-operatoria (nel modello di sorveglianza prospettica, vedere la Sezione I) dovrebbe continuare dopo il trattamento e dovrebbe durare tutta la vita per includere misure di HRQOL, autoefficacia e autoregolamentazione. Tuttavia, è riconosciuto che è difficile da realizzare per la maggior parte dei pazienti e dei sistemi sanitari in tutto il mondo. I dati sui risultati a lungo termine saranno utili per confrontare le opzioni di trattamento e il successo e consentiranno ai pazienti di avere l'opportunità di partecipare alle decisioni di best practice. V. PROGRAMMA DI RICERCA Pur riconoscendo e incoraggiando i singoli ricercatori e i loro team a

perseguire diverse vie di ricerca, tra cui quelle specificamente suggerite in questo documento, è possibile formulare alcune indicazioni generali. Le tecniche diagnostiche devono essere continuamente esplorate, sviluppate, standardizzate e rese più accessibili e convenienti. Questi dovrebbero includere progressi nelle opzioni attualmente in uso (ad es., imaging multimodale) così come potenziali diagnosi future (ad es., biomarcatori e pannelli genici).

Le opzioni di trattamento necessitano di conferma e miglioramenti con particolare attenzione alla personalizzazione e a una migliore delineazione della prognosi. La questione dell'uso di MLD nella CDT ha generato molteplici studi che pretendono di non mostrare alcun effetto sulla riduzione del volume in eccesso, ma solo in pazienti relativamente non stratificate con linfedema correlato al cancro al seno. Ciò varrà per altre presentazioni di linfedema?

Come nel caso di tutte le condizioni mediche e malattie, studi collaborativi multinazionali e innovativi progetti di ricerca clinica e di popolazione adattivi oltre a random- studi clinici controllati (ove applicabile) devono essere condotti e ulteriormente incoraggiati con l'obiettivo di tradurre più rapidamente nuove scoperte e approcci potenzialmente migliorati nell'arena clinica, tenendo conto delle disparità sanitarie esistenti. Gli studi epidemiologici in corso sull'incidenza e la prevalenza del linfedema a livello regionale e mondiale (ad es. LTMPRTNT) trarranno vantaggio dall'ulteriore sviluppo e dall'istituzione di registri di database standardizzati, sicuri e intercomunicanti e questi dovrebbero includere la partecipazione dei pazienti. Il lavoro in corso con algoritmi di apprendimento automatico e intelligenza artificiale (IA) in generale, applicati con attenzione per proteggere la privacy del paziente e l'integrità dei dati, si sta avvicinando a consentire strumenti rapidi e collaborativi sia per la diagnosi precoce del linfedema sia per una stadiazione migliorata. È necessario determinare la valutazione del rischio di linfedema e le misure per la prevenzione del linfedema in diversi gruppi di pazienti a rischio. Gli studi potrebbero includere ricerche su: minimizzazione o prevenzione del linfedema secondario tramite protocolli di campionamento operatorio/nodale rivisti (ad esempio, progressi nella biopsia del linfonodo sentinella o precisa delineazione anatomica dei percorsi derivati); controllo dei vettori (come dimostrato in Cina) e farmaci profilattici per la filariosi; identificazione di pazienti con difetti genetici ereditari per la linfoangiodisplasia (linfedema); e uso di massaggio o compressione laddove il drenaggio linfatico sia subcl clinicamente compromesso come clinicamente documentato da aumento dello spessore delle pieghe cutanee palpate, piccole quantità di volume in eccesso e valori di BIS e TDC al di fuori dell'intervallo normale, nonché tecniche di imaging (ad esempio, LAS-SPECT-TC, RM con e senza contrasto e ICG). La ricerca in linfo logia molecolare, inclusa la genomica del sistema linfatico, la proteomica, la metabolomica e la "sistemamica" dovrebbe essere notevolmente ampliata. Con la base cellulare e molecolare delle sindromi associate al linfedema meglio definite, dovrebbe essere disponibile una serie di trattamenti specifici basati sulla biologia, tra cui i modulatori della crescita e della funzione linfatica. Ciò potrebbe includere l'applicazione delle cellule staminali, che necessita di ulteriori ricerche. Altre ricerche sui trattamenti farmacologici devono essere continuate su animali da esperimento e poi traslate all'uomo. Devono essere ideate tecniche di imaging migliorate e test fisiologici per consentire metodi non invasivi più precisi per misurare la dinamica del

flusso linfatico e l'attività linfangioide. I progressi nell'imaging, tra cui le tecniche di imaging molecolare, nonché lo sviluppo di tecnologie nuove e migliorate (ad esempio, la fotoacustica) per visualizzare il sistema linfatico superficiale e profondo e i tessuti molli, devono continuare. Questi potrebbero diventare dispositivi point-of-care disponibili per tutti o persino comprendere sensori indossabili per la diagnosi precoce e la valutazione del trattamento inviati digitalmente tramite un telefono cellulare o tramite Internet.

TeleLinfologia (telemedicina) le consultazioni e il collegamento di follow-up di centri specializzati in aree remote dovrebbero migliorare la futura erogazione delle cure. Con l'aumento delle conoscenze, l'attuale classificazione grezza del linfedema dovrebbe essere rivista e modificata per includere correlazioni cliniche genotipo-fenotipo più complete basate su alterazioni anatomiche e funzionali nei sistemi linfatici o associati interessati. Di conseguenza, il trattamento, sia esso mediante farmaci sintetici, terapia genica o con cellule staminali, ingegneria tissutale, metodi fisici o nuovi approcci operativi, dovrebbe essere mirato a prevenire, invertire o migliorare difetti linfatici specifici e ripristinare la funzione e la qualità della vita in modo etico.

VI. CONCLUSIONE

Il linfedema può essere semplice o complesso, ma non dovrebbe essere trascurato. Ora sono disponibili una diagnosi precoce accurata e una terapia efficace, il che dovrebbe spostare l'attenzione su un approccio più proattivo piuttosto che reattivo. La linfologia stessa è ora riconosciuta come una disciplina importante e distinta in cui i medici di diverse specialità possono essere attentamente formati e collaborare per esplorare e svelare le complessità del sistema linfatico, della circolazione linfatica e dei disturbi correlati. L'era emergente della linfologia molecolare e della medicina di precisione su misura per il singolo paziente probabilmente porterà a un riconoscimento più precoce di un potenziale problema, a una migliore comprensione, valutazione e trattamento nella clinica di linfologia e nel contesto più ampio della clinica medicina

REFERENCES

1. International Society of Lymphology Executive Committee. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema. *Lymphology* 28 (1995), 113-117.
2. Witte MH, CL Witte, and M Bernas for the Executive Committee. ISL Consensus Document Revisited: Suggested Modifications. *Lymphology* 31 (1998), 138-140.
3. International Congress of Lymphology, Chennai, India. General Assembly discussion. ISL Consensus Document Revisited. September 25, 1999.
4. ISL Executive Committee Meeting, Földi Klinik, Hinterzarten, Germany. Discussion on modification of the ISL Consensus Document. August 30, 2000.
5. Discussions at the XVIII ICL in Genoa, Italy, September 2001 and over 50 written and verbal comments submitted to Executive Committee members. Changes discussed, modified, deleted, and confirmed at 2002 ISL Executive Committee meeting, May 2002, Cordoba, Argentina.
6. Consensus and dissent on the ISL Consensus Document on the diagnosis and treatment of peripheral lymphedema (M. Bernas and M.H. Witte); Remarks (M Földi); Liposuction and the Consensus Document (H. Brorson); Adipose tissue in lymphedema (H. Brorson); Liposuction in the Consensus Document (S. Slavin); A search for consensus on staging and lymphedema (T.J. Ryan); and Guidelines of the Società Italiana Di Linfangiologia: Excerpted sections (C. Campisi, S. Michelini, F. Boccardo). *Lymphology* 37 (2004), 165- 184.
7. Changes discussed, modified, deleted, and confirmed at 2008 ISL Executive Committee meeting, June 2008, Naples, Italy.
8. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 42 (2009), 51-60.
9. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 46 (2013), 1-11.
10. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2016 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 49 (2016) 170-184.
11. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 53 (2020) 3-19.