

Vroegtijdig starten met kinesitherapie als preventie van lymfoedeem na chirurgie voor borstkanker?

Duiding: A. Vanwelde, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Referentie: Torres Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goñi A, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010;340:b5396.

Klinische vraag

Wat is het effect van vroegtijdige kinesitherapie op de incidentie van secundair lymfoedeem na chirurgie voor borstkanker?

Achtergrond

Lymfoedeem kan ontstaan na chirurgie voor borstkanker mét okselklieruitruiming. In het jaar na de ingreep is het één van de belangrijkste complicaties met een negatieve invloed op de kwaliteit van leven¹. Volgens de auteurs van deze RCT is er een grote variatie in incidentie omdat er geen standaarddefinitie bestaat. Twee jaar na de ingreep kan de incidentie variëren van 5 tot 56% naargelang de bron die de auteurs raadpleegden. In 2002 was er reeds een positief preventief effect aangetoond van oefeningen en patiënteneducatie op de incidentie van lymfoedeem twee jaar na de ingreep². Het nut van vroeg starten met kinesitherapie (manuele lymfedrainage inbegrepen) als preventie van secundair lymfoedeem is nog niet onderzocht.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 120 vrouwen na chirurgie voor unilaterale, histologisch bevestigde borstkanker mét okselklieruitruiming, gemiddelde leeftijd: 53 jaar, gemiddelde BMI: 27
- ingreep tussen mei 2005 en juni 2007 (UZ, Madrid)
- exclusiecriteria: vrouwen zonder okselklieruitruiming, met bilaterale borstkanker, systeemziekte, locoregionaal recidief of eender welke contra-indicatie voor kinesitherapie.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, enkelblinde studie
- pre-operatieve meting van de armomtrek en meting tussen dag drie en dag vijf na ontslag uit het ziekenhuis
- interventies na randomisatie: vroegtijdige kinesitherapie samen met educatieve aanpak (vroegtijdige kinesitherapiegroep) (n=60) versus alleen educatieve aanpak (controlegroep) (n=60)
- vroegtijdige kinesitherapie bestond uit manuele lymfedrainage, progressieve massage van het litteken, stretchoefeningen en progressieve passieve en actieve mobilisatie van de schouder door een kinesitherapeut met ruime ervaring in dit domein
- educatieve aanpak: geschreven informatie over secundair lymfoedeem met preventieve interventies en persoonlijke aanwijzingen om deze interventies toe te passen
- drie sessies per week gedurende drie weken in beide groepen
- opvolging: aanvankelijk vier opvolgmomenten voorzien op maand 1, 3, 6 en 12 na de ingreep; opvolging flexibel in functie van de beschikbaarheid van de patiënte; in het geval van pijn, ongemak of andere symptomen was er steeds een mogelijkheid om de kinesitherapeut te contacteren

Referenties

1. Johansson K, Ohlsson K. Factors associated with the development of arm lymphedema following breast cancer treatment: a match pair case-control study. *Lymphology* 2002;35:59-71.
2. Box R, Reul-Hirche H, Bullock-Saxton J, Furnival C. Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study to minimise lymphedema. *Br Cancer Res Treat* 2002;75:51-64.
3. Taylor R, Jayasingue U, Koelmeyer L, et al. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphoedema. *Phys Ther* 2006;86:205-14.
4. Torres M, Yuste MJ, Prieto D. Estudio de fiabilidad y reproducibilidad de las medidas cirtométricas en miembro superior e inferior sanos. *Cuest fisioter* 2010;39(in press).
5. Stout Gergich N, Pfalzer L, McCarvey C, et al. Preoperative assessment enables the early diagnosis and successful treatment of lymphedema. *Cancer* 2008;112:2809-18.

- één andere kinesitherapeut voerde blind beide aanvangsmetingen en de vier opvolgbezoeken bij alle patiëntes uit.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van secundair lymfoedeem na één jaar
- secundair lymfoedeem was klinisch relevant indien er in vergelijking met de contralaterale arm een minimaal verschil van 2 cm of meer in armomtrek bestond voor twee aangrenzende punten
- **Cox proportional hazards model.**

Resultaten

- opvolging van 116 vrouwen gedurende één jaar (één vrouw in de actieve interventie en drie vrouwen in de controlegroep ge-excludeerd)
- primaire uitkomstmaat (incidentie van secundair lymfoedeem):
 - ~ totale groep 16% (n=18); significant verschil tussen interventie- en controlegroep: 7% (n=4) versus 25% (n=14) (p=0,01 voor het verschil)
 - ~ HR voor secundair lymfoedeem in de vroegtijdige kinesitherapiegroep versus de controlegroep: 0,26 (**95% BI** van 0,09 tot 0,79; p=0,01).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een vroegtijdige interventie met kinesitherapie effectief kan zijn voor de preventie van secundair lymfoedeem bij vrouwen die chirurgie voor borstkanker mét okselklieruitruiming ondergingen. Het effect blijft aanhouden tot minstens één jaar na de ingreep.

6. Armer JM, Stewart BR. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphat Res Biol* 2005;3:208-17.
7. Armer JM, Stewart BR, Shock RP. 30-month post-breast cancer treatment lymphoedema. *J Lymphoedema* 2009;4:14-8.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Advanced breast cancer - Diagnosis and treatment. NICE Clinical guideline 81. London, 2009
9. Moseley AL, Carati CJ, Piller NB. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. *Ann Oncol* 2007;18:639-46.
10. Cardoso F, Stordeur S, Vlayen J, et al. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een update van de nationale richtlijn voor borstkanker. KCE reports 143A.

Methodologische beschouwingen

De auteurs geven een gedetailleerde beschrijving van hun studie en leggen de methodologie en de meetinstrumenten helder uit. De randomisatie gebeurde op een behoorlijke manier. Dubbele blinding was in deze studie onmogelijk, maar de evaluatie gebeurde wel blind. De rekrutering was beperkt tot één ziekenhuis en dat bemoeilijkt de extrapolatie van de resultaten. Rekening houdende met de steekproefgrootte en met een studieuitval van 3%, zou de studie een power van 70% hebben om een verschil van 20% in incidentie van lymfoedeem tussen de twee onderzoeksgroepen vast te stellen. Deze powerberekening veronderstelt een incidentie van secundair lymfoedeem in de controlegroep van 30% na één jaar (op basis van vroegere studies). In de hier besproken studie was de incidentie in de controlegroep echter niet zo hoog. Voor het meten van secundair lymfoedeem gebruikten de auteurs als criterium ≥ 2 cm verschil in armomtrek. Dat criterium is in sommige studies gevalideerd^{3,4}, maar andere auteurs menen dat een volumetoename van meer dan 10% tussen beide armen een juistere definitie is. Ook is de kans op meetfouten groter met het criterium ≥ 2 cm, zoals de auteurs zelf toegeven. Aan iedere interventiegroep was één kinesitherapeut toegewezen. Deze had reeds minstens vijf jaar ervaring met de behandeling van vasculaire aandoeningen, inclusief lymfedrainage, wat ook hier vragen doet rijzen naar de extrapolatie van de resultaten.

Interpretatie van de resultaten

Lymfoedeem ontwikkelt zich tussen zes en twaalf maanden na de ingreep⁵. In de hier besproken studie verhoogde de incidentie in de controlegroep duidelijk vanaf de tiende maand. Ook al suggereren de resultaten dat het beschermende effect van vroegtijdige kinesitherapie blijvend is op langere termijn, toch zou een langere opvolging interessant geweest zijn⁶. Lymfoedeem trad vroeger op in de controlegroep dan in de interventiegroep. De initiële patiëntkenmerken bleken identiek te zijn in beide groepen (leeftijd, soort ingreep: kwadrantectomie bij 42%, aantal verwijderde lymfeklieren (gemiddeld 14), aantal dagen drainage). Tijdens het verloop van de studie deden zich daarentegen wel belangrijke verschillen voor. Alle achttien patiënten met secundair lymfoedeem hadden postoperatieve complicaties. Twaalf onder hen (48% in de controlegroep versus 43% in de vroegtijdige kinesitherapiegroep) ontwikkelden tijdens de tweede en derde week na de ingreep het 'Axillary web syndrome' (AWS). AWS is een bekende maar weinig onderzochte complicatie van de ingreep, maar volgens de auteurs is er geen verband aangetoond tussen deze complicatie en het ontstaan van secundair lymfoedeem. In de veronderstelling dat het gaat om een letsel van het lymfesysteem, kon manuele lymfedrainage helpen voor de reabsorptie (in de vroegtijdige kinesitherapiegroep werd bij optreden van AWS manuele lymfedrainage geïntensifieerd). In de controlegroep ondergingen in de vier maanden na de ingreep meer patiënten radiotherapie als adjuvante behandeling (86% versus 75% in de interventiegroep). De auteurs vermelden zonder statistische berekening dat de kenmerken gelijk zijn in beide groepen. Armer et al. wezen in 2009 reeds op een incidentie van lymfoedeem bij 60% van de patiënten met okselklieruitruiming die radiotherapie ondergingen⁷. In de hier besproken studie hadden twaalf van de 18 patiënten met

secundair lymfoedeem een BMI >25 . De gemiddelde BMI was 27,9 in de interventiegroep versus 26,2 in de controlegroep. Na correctie voor de BMI was er geen significante verandering van de resultaten. Tijdens de drie weken behandeling, deden de patiënten in de interventiegroep dagelijks schouder- en strekoefeningen. Het effect van (strek-)oefeningen op de mobiliteit van de schouder en op functionele capaciteiten is reeds aangetoond in verschillende studies. Deze interventie had geen ongewenste effecten maar evenmin enig effect op het optreden van secundair lymfoedeem (secundaire uitkomstmaat)⁸. In een studie met 65 patiënten hadden oefeningen in combinatie met een educatief programma twee jaar na de ingreep een preventief effect op de incidentie van secundair lymfoedeem (primaire uitkomstmaat)². De auteurs van de hier besproken studie bekomen een positief effect na één jaar met een combinatie van manuele drainage en oefeningen. Vroegtijdig opsporen en behandelen van vasculaire postoperatieve complicaties zou een effectieve strategie kunnen zijn.

Moseley et al. publiceerden in 2007 een systematisch literatuuroverzicht van zeer goede methodologische kwaliteit over het effect van courante conservatieve behandelingen op secundair lymfoedeem na behandeling voor borstkanker. Alle behandelingen hadden een positief effect op de subjectieve armsymptomen en op de kwaliteit van leven. De grootste volumevermindering werd bekomen met meer intensieve en professioneel begeleide interventies zoals complexe fysieke interventies, manuele lymfedrainage, behandeling met pneumatische pomp en met laser. Behandelingen die de patiënten zelf konden uitvoeren zoals compressiekledij, armoefeningen (zoals omhoog houden van de arm), waren minder effectief. Deze auteurs besluiten dat over dit onderwerp klinische studies nodig zijn van goede methodologische kwaliteit en met een groot patiëntenaantal.

Besluit Minerva

De resultaten van deze studie blijken een effect aan te tonen van vroegtijdige kinesitherapie (met inbegrip van manuele lymfedrainage) in vergelijking met een educatief programma alleen, als preventie van lymfoedeem gedurende één jaar na borstkankerchirurgie mét okselklieruitruiming. De resultaten van deze eerste studie over de werkzaamheid van een vroegtijdige behandeling waarbij men oefeningen combineert met lymfedrainage vragen om bevestiging.

Voor de praktijk

De eerste stap voor de behandeling van lymfoedeem bestaat uit complexe decongestieve therapie. Zwachtelen in meerdere lagen om het volume te verminderen verdient de voorkeur boven compressiekousen⁸. De patiënt krijgt informatie over de preventie van infecties of trauma's die lymfoedeem kunnen veroorzaken of verergeren⁸. Vooraleer de behandeling van lymfoedeem te starten, is het belangrijk om na te gaan in hoeverre er onderliggende behandelbare factoren aanwezig zijn. Na okselklieruitruiming is kinesitherapie aanbevolen voor de mobiliteit (niveau van bewijskracht GRADE 1A)¹⁰. De resultaten van de hier besproken studie tonen aan dat vroegtijdige lymfedrainage de incidentie van lymfoedeem kan verminderen.

Financiering van de studie: Health Institute Carlos III (Spanish Health Ministry).

Belangenconflicten van de auteurs: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.