

# ***De wetenschappelijke bewijsvoering voor manuele lymfedrainage bij vrouwen met armlymfoedeem na borstkanker.***

Loes Wolters, 1568587. Hogeschool Utrecht, september 2012.

## **Samenvatting**

**Inleiding:** Borstkanker is in Nederland de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Als gevolg van de behandeling van borstkanker kan secundair lymfoedeem in de arm ontstaan. Manuele lymfedrainage (MLD) is hiervoor een conservatieve behandelvorm die door fysiotherapeuten wordt uitgevoerd. Er werd via literatuuronderzoek getracht een antwoord te geven op de volgende vraagstelling: *Welke wetenschappelijke bewijsvoering is er voor MLD bij de behandeling van vrouwen met secundair lymfoedeem van de arm na borstkanker kijkend naar volumevermindering van de arm en kwaliteit van leven?* De gebruikte **methode** is literatuuronderzoek in de databases PEDro, CINAHL, Cochrane en PubMed in juli en augustus 2012, waarbij gezocht werd naar hoogwaardige 'systematic reviews, 'randomised controlled trails' en 'pilot studies'. Er werd gezocht op *Lymfoedema, lymfedema, manual lymph drainage, MLD, complex decongestive lymphatic physiotherapie (CDPT), complete decongestive therapy (CDT), complex decongestive physiotherapie (CDP), breast cancer, mammacarcinoom, compression, secondary lymfedema, secondary arm lymfedema, quality of life.*

De gevonden **resultaten** laten geen eenduidig antwoord zien op de onderzoeksvraag. Een deel van de gevonden literatuur ziet een positief resultaat van MLD op vermindering van lymfoedeem, terwijl andere literatuur juist geen effect laat zien van MLD. In de **discussie en conclusie** wordt beschreven dat er nog verder onderzoek van goede kwaliteit noodzakelijk is in dit onderzoeksveld. De huidige literatuur heeft vaak een te kleine onderzoekspopulatie, geen 'follow-up' en een slecht beschreven methode. Ook ontbreekt een controle groep en zijn de resultaten vaak vertekend. Er worden tevens aanbevelingen gegeven voor vervolgonderzoek.

**Keywords:** *manuele lymfedrainage, lymfoedeem, borstkanker, complex decongestive therapy.*

## Inleiding

Borstkanker, ook wel mammacarcinoom genoemd, is in Nederland de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Jaarlijks krijgen in Nederland ongeveer 14.000 vrouwen borstkanker, met een tienjaars prevalentie van 99.372 vrouwen op 1 januari 2011. Dit komt overeen met ongeveer 12 gevallen van borstkanker per 1.000 vrouwen ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl), 2012) per jaar.

Een gevolg van de operatieve verwijdering van een mammacarcinoom, waarbij ook vaak lymfeklieren worden verwijderd en radiotherapie wordt toegepast is een vergroot risico op het ontstaan van armlymfoedeem. Zoals Kitamura et al. (2005) voorspellen zal lymfoedeem in 2020 een van de meest voorkomende chronische complicaties zijn na chirurgische behandeling van borstkanker. Hoewel lymfoedeem van de arm zelden levensbedreigend is, is het vaak wel pijnlijk, functiebeperkend en vergroot lymfoedeem het risico op infectie. Bovendien wordt het in verband gebracht met psychische klachten (Erickson et al. 2001, Koul et al. 2007, Williams, Franks & Moffatt 2005 en Moffatt et al. 2003).

De huidige incidentie van aan borstkanker gerelateerd lymfoedeem is rond de 30 % (Williams, Franks & Moffatt 2005, Kornblith et al. 2003, Erickson et al. 2001 en Moffatt et al. 2003). Deze vorm van lymfoedeem wordt ook wel secundair lymfoedeem genoemd. De definitie van lymfoedeem volgens de richtlijn lymfoedeem van het CBO (2002) is:

' Een discrepantie tussen de productie van lymfvocht enerzijds en de lymfafvloed anderzijds leidt tot zwelling en lymfoedeem. Lymfoedeem is in zijn uiterste vorm een abnormale, irreversibele zwelling met accumulatie van eiwitten waardoor secundair fibrosering ontstaat ('non-pitting oedeem'). Lymfoedeem kan zowel aangeboren zijn (primair lymfoedeem) als ontstaan door diverse oorzaken (secundair lymfoedeem).'

Lymfoedeem kan in verschillende stadia worden onderverdeeld. Hieronder volgen de stadia van lymfoedeem volgens de 'International Society of Lymphology' (2009):

- Stadium 0      Subklinisch stadium, geen zwelling zichtbaar ondanks verminderd lymfetransport: dit stadium kan maanden of jaren bestaan voordat lymfoedeem manifest wordt
- Stadium I      Accumulatie van interstitieel vocht, wat vermindert door hoog leggen. In dit stadium kan het oedeem pitting zijn
- Stadium II     Hoog leggen vermindert nauwelijks de zwelling en het oedeem is duidelijk pitting

- Laat stadium II Pitting is duidelijk aanwezig door fibrosevorming in het oedeem
- Stadium III Het weefsel voelt hard aan (fibrotisch) en pitting is niet meer aanwezig. Er treden huidveranderingen op als verdikking, hyperpigmentatie, meer huidplooiën, vetdeposities en wratachtige woekeringen .

Een andere gangbare classificatie gebruikt door het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) is (<http://nvfl.fysionet.nl/index.php?p=573807>, gevonden op 20 augustus 2012):

0 – 10 % verschil	: gering of pre-oedeem
10 – 20 %	: matig oedeem
20 – 40 %	: sterk oedeem
40 – 80 %	: massief oedeem
80 – 160 %	: elephantiasis-oedeem
160 % of meer	: monstrueus oedeem

Diverse conservatieve behandelmethoden worden gebruikt om armlymfoedeem na borstkanker te verminderen. Technieken zoals elektrotherapie, pneumatische compressie, medicijnen en chirurgie behoren tot de behandel mogelijkheden (McCallin, Johnson & Bassett, 2005), maar ook manuele lymfedrainage (MLD) is een belangrijk integraal onderdeel van de behandeling (Williams, 2010). De meest gebruikte therapie bij lymfoedeem na borstkanker is een combinatietherapie. Deze combinatietherapie van verschillende interventies wordt complexe decongestieve therapie (CDT), complexe lichamelijke therapie (CPT) (Kligman et al., 2004) of complexe decongestieve fysiotherapie (CDP) genoemd. De International Society of Lymphology (2009) beveelt CPT aan als standaard behandeling voor patiënten met secundair lymfoedeem.

Deze CPT behandeling bestaat uit twee fasen. In de eerste, intensieve fase dient de lymfoedeem maximaal gereduceerd te worden. Deze fase bestaat uit adviezen betreffende huidverzorging, MLD, oefeningen en compressietherapie in de vorm van korte rek zwachtels. De tweede, of onderhoudsfase richt zich op het behouden en optimaliseren van het resultaat behaald tijdens de eerste fase. De tweede fase bestaat uit adviezen voor huidverzorging, oefeningen, compressietherapie door een elastische kous en waar nodig MLD (Devoogdt et al, 2010, Koul et al., 2007, Földi, E. 1998)).

Manuele lymfedrainage is dus een belangrijk onderdeel van de CDT. Met manuele lymfedrainage wordt een lichte vorm van massage bedoeld, waarbij de huid licht op rek wordt gebracht. Deze

massagetechniek is bedoeld om de lymfevaten in de onaangedane regio te openen om zo de overvloed van interstitiele vloeistof van de aangedane regio's te draineren, lymfatische activiteit te verhogen en fibrosering tegen te gaan (Koul et al. 2007, Moseley et al. 2007). Er zijn verschillende scholen die MLD uitvoeren, waaronder de Vodder school, Leduc school, Földi school en de Casley-Smit school. Toch zijn de onderliggende principes en technieken van de verschillende scholen grotendeels hetzelfde (Williams, 2010, Harmer, 2009).

Aangezien CDT als standaard behandeling wordt toegepast bij lymfoedeem, met daarbij ook MLD als integraal onderdeel, is de vraag wat de wetenschappelijk bewijsvoering hiervoor is. Dit omdat tegenwoordig Evidence Based Practise de standaard vormt binnen het werkveld van de fysiotherapie.

Daarom is de volgende vraagstelling geformuleerd:

*Welke wetenschappelijke bewijzen zijn er voor MLD bij de behandeling van vrouwen met secundair armlymfoedeem na borstkanker, kijkend naar volumevermindering van de arm en de kwaliteit van leven?*

#### Leeswijzer

De inleiding geeft in het kort wat achtergrond informatie over het onderwerp en hierin wordt de vraagstelling geformuleerd. In de methode wordt ingegaan op de wijze waarop het literatuuronderzoek is uitgevoerd. Een kort overzicht van de gevonden artikelen wordt in de resultaten weergegeven. De resultaten bevat ten eerste een samenvatting van de twee gevonden reviews. Daarna worden de gevonden RCT's onderverdeeld in de verschillende behandelingen die met elkaar vergeleken worden. Eerst wordt een RCT besproken die MLD met daarbij zwachtels vergelijkt met alleen compressietherapie door middel van zwachtels. Daarna wordt de studie besproken die MLD vergelijkt met pneumatische compressietherapie. Verder worden de onderzoeken die MLD met standaard fysiotherapie vergelijken weergegeven. Vervolgens wordt de RCT besproken die CDT met MLD vergelijkt en tenslotte worden twee studies beschreven die MLD met simpele lymfdrainage (SLD) vergelijken. In de discussie en conclusie wordt uiteindelijk een evaluatie gegeven van de gevonden resultaten en wordt een antwoord gegeven op de vraagstelling. Hierna volgt een overzicht van de gebruikte literatuur.

## Methodie

Om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden is literatuuronderzoek gedaan. Er is gezocht in verschillende databases naar artikelen van zo hoog mogelijk niveau. Hierbij werden Engelstalige en Nederlandstalige artikelen gezocht. In eerste instantie is gezocht naar de meest recente, vanaf het jaar 2000 tot heden, 'systematic reviews', 'randomised controlled trails'. Daarna is ook naar 'pilot studies' en richtlijnen gekeken en werden eventueel ook relevante oudere artikelen in bekeken.

### In- en exclusie criteria

Om geïnccludeerd te worden in het literatuuronderzoek moest de gevonden literatuur voldoen aan de volgende drie criteria. Het moet gaan om (1) volwassen vrouwen die mammacarcinoom hebben gehad, (2) secundair armlymfoedeem hebben en (3) een behandeling hebben gekregen van MLD.

De exclusiecriteria zijn (1) mannen, (2) kinderen en (3) patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom en/of een andere vorm van kanker. Tevens zijn artikelen die niet in het Nederlands of Engels geschreven zijn niet meegenomen.

Er is gezocht in de databases van PEDro, CINAHL, Cochrane en PubMed in juli en augustus 2012. De volgende trefwoorden zijn daarbij gebruikt, waarbij ook met OR en AND werd gezocht. *Lymfoedema, lymfedema, manual lymf drainage, MLD, complex decongestive lymphatic physiotherapie (CDPT), complete decongestive therapy (CDT), complex decongestive physiotherapie (CDP), breast cancer, mammacarcinoom, compression, secondary lymfedema, secondary arm lymfedema, quality of life.*

Hieruit kwamen 128 artikelen, waarvan 58 dubbele, die voor nader onderzoek in aanmerking kwamen. Van die 70 vielen er 23 direct af na de titel en samenvatting gelezen te hebben, omdat ze niet aan de inclusiecriteria voldeden. Verder waren er 22 niet van voldoende kwaliteit en deden er 25 geen onderzoek naar de afzonderlijke onderdelen van de CDT of alleen het abstract werd gevonden. Uiteindelijk bleven negen artikelen (Tabel 1, pagina 6) over die verder besproken zullen worden in de volgende hoofdstukken.

Tabel 1: Overzicht van de gevonden artikel en hun PEDro-score.

Artikel	Soort artikel/ score PEDro
Andersen, L. Hojris, I. , Erlandsen, M. , Andersen, J. (2000).	RCT / 6
Devoogdt N., Kampen van, M., Geraerts, I., Coremans, T., Christiaen, M. (2010).	Review
Didem, K., Ufuk, Y. S., Serdar, S., Zümre, A. (2005).	RCT/ 6
Johansson, K, Lie, E, Ekdahl, C, Lindfeldt, J. (1998).	RCT /4
Koul, R., Dufan, T., Russell, C., Guenther, W., Nugent, Z., Sun, X., Cooke, A.L. (2007).	RCT/2
McNeely, M.L., Magee, D.J., Lees, A.W., Bagnall, K.M., Haykowsky, M., Hanson, J. (2004).	RCT/ 7
Moseley, A.L. , Carati, C.J. , Piller, N.B. (2007).	Syst. review
Sitzia, J., Sobrido, L., Harlow, W. (2002).	RT / 6
Williams, A.F., Vadgama, A., Franks, P. J., Mortimer, P. S. (2002).	RCT /3

Knelpunten bij het zoeken naar literatuur:

Tijdens het literatuuronderzoek werd duidelijk dat er weinig recente literatuur is over dit onderwerp. De meest recente RCT die gevonden is stamt uit 2007 en de meest recente 'systematic review' stamt uit 2010. In de gevonden reviews worden ook telkens weer dezelfde artikelen aangehaald. Verder zijn de onderzoeken die gedaan zijn naar dit onderwerp vooral toegespitst op de complexe decongestieve therapie en er wordt geen onderscheidt gemaakt tussen de verschillende onderdelen waaruit deze therapie bestaat, zoals compressietherapie en manuele lymfdrainage. Ook zijn de onderzoeken vaak klein en niet van hele hoge kwaliteit.

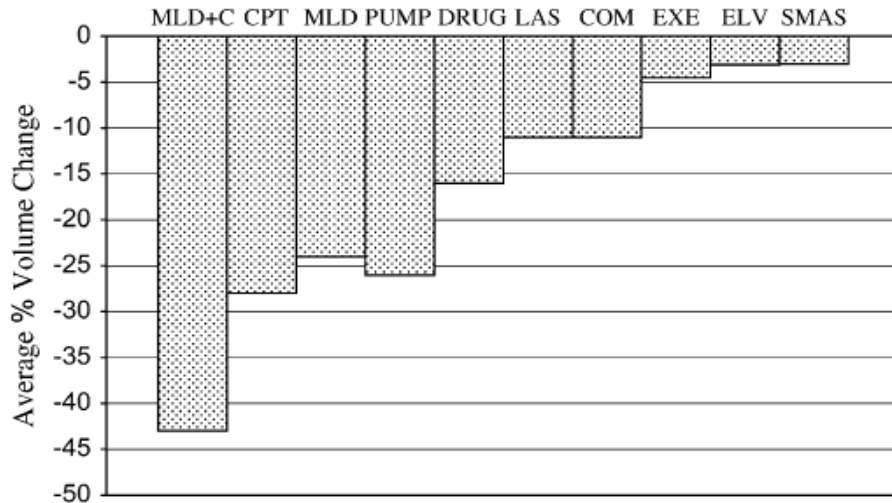
## Resultaten

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de gevonden artikelen. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen de gevonden reviews en de RCT's. De RCT's worden tevens onderverdeeld in de verschillende behandelingen die met elkaar vergeleken worden.

### Literatuuronderzoek naar MLD en andere therapievormen tegen secundair lymfoedeem

In de systematische review van Moseley et al. (2007) zijn 16 bekende databanken voor literatuur voor de zorg geraadpleegd, waaronder PubMed, CINAHL en PEDro. Hierbij werd gekeken naar alle therapievormen die er zijn tegen secundair armlymfoedeem en hiervan is een overzicht gemaakt. De inclusiecriteria zijn alle studies die voldeden aan het ontwerp van een RCT, parallel- en cross-overstudies, 'case control' en cohort studies. Alleen Engelstalige studies werden geïncludeerd. 'Case-studies' en 'case-reports' werden uitgesloten van dit review. Overige inclusiecriteria zijn studies waarbij patiënten de formele diagnose van secundair lymfoedeem hebben na de chirurgische behandeling van borstkanker, of na radiotherapie of na chemotherapie. Studies die deelnemers includeerde die terugkomende kanker hadden of primaire lymfoedeem werden geëxcludeerd door Moseley et al. (2007). Uit de onderzochte studies hebben Moseley et al. (2007) geen meta-analyse kunnen uitvoeren, maar er is wel een overzicht gegeven van de percentages volumeafname van de arm die uit de verschillende artikelen is gehaald (figuur 1, pagina 8).

Uit figuur 1 (pagina 8) kan worden opgemaakt dat de beste resultaten voor volumeverandering worden bereikt met een combinatie van MLD en compressietherapie. Dit wordt gevolgd door CPT en de pneumatische pomp en als vierde in de ranglijst komt MLD alleen, met een gemiddelde volumeverandering van rond de 25 %. Er staat niet duidelijk omschreven hoe Moseley et al. (2007) tot deze gemiddelden zijn gekomen. Moseley et al. (2007) concludeerden dat voornamelijk de therapieën die worden toegediend door professionals, zoals fysiotherapeuten, een aanzienlijk volume verminderd effect hebben op de lymfoedeem. Onderhoudstherapieën zoals een elastische kous, oefeningen en zelfmassage door de patiënt hebben een minder groot effect. Verder vinden Moseley et al. (2007) dat er nog steeds behoefte is aan grote, kwalitatief goede onderzoeken, aangezien deze nog ontbreken in dit vakgebied.



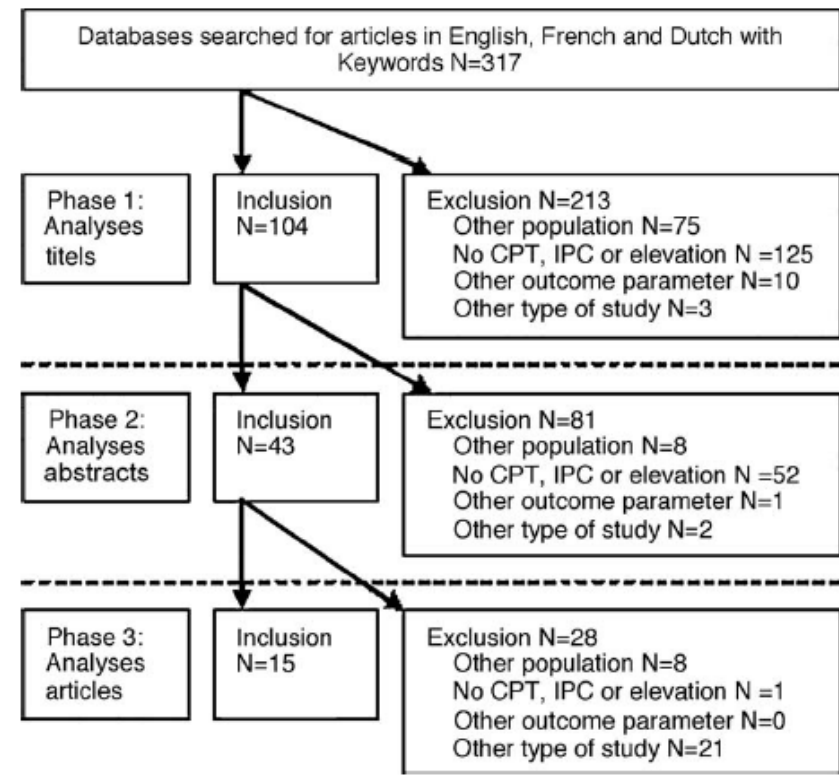
- MLD+C: Manual Lymphatic Drainage + Compression
- CPT: Complex Physical Therapy
- MLD: Manual Lymphatic Drainage
- PUMP: Pneumatic Pump Therapy
- DRUG: Oral Pharmaceuticals
- LAS: Low Level Laser Therapy
- COM: Compression (garment or bandaging)
- EXE: Limb Exercise
- ELV: Limb Elevation
- SMAS: Self Massage

*Figuur 1 (Moseley et al. 2007): De gemiddelde percentages volumeverandering van de arm voor alle verschillende conservatieve therapieën.*

Een recentere systematische review van DeVoogdt et al. (2010) beschrijft literatuuronderzoek naar de verschillende behandelingen van lymfoedeem. Hierbij is gebruik gemaakt van verschillende databases, namelijk PubMed/MEDLINE, CINAHL, EMBASE, PEDro and Cochrane. Hierbij werden alleen (pseudo-) randomised controlled trails en non-randomised experimental trails, waarbij de behandeling werd gegeven aan patiënten met armlymfoedeem dat zich na een okselklierverwijdering wegens borstkanker had voorgedaan, meegenomen in het onderzoek. Figuur 2 (pagina 9) geeft een overzicht van de methode van het systematische literatuuronderzoek. Uit het onderzoek van DeVoogdt et al. (2010) blijkt dat er geen consensus is over de effectiviteit van MLD, terwijl dit in 3 RCT's en 1 pseudo RCT wel goed is onderzocht aldus DeVoogdt et al. (2010). De twee RCT's van de hoogste kwaliteit geven geen effect van MLD, terwijl 1 RCT en het pseudo RCT (alle van lage kwaliteit) wel een positief effect van MLD geven. DeVoogdt et al. (2010) concluderen dat de effectiviteit van de verschillende onderdelen van CPT, zoals bijvoorbeeld MLD, onduidelijk blijft. De reden die DeVoogdt et al. (2010) hiervoor geven is dat dit niet goed is onderzocht en dat verschillende onderzoeken tegenstrijdige uitkomsten geven. DeVoogdt et al. (2010) concluderen



verder dat CPT op zichzelf wel een effectieve therapie is bij lymfoedeem. Ook wordt geconcludeerd dat meer onderzoek van hoge kwaliteit noodzakelijk is over dit onderwerp.



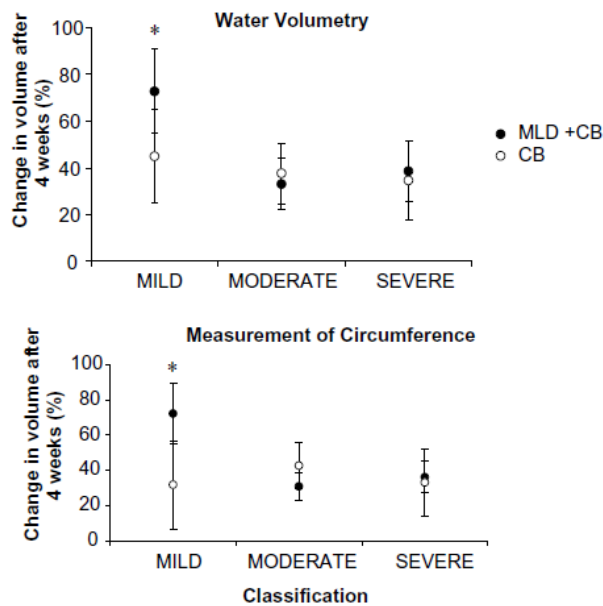
Figuur 2 (DeVoogdt et al. 2010): Een overzicht van het systematische literatuuronderzoek.

### RCT die MLD plus zwachtels met alleen compressietherapie dmv zwachtels vergelijkt

McNeely et al. (2004) hebben in hun RCT onderzocht of MLD in combinatie met meerlaagse compressietherapie door middel van zwachtels, of de zwachtels alleen, een volumevermindering van de arm bewerkstelligen. Hiervoor zijn 50 vrouwen met lymfoedeem willekeurig in twee groepen ingedeeld. De ene groep kreeg MLD en zwachtels en de andere groep kreeg alleen zwachtels voor vier weken lang. De resultaten geven aan dat er een significante volumeverandering ( $p < 0,001$ ) optreedt in beide groepen, maar dat er geen verschil is gevonden in volumeverandering tussen beide groepen. Hieruit concludeerden McNeely et al. (2004) dat compressietherapie alleen al door middel van zwachtels een goed resultaat geeft op volumevermindering van de arm met lymfoedeem. Wel bleek dat personen met mild lymfoedeem een significant groter volumevermindering hadden in de groep met ook MLD in vergelijking met de groep die alleen compressietherapie kregen (figuur 3, pagina 10).

Het lijkt er volgens McNeely et al. (2004) dan ook op dat bij patiënten met mild lymfoedeem MLD dus zeker een positieve bijdrage levert aan de vermindering van lymfoedeem. Bij patiënten met

gemiddeld of ernstig lymfoedeem geeft vooral de compressietherapie de beste resultaten, dit omdat functionerende lymfevaten een voorwaarde zijn om effectief MLD te kunnen toepassen. Compressietherapie daarentegen werkt voornamelijk op microvasculair niveau.



Figuur 3 (McNeely et al. 2004): Percentage reductie in lymfoedeem volume na vier weken behandeling.  $p < 0,05$  voor de milde MLD/CB groep ten opzichte van alle andere groepen.

### Studie met een vergelijking van MLD met pneumatisch compressietherapie

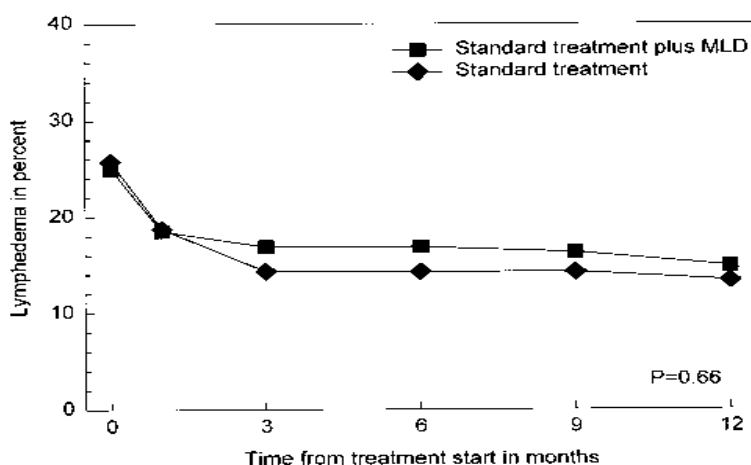
In de studie van Johansson et al. (1998) wordt MLD vergeleken met een behandeling door middel van pneumatische compressie door een pomp. Hiervoor werden 28 vrouwen willekeurig in twee gelijkende groepen verdeeld nadat ze allemaal twee weken een standaardbehandeling met een elastische kous hadden gehad. De ene groep kreeg daarna 45 minuten per dag MLD en de andere kreeg twee uur per dag 'sequential pneumatic compression' met een druk van 40-60 mmHg, beide voor twee weken lang. Naast deze behandeling bleven de patiënten in beide groepen ook de elastische kous dragen overdag.

Uit de resultaten blijkt dat in de totale groep het lymfoedeem met 7% was gereduceerd ( $p=0,01$ ) tijdens de eerste twee weken. In de twee weken daarna verminderde het volume met 75 ml (=15%,  $p < 0,001$ ) in de MLD-groep en de groep met de pomp had 7% reductie (=28 ml.  $p=0,03$ ). Alleen de MLD groep voelde een verdere vermindering van spanning ( $p=0,01$ ) en zwaarte ( $p=0,008$ ) terwijl na de eerste twee weken van de behandeling beide groepen een significante vermindering van spanning ( $p=0,004$ ) en zwaarte ( $p=0,01$ ) voelden. Er was echter geen significant verschil in ml volumeverandering ( $p=0,11$ ) of percentage volumeverandering ( $p=0,36$ ) waargenomen tussen de twee behandelmethodes.

Hieruit werd geconcludeerd door Johansson et al. (1998) dat zowel de MLD als de pneumatische compressie behandeling een significante afname van armvolume tot gevolg hadden, maar dat er geen significant verschil was tussen de twee behandelmethodes.

#### Onderzoeken die MLD met standaard fysiotherapie vergelijken

In het onderzoek dat Andersen et al. (2000) hebben uitgevoerd werden 42 vrouwen met mild tot matige lymfoedeem na borstkanker willekeurig in twee groepen ingedeeld. De 'controle' groep kreeg een standaard behandeling, wat inhoudt dat overdag een elastische kous werd gedragen, oefeningen werden gedaan en de patiënten kregen informatie over lymfoedeem en huidverzorging. De andere groep vrouwen kreeg dit ook, maar ontving daarnaast 8 keer in een periode van 2 weken MLD van een uur en training in zelfmassage. Er werd gekeken wat het effect was van de verschillende behandelingen op de volumevermindering van de aangedane arm na 1, 3, 6, 9 en 12 maanden. Het resultaat was dat beide groepen een significante afname (66 %) hadden van oedeem ( $p < 0,001$ ) na 12 maanden, waarbij na één maand al een afname werd gevonden van 43 % . Na drie maanden had de groep met de standaard behandeling een volumeafname van 60% (95% CI: 43%-78%) en de groep met daarbij MLD had een afname van 48% (95% CI: 32%-65%). Het verschil in volumeafname tussen beide groepen was niet significant ( $p = 0,66$ )(figuur 4, pagina 12). Verder staan er geen duidelijke resultaten meer omschreven in het artikel van Andersen et al. (2000). Uit de gevonden resultaten concluderen Andersen et al. (2000) dat MLD niet bijdraagt aan een significante afname van lymfoedeem, aangezien het verschil tussen beide met een  $p$  van 0,66 niet significant is.



Figuur 4 (Andersen et al. 2000): Behandelingsuitkomsten van de verschillende behandelgroepen. De volumevermindering tussen de lymfoedeem arm en de contralaterale arm vanaf het startpunt van de behandeling ( $p = 0,66$ ).

Didem et al. (2005) hebben twee verschillende fysiotherapeutische behandelingen voor secundair lymfoedeem na borstchirurgie bekeken bij 53 patiënten met langer dan een jaar bestaande milde tot matige lymfoedeem (2-5 cm verschil tussen aangedane en niet aangedane arm). De exclusiecriteria waren: duidelijk psychische ziekte, ernstige hartziekte, oncontroleerbare hoge bloeddruk (>160/59 RR) en maligniteit. De 53 patiënten werden willekeurig in 2 gelijkende groepen verdeeld. De experimentgroep van 27 patiënten kreeg CDP bestaande uit MLD, MLCB (= meerlaags zwachtelen), elevatie, oefeningen en huidverzorging. De andere, standaard fysiotherapie (SP), groep van 26 patiënten kreeg hetzelfde, behalve de MLD. Beide groepen kregen hetzelfde thuisprogramma, bestaande uit wandelen, oefeningen behorende bij de compressietherapie en huidverzorging. De patiënten werden één maal per dag, drie dagen per week behandeld voor een periode van vier weken. De volumeverandering werd op twee manieren bepaald, door de omtrek van de arm te meten en door een volumemeting door middel van waterverplaatsing te doen. Tevens werd de ROM van de schouder bepaald voor en na behandeling.

De resultaten geven voor beide groepen een significante volumeverandering aan, namelijk 55,7 % voor de CDP groep en 36% voor de andere groep met  $p < 0,05$ , maar in de groep met CDP is deze volumeverandering bij beide meetmethodes significant ( $p < 0,05$ ) groter. De schouder mobiliteit verbetert in beide groepen evenveel, hier werd geen significant verschil tussen de groepen gevonden ( $p > 0,05$ ).

Didem et al. (2005) concluderen hieruit dat bij patiënten met secundair armlymfoedeem de schouder mobiliteit vergroot en het oedeemvolume verkleint door het volgen van CDP programma's. Over de toegevoegde waarde van alleen MLD doen Didem et al. (2005) geen uitspraken.

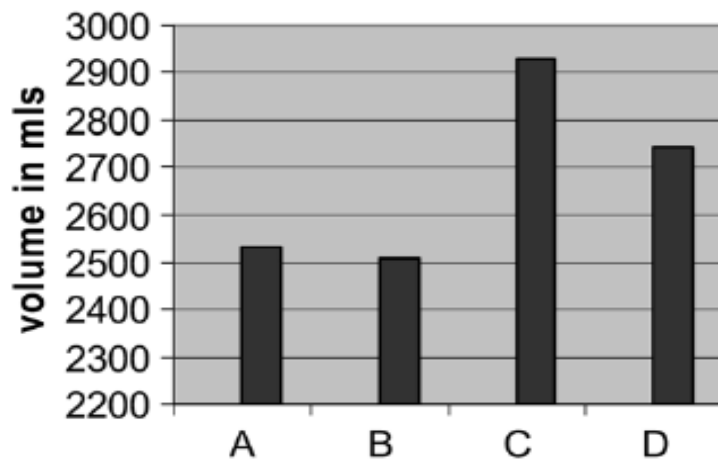
#### Vergelijking van CDT en MLD

Koul et al. (2007) deden onderzoek naar de resultaten van CDT en MLD in 250 patiënten met borstkanker gerelateerd lymfoedeem. Hierbij werden de armvolumes voor en na de behandeling vergeleken en de correlatie met leeftijd, Body Mass Index (BMI), type operatie, chemotherapie en radiotherapie bepaald. Er was sprake van lymfoedeem als de patiënten verwezen waren en als de aangedane arm een groter volume had dan de niet aangedane arm.

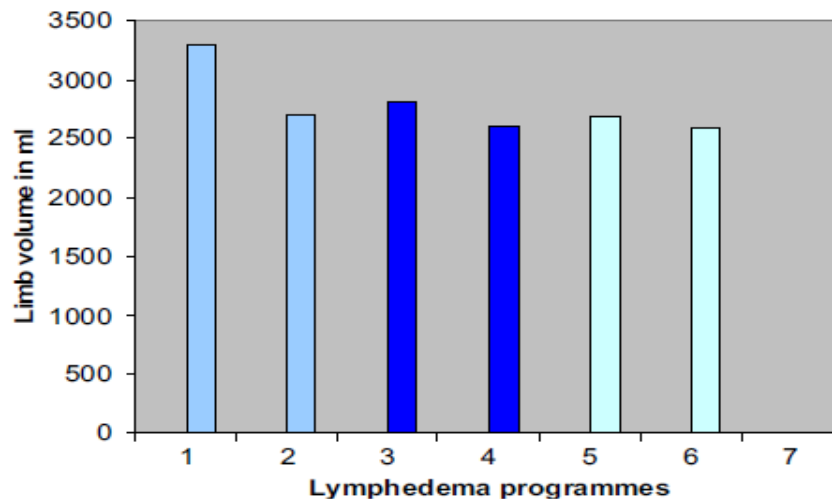
Van de 250 initiële patiënten werden 138 patiënten in de uiteindelijke statistische analyse meegenomen. Eénentachtig patiënten werden niet meegenomen omdat er na een jaar geen metingen meer gedaan konden worden en 31 patiënten werden niet meegenomen in de analyse omdat de aangedane arm dunner was dan de normale arm. Hierdoor bleven voor de analyse 138 patiënten over. In 55 % hiervan was CDT toegepast, in 32% alleen MLD en aan patiënten met mild lymfoedeem (13%) werd een thuisprogramma meegegeven. De patiënten werden niet random

verdeeld over de verschillende groepen, maar de patiënten werden ingedeeld op basis van de ernst van het lymfoedeem. Het type chirurgie ( $p=0,0142$ ), de leeftijd ( $p=0,0354$ ) en de BMI ( $p<0,0001$ ) werden gecorreleerd aan de ernst van de lymfoedeem. Hieruit blijkt dat alleen de BMI een relatie heeft met de mate van oedeem, hoe ernstiger het oedeem, hoe hoger de BMI. In figuur 5 is af te lezen dat na 1 jaar het absolute volume van de aangedane arm met 188 ml ( $p<0,0001$ ) is afgenomen van alle groepen samen, dit is gelijk aan 47%. Dit is 55,7% in de groep met CDT, 41,2% in de groep met MLD en 24% na het thuisprogramma, hiervan zijn echter geen p-waardes beschreven (figuur 6, pagina 14).

Conclusie van Koul et al. (2007); CDT en MLD met oefeningen worden geassocieerd met een significante afname van lymfoedeem volume.



Figuur 5 (Koul et al., 2007): Vergelijking van de armvolumes voor en na de behandeling. (A) Normale arm volume voor behandeling (B) Normale arm volume na behandeling (A-B= 22 ml.,  $p=0,35$ ) (C) Aangedane arm volume voor behandeling (D) Aangedane arm volume na behandeling (C-D= 188 ml.,  $p<0,0001$ ).



*Figuur 6 (Koul et al. 2007): Vergelijking van ledemaatvolume in verschillende lymfoedeemprogramma's. Staaf 1 en 2 zijn de volumes voor- en na behandeling met CDT met een verbetering van 55,7%. Staaf 3 en 4 zijn de voor- en na behandeling volumes van het MLD programma met een volumeverandering van 41,2% en staaf 5 en 6 zijn de voor- en na behandeling volumes van het thuisbehandelingsprogramma met een volumeverandering van 24%.*

#### Vergelijking van MLD met SLD

Williams et al. (2002) onderzochten de effecten van MLD door middel van een gerandomiseerde cross-over studie. Hierbij werden 31 vrouwen met aan borstkanker gerelateerd lymfoedeem in twee vergelijkbare groepen opgedeeld. De ene groep van 15 vrouwen ontving eerst 3 weken MLD, daarna 6 weken niks en daarna nog 3 weken simpele lymfdrainage (=SLD), een aangepaste versie van MLD die wordt gebruikt als zelfmassage thuis. De andere groep van 16 vrouwen kreeg de eerste 3 weken SLD, daarna 6 weken geen behandeling en tot slot 3 weken MLD. De verschillende behandelingen MLD en SLD werden na week 0, 3, 9 en 12 op verschillende uitkomstmaten bekeken, zoals armvolume, kwaliteit van leven, dyspnoe en huiddikte. Na de MLD behandeling werd een significante afname van armvolume waargenomen (difference,  $d = 71$ , 95% CI= 16–126,  $P = 0.013$ ) en een verminderde huiddikte van de bovenarm ( $d = 0.15$ , 95% CI = 0.12–0.29,  $P = 0.03$ ). Ook een significante verbetering van de kwaliteit van leven trad op na MLD behandeling. Deze werd onderzocht via de EORTC QLQ C30 vragenlijst en de emotionele functie ( $d = 7.2$ , 95% CI = 2.3–12.1,  $P = 0.006$ ), dyspnoe ( $d = -4.6$ , 95% CI = -9.1 to -0.15,  $P = 0.04$ ) en slecht slapen ( $d = -9.2$ , 95% CI = -17.4 tot -1.0,  $P = 0.03$ ) waren allen significant verbeterd door MLD volgens Williams et al. (2002). Bij SLD was hiervan geen enkele parameter significant verbeterd. Het verschil in volume-afname tussen MLD en SLD was net niet significant ( $d = 39\text{ml}$ , 95% CI = -1 to 78,  $P = 0.053$ ). Ook bleek uit de vragenlijst dat MLD significant een verbetering van pijn (odds ratios (OR) = 9.0, 95% CI = 1.2–394.5,  $P = 0.01$ ),

ongemakkelijkheid (OR = 12.0, 95% CI = 1.8–513.0,  $P = 0.002$ ), zwaarte (OR = 11.0, 95% CI 1.6–473.5,  $P = 0.003$ ), vol gevoel ( $P < 0.001$ ), branderigheid ( $P = 0.008$ ) en hardheid (OR = 18.0, 95% CI = 2.8 to 750.0,  $P < 0.001$ ) had, waarbij de SLD weer geen significante verbetering liet zien.

Daaruit concluderen Williams et al. (2002) dat deze studie bewijs levert met betrekking tot het gebruik van MLD bij vrouwen met borstkanker gerelateerd lymfoedeem.

Sitzia, Sobrido & Harlow (2002) voerden een 'pilot randomised trial' uit om te kijken of MLD significant effectiever is dan SLD om lymfoedeem te verminderen. De veranderingen in aangedane arm volume zijn gemeten na twee weken van intensieve, dagelijkse behandeling via de omtrekmethode. Eén groep ( $n=13$ ) werd behandeld met SLD, de andere groep ( $n=15$ ) met MLD. Tussen de behandeling door droegen ze meerlaagse zwachtels. Ze hadden allen gemiddelde tot zwaar lymfoedeem.

Resultaten: Het gemiddelde percentage vermindering (PCEV) was 33,8% in de MLD groep en 22% in de SLD groep (mean difference 11.8%, 95%CI = --3.8% tot +27.4%). Hieruit wordt geconcludeerd dat MLD waarschijnlijk effectiever is om lymfoedeem te verminderen, maar dit is niet statistisch bewezen, aangezien het verschil niet significant is. Hiervoor is meer onderzoek noodzakelijk met een grotere patiëntenpool.

## Discussie en conclusie

Hieronder wordt een antwoord gegeven op de onderzoeksvraag. Ook worden de gevonden resultaten kort geëvalueerd. Verder worden kort wat alternatieve behandelingen aangestipt en er worden aanbevelingen gegeven voor vervolgonderzoek.

### Kwaliteit van gevonden literatuur

Uit de verschillende studies is geen eenduidige conclusie te trekken wat betreft de effectiviteit van MLD op de behandeling van secundair armlymfoedeem. Verschillende onderzoeken wijzen een positief resultaat uit van MLD (Stizia et al. 2002, Koul et al. 2007, Williams et al. 2002, Didem et al. 2005 en Moseley et al. 2007), maar andere studies wijzen juist uit dat MLD geen belangrijke bijdrage levert aan een significante afname van lymfoedeem (Andersen et al. 2000, Johansson et al. 1998 en McNeely et al. 2004). Ook zijn veel studies van matige of zelfs slechte kwaliteit, waardoor de getrokken conclusies in twijfel getrokken dienen te worden. Er mist vaak een overzicht van de lange termijn en de populaties waarop onderzoek is verricht zijn meestal te klein om eenduidige conclusie te kunnen trekken.

Het onderzoek van Koul et al. (2007) heeft bijvoorbeeld geen willekeurige groepen genomen voor zijn onderzoek. Hierdoor is er een vertekening in de resultaten, waardoor eigenlijk niks valt te zeggen over de het verschil in effectiviteit van de verschillende interventies die zijn toegepast. Ook de onderzoeken van Johansson et al. (1998) en Williams et al. (2002) zijn van een dusdanige kwaliteit dat er geen duidelijke conclusies uit de resultaten kunnen worden getrokken. Al deze onderzoeken krijgen dan ook een matig tot slechte score volgens PEDro. Deze RCT's hebben slechts een kleine populatie onderzocht en bovendien werd de therapeut niet geblindeerd, er werd geen follow-up gedaan en de methodes zijn slecht omschreven. Doordat de methodes slecht zijn omschreven is het niet mogelijk om deze onderzoeken te dupliceren.

In onderzoek van Johansson et al. (1998) wordt de conclusie getrokken dat zowel de MLD als de pneumatische compressiebehandeling een significante afname van armvolume tot gevolg hadden, maar daarbij wordt voorbij gegaan aan het feit dat in de eerste twee weken van standaardbehandeling door middel van een elastische kous ook al een significante volumeafname van 7% wordt gevonden. Het is dus de vraag wat de meerwaarde van de zowel de behandeling met MLD als de behandeling met een pneumatische pomp is in verhouding tot de standaardbehandeling met een elastische kous, aangezien bij alle behandelingen een significante volumeafname wordt gevonden. Er wordt echter niet vermeld of het verschil tussen de standaardbehandeling met een



elastische kous van de eerste twee weken en de twee andere behandelingen van de laatste twee weken significant is.

Verder valt op dat bij alle gevonden onderzoeken geen gebruik gemaakt werd van een controlegroep die helemaal geen therapie kreeg. Dit is echter te verklaren doordat het uit ethisch oogpunt ook niet wenselijk is om mensen die wel behandeling nodig hebben dit te ontzeggen (McCallin, Johnston & Basset, 2005). Hierdoor is het echter moeilijk om de resultaten toe te schrijven aan de behandelingen, aangezien je niet weet hoe het oedeem toe of afneemt zonder enige vorm van behandeling.

Ook in de reviews die gevonden zijn wordt de conclusie getrokken dat ondanks dat er een positief resultaat blijkt uit de behandeling van lymfoedeem door professionals in de gezondheidszorg, er nog wel degelijk een behoefte is aan grootschalige clinical trials van hoge kwaliteit in dit onderzoeksgebied (Moseley et al., 2007, Devoogdt et al. 2010, McCallin et al. 2005). Uit verschillende onderzoeken blijkt echter wel dat CDT een positief effect heeft op de vermindering van het armvolume bij lymfoedeem (Kim et al. 2007, Hamnes & Flemming 2007, Erickson et al. 2001, Didem et al. 2005, Yamamoto & Yamamoto, 2007).

Opvallend is ook dat er verschillende termen door elkaar worden gebruikt in de literatuur. Zo lijkt uit de review van Moseley et al. (2007) alsof MLD met daarbij compressietherapie iets anders is dan CPT, maar in andere onderzoeken komt CPT (ook wel CDT of CDP genoemd) juist neer op een combinatie van compressietherapie met MLD. Hierdoor is het soms ook moeilijk om duidelijk te krijgen welke behandeling werd gegeven in de verschillende onderzoeken. Ook in het onderzoek van Didem et al. (2005) wordt gesproken over CDP, maar na goed lezen kan geconcludeerd worden dat deze CPD eigenlijk een MLD behandeling inhoudt.

In het onderzoek van McNeely et al. (2004) is de conclusie getrokken dat MLD geen meerwaarde heeft bij de behandeling van lymfoedeem. En hoewel er verzuimt is een controlegroep te gebruiken, lijkt het onderzoek verder wel redelijk van kwaliteit. Het probleem hierbij is echter ook dat er maar een kleine populatie is onderzocht, wat de reden kan zijn dat de gevonden resultaten niet significant zijn. Wel vonden ze een significant grotere volumevermindering bij patiënten met mild lymfoedeem, wat zeker de moeite waard is om in verder onderzoek te bekijken. Het lijkt er hierdoor op dat MLD een positieve bijdrage kan leveren aan het herstel bij patiënten met mild lymfoedeem.

De onderzoeken van Didem et al. (2005), Andersen et al. (2000) en Sitzia et al. (2002) zijn allen, net als het onderzoek van McNeely et al (2004) van redelijke kwaliteit. Het probleem hierbij is dat ze toch

een kleine populatie patiënten onderzoeken en bij het onderzoek van Didem et al. (2005) en Stizia et al. (2002) is ook niet gekeken naar de effecten op lange termijn. Andersen et al. (2000) heeft wel naar de langere termijn gekeken, maar de strikte inclusiecriteria en ook de mindere kwaliteit van de methode maken dat er ook vraagtekens bij de getrokken conclusie dienen te worden gezet.

### Kwaliteit van leven

Over de kwaliteit van leven na MLD behandeling voor lymfoedeem zijn weinig onderzoeken gedaan. Het onderzoek van Williams et al. (2002) heeft hier als enige van de gevonden artikelen wel naar gekeken. Hieruit blijkt dat de kwaliteit van leven door de behandeling met MLD significant verbeterde als je dat vergelijkt met SLD.

Er zijn echter wel verscheidene onderzoeken verschenen die kijken naar de kwaliteit van leven na CDT. Hieruit blijkt dat de kwaliteit van leven, waaronder energie, pijn, mobiliteit en de hoeveelheid armoedeem significant verbeterd werden door een behandeling door middel van CDT (Sitzia & Sobrido, 1997, O'Neill & Beatus, 2006, Mondry et al., 2004, Hamner & Flemming, 2007). Bij deze onderzoeken werd ook MLD in het behandelprotocol toegepast, alleen werd niet naar het effect van MLD apart gekeken. De meeste van deze studies zijn op een kleine populatie patiënten uitgevoerd. Uit deze onderzoeken blijkt dat CDT als combinatietherapie in ieder geval een positieve invloed heeft op de kwaliteit van leven van patiënten met secundair lymfoedeem.

Naast een MLD behandeling zijn er alternatieven voor de behandeling van secundair lymfoedeem gevonden. Zo blijkt uit een onderzoek van Brorson et al. (2006) dat liposuctie met compressietherapie een optie is bij zwaar lymfoedeem en ook oefeningen met daarbij compressietherapie geven een positief resultaat (Godoy et al. 2012, Irdesel et al. 2007). Medicijnen lijken geen positief effect te hebben op een vermindering van oedeem (McCallin et al., 2005). Ook lymfatische reconstructie chirurgie wordt momenteel nog onderzocht (Lee et al., 2011).

### Samenvattend:

Over het algemeen kunnen dus moeilijk conclusies worden getrokken uit de gevonden onderzoeken, omdat er een tekort is aan kwalitatief degelijk wetenschappelijk onderzoek. Hierdoor kan ook geen eenduidig antwoord worden gegeven op de onderzoeksvraag:

*Welke wetenschappelijke bewijsvoering is er voor MLD bij de behandeling van vrouwen met secundair lymfoedeem van de arm na borstkanker kijkend naar volumevermindering van de arm en kwaliteit van leven?*

Het lijkt erop dat een combinatie van interventies in ieder geval de meest effectieve behandeling is bij secundair lymfoedeem. MLD lijkt hierbij een waardevol onderdeel van de behandeling, maar hoeveel MLD exact invloed heeft op de volume afname is moeilijk te zeggen. Compressie lijkt ook een belangrijk onderdeel van de therapie te zijn. De kwaliteit van leven lijkt ook te verbeteren door MLD, ook hier als onderdeel van een combinatietherapie.

#### Aanbevelingen voor vervolgonderzoek:

Voor verder onderzoek lijkt het belangrijk dat de behandelingsprotocollen duidelijk worden omschreven. Dit is nu vaak niet terug te vinden in de artikelen.

Ook is het belangrijk dat hoewel het waarschijnlijk niet mogelijk is om deelnemers en professionals die de therapie toepassen te blinderen, in ieder geval wel de onderzoekers te blinderen voor de verschillende behandelingen.

Verder is het belangrijk dat personen willekeurig in verschillende groepen worden geplaatst en het liefst dient er ook een controlegroep te zijn.

Tevens is het van belang dat er een grotere populatie wordt onderzocht, zodat de conclusies algemener getrokken kunnen worden en ook de statistische significantie beter kan worden onderzocht.

Tot slot is het gewenst dat er een eenduidigheid komt in de benaming van de verschillende interventies, nu worden nog teveel verschillende termen door elkaar gebruikt.

## Literatuurlijst

### Artikelen:

- Andersen, L. Hojris, I. , Erlandsen, M. , Andersen, J. (2000). Treatment of breast-cancerrelated lymphedema with or without manual lymphatic drainage. A randomized study. *Acta Oncologica*, 39, 399-405.
- Brorson, H., Ohlin, K., Olsson, G., Långström, G., Wiklund, I., Svensson, H. (2006). Quality of life following liposuction and conservative treatment of arm lymphedema. *Lymphology*,39(1), 8-25.
- Devoogdt N., Kampen van, M., Geraerts, I., Coremans, T., Christiaen, M. (2010), Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: A review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 149, 3-9.
- Didem, K., Ufuk, Y. S., Serdar, S., Zümre, A., (2005). The comparison of two different physiotherapy methods in treatment of lymphedema after breast surgery . *Breast Cancer Research and Treatment* 93, 49–54
- Erickson, V.S., Pearson, M.L., Ganz, P.A., Adams, J., Kahn, K.L. (2001). Arm edema in breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 93 (2), 96–111.
- Godoy, M. F. G., Pereira, M. R., Oliani, A.H., de Godoy, J. M., (2012). Synergic effect of compression therapy and controlled active exercises using a facilitating device in the treatment of arm lymphedema. *International Journal of Medical Sciences*, 9 (4), 280-284.
- Harmer, V.(2009). Breast cancer-related lymphoedema: risk factors and treatment. *British Journal of Nursing*, 18 (3), 166-172.
- Hamner, J.B., Fleming, M.D. (2007). Lymphedema therapy reduces the volume of edema and pain in patients with breast cancer. *Annals of Surgical Oncology* 14, (6), 1904–1908
- International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. (2009) *Consensus Document of the International Society of Lymphology*. *Lymphology*, 42(2), 51-60.
- Irdesel, J., Çeliktaş, K., S., (2007). Effectiveness of exercise and compression garments in the treatment of breast cancer related lymphedema. *Turkish Journal of Physical Medical Rehabilitation*, 53, 16-21.

- Johansson, K, Albertsson, M, Ingvar, C, Ekdahl, C.(1999) Effects of compression bandaging with or without manual lymph drainage treatment in patients with postoperative arm lymphedema. *Lymphology*, 32, 103–110.
- Johansson, K, Lie, E, Ekdahl, C, Lindfeldt, J. (1998). A randomized study comparing manual lymph drainage with sequential pneumatic compression for treatment of postoperative arm lymphedema. *Lymphology*, 31(2), 56-64.
- Kitamura, Y., Ohno, Y., Kasahara, S., Murata, K., Sugiyama H., Oshima, A., Tsukuma, H., Ajiki, W., Hasegawa, T. (2005). Statistical estimation of the number of breast cancer patients with disabilities resulting from surgery. *Breast cancer*, 12, 130-134.
- Kligman L., Wong, R.K.S., Johnston, M., Laetsch, N.S. (2004). The treatment of lymphedema related to breast cancer: a systematic review and evidence summary. *Support Care Cancer*, 12, 421–431
- Kornblith, A.B., Herndon, J.E., Weiss, R.B., Zhang, C., Zuckerman, E.L., Rosenberg, S., Mertz, M., Payne, D., Massie, M.J., Holland, J.F., Wingate, P., Norton, L., Holland, J.C. (2003). Long-term adjustment of survivors of early-stage breast carcinoma, 20 years after adjuvant chemotherapy. *Cancer*, 98(4), 679-689.
- Koul, R., Dufan, T., Russell, C., Guenther, W., Nugent, Z., Sun, X., Cooke, A.L. (2007). Efficacy of complete decongestive therapy and manual lymphatic drainage on treatment-related lymphedema in breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 67(3), 841–846
- Lee, B.B., Ladero, J., Neville, R. (2011). Current status of lymphatic reconstructive surgery for chronic lymphedema: it is still an uphill battle! *International journal of angiology*, 20 (2), 73-80.
- McCallin, M., Johnston, J., Bassett, S., (2005). How effective are physiotherapy techniques to treat established secondary lymphoedema following surgery for cancer? A critical analysis of the literature. *New Zealand Journal of Physiotherapy*, 33(3,) 101-112.
- McNeely, M.L., Magee, D.J., Lees, A.W., Bagnall, K.M., Haykowsky, M., Hanson, J. (2004). The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 86(2), 95–106.
- Moffatt, C.J., Franks, P.J., Doherty, D.C., Williams, A.F., Badger, C., Jeffs, E., Bosanquet, N., Mortimer, P.S.(2003). Lymphoedema: an underestimated health problem. *QJM: An International Journal of Medicin*, 96 (10): 731-738.

- Mondry, T.E., Riffenburgh, R.H., Johnstone, P.A.S., (2004). Prospective trial of complete decongestive therapy for upper extremity Lymphedema after breast cancer therapy. *The Cancer Journal* 10 (1), 42-48.
- Moseley, A.L. , Carati, C.J. , Piller, N.B. (2007). A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. *Annals of Oncology*, 18, 639-646.
- O'Neill, J., Beatus J. (2006). The effects of complete decongestive physical therapy treatment on edema reduction, quality of life, and functional ability of persons with upper extremity lymphedema. *Journal of Women's Health Physical Therapy*, 30, (1), 5-10.
- Richtlijn Lymfoedeem (2002) *Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevonden op www.cbo.nl*, augustus 2012.
- Sitzia, J., Sobrido, L. (1997). Measurement of health-related quality of life of patients receiving conservative treatment for limb lymphoedema using the Nottingham Health Profile. *Quality of Life Research*, 6, 373-384.
- Sitzia, J., Sobrido, L., Harlow, W. (2002). Manual lymphatic drainage compared with simple lymphatic drainage in the treatment of post-mastectomy lymphoedema: A pilot randomised trial. *Physiotherapy*, 88,(2), 99-107.
- Williams, A.F., Vadgama, A., Franks, P. J., Mortimer, P. S. (2002). A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancerrelated lymphoedema. *European Journal of Cancer Care* 11, 254–261
- Williams, A.F., Franks, P.J., Moffatt, C.J. (2005). Lymphoedema: estimating the size of the problem. *Palliative Medicine*, 19, 300-313.
- Williams, A. (2010). Manual lymphatic drainage: exploring the history and evidence base. *British Journal of Community Nursing*,15(4), S18-24.
- Yamamoto, R., Yamamoto, T. (2007). Effectiveness of the treatment-phase of two-phase complex decongestive physiotherapy for the treatment of extremity lymphedema. *International Journal of Clinical Oncology*, 12, 463-468.

Websites:

- Integraal kankercentrum Nederland (2011) Cijfers over kanker. Gevonden op 13 augustus 2012 op [http://cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset\\_1/img5028d409eb5b6](http://cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_1/img5028d409eb5b6)
- De Fysiotherapeut, KNGF. Classificatie lymfoedeem. Gevonden op 20 augustus 2012 op <http://nvfl.fysionet.nl/index.php?p=573807>