

This item is the archived peer-reviewed author-version of:

Lymfoedeem ter hoogte van het bovenste lidmaat na behandeling voor borstkanker

Reference:

De Vrieze Tessa.- Lymfoedeem ter hoogte van het bovenste lidmaat na behandeling voor borstkanker
Medi-sfeer : tijdschrift uitgegeven voor huisartsen en specialisten- ISSN 1372-0600 - 701(2023), p. 12-17
To cite this reference: <https://hdl.handle.net/10067/1963580151162165141>

Lymfoedeem ter hoogte van het bovenste lidmaat na de behandeling voor borstkanker

Borstkanker is de meest voorkomende maligniteit bij vrouwen wereldwijd, met een incidentie die bijna jaarlijks blijft toenemen.[1] Secundair (oftewel ‘verworven’) lymfoedeem van de arm na een axillaire klierdissectie bij borstkanker is een gevreesde morbiditeit waarvan de gerapporteerde incidentie varieert tussen de 5.6% (gemiddelde incidentie na een sentinelklierbiopsie) en de 21% (gemiddelde incidentie na een axillaire klieruitruiming).[2]

Wat is lymfoedeem?

Oedeem is een opstapeling van extracellulair vocht (met onder andere overtollig water, plasma-eiwitten, extravasculair bloed, parenchymale cellen) in de interstitiële ruimte.[3] Een slechte werking van het lymfestelsel of van het bloedvatenstelsel kunnen aan de basis liggen van deze klacht. Gevolgen van chronisch oedeem zijn zwelling van het lidmaat, huidveranderingen, wonden en vatbaarder zijn voor infecties (erysipelas).

In geval van lymfoedeem na borstkanker, kan zwelling van de arm optreden omwille van de wijziging in lymfetransport na schade aan het lymfestelsel door chirurgie en/of adjuvante therapie. Naast lymfoedeem van de arm, kan ook lymfoedeem ter hoogte van de borst en/of romp ontstaan. Hoewel onderzoek naar borstoedeem veel minder aan bod komt in wetenschappelijke literatuur, is het de laatste jaren wel een relevant topic geworden gezien er steeds meer borstsparend gewerkt wordt tijdens de borstchirurgie. Na de combinatie van borstsparende chirurgie en radiotherapie vormt borstoedeem een frequent gerapporteerde complicatie, met een incidentie range tussen 0-90.4%.[4] Borstoedeem kent in de meeste gevallen (maar niet altijd) een spontaan herstel binnen de eerste 6 maanden na het beëindigen van de radiotherapie.[5]

Lymfoedeem is zeer belastend voor de patiënt en kan een negatieve impact hebben op diens mentale gezondheid. Bovendien veroorzaakt de zwelling van arm of been fysieke problemen en functionele beperkingen bij de huishoudelijke taken, mobiliteit of sociale activiteiten. Al deze problemen hebben een negatieve invloed op de **levenskwaliteit** en op het vermogen om te werken.

Hoe vroeg herkennen?

Lymfoedeem na borstkanker kan gepaard gaan met zelf-gerapporteerde symptomen zoals zwelling, een gevoel van zwaarte, gevoelloosheid, gespannen huid, vermoeidheid, pijn en een beperkte beweeglijkheid, wat te wijten kan zijn aan de toegenomen hoeveelheid lymfevocht en fibrose en de uittrekking van de huid en interstitiële weefsels.[6, 7] Het is echter onduidelijk in welke mate deze gevoelsmatige veranderingen gerelateerd zijn met het (ontwikkelen van) lymfoedeem. Functionele veranderingen zoals een beperking in beweeglijkheid, afname van kracht en toename van zintuiglijke symptomen, kunnen optreden als gevolg van de kankerbehandeling zelf en zijn daarom mogelijks niet strikt gerelateerd aan de aanwezigheid van lymfoedeem. Daarnaast kan chirurgie en radiotherapie leiden tot de vorming van littekenweefsel, fibrose en verkorte spieren wat kan bijdragen tot de beperking in beweeglijkheid, en kunnen pijn, gevoelloosheid en andere zintuiglijke veranderingen in de regio van de bovenste ledematen veroorzaakt worden door zenuwbeschadiging tijdens de operatie, chemotherapie en/of radiotherapie.[8] Recent voerden we een literatuurstudie uit die liet blijken dat een *gevoel van zwelling* en een *gevoel van zwaarte* de meest gerapporteerde symptomen zijn bij patiënten met borstkanker-gerelateerd lymfoedeem, en dat de aanwezigheid van deze twee symptomen gemiddeld gecorreleerd is met de objectieve aanwezigheid en/of de ernst van lymfoedeem.[7] Daarentegen toonde een case-control studie aan dat verschillende symptomen gerelateerd aan lymfoedeem na borstkanker, sensorische functies en percepties verschillend waren tussen patiënten mét zelf-gerapporteerd lymfoedeem (al dan niet objectief waarneembaar (oftewel ‘meetbaar’) oedeem) en controlepatiënten zonder zelf-gerapporteerd lymfoedeem, maar niet verschillend waren tussen vrouwen mét en zonder objectief waarneembaar borstkanker-gerelateerd lymfoedeem.[9]

Om een diagnose van borstkanker-gerelateerd lymfoedeem te stellen, zijn bijgevolg een uitgebreide anamnese en klinisch onderzoek noodzakelijk. Indien nodig kunnen zij aangevuld worden met een lymfescintigrafie, CT, MRI of een lymfefluoroscopie[10], om een stoornis in lymfetransport door middel van medische beeldvorming aan te tonen. Tijdens het klinisch onderzoek, zijn het evalueren van de aanwezigheid van pitting oedeem (zie later) en van het excessieve armvolume van groot belang. Zowel in de klinische praktijk als in wetenschappelijke literatuur zijn er verschillende definities met betrekking tot dit excessieve armvolume ter beschikking die een diagnose kunnen stellen voor lymfoedeem. De meest voorkomende zijn een 5%, 10%, 20%, 200ml of 2cm verschil tussen de oedemateuze en niet-oedemateuze arm.[3, 11] Deze variatie aan definities zorgen er ook voor dat er een grote spreiding heerst binnen de gerapporteerde incidentiecijfers van borstkanker-gerelateerd lymfoedeem. In geval van lymfoedeem na borstkanker is het belangrijk om postoperatieve metingen te vergelijken met een pre-operatieve meting van het excessieve armvolume om een toename in de tijd te kunnen objectiveren met een controlewaarde. Richtlijnen geven aan behandeling te starten bij een volumeverschil van 5-10% tussen beide armen en/of toename van het excessieve volume van minstens 5% ten opzichte van de pre-operatieve waarden.[12] Afbeelding 1 toont een foto van een oedemateuze arm na de behandeling voor borstkanker.



Afbeelding 1 Overgenomen na goedkeuring uit: Gebruers N, Verbelen H, De Vrieze T, Vos L, Devoogdt N, Fias L, et al. Current and future perspectives on the evaluation, prevention and conservative management of breast cancer related lymphoedema: A best practice guideline. 2017

Evalueren van oedeem

Vandaag de dag zijn er heel wat verschillende soorten meetmethoden om de ernst van lymfoedeem objectief te evalueren: metingen die de suprafasciale weefsels evalueren en informatie kunnen verstrekken over het vochtgehalte van het weefsel en de consistentie van het oedeem, over de elasticiteit, dikte en/of over de hardheid van de huid. Anderzijds kunnen we gebruik maken van meer globale meetmethodes die een allesomvattende volumemeting van het lidmaat uitvoeren en bijgevolg zowel supra- als subfasciale weefsels mee in rekening nemen, zoals gebeurt bij de waterverplaatsingsmethode, omtreksmetingen en perometrie.

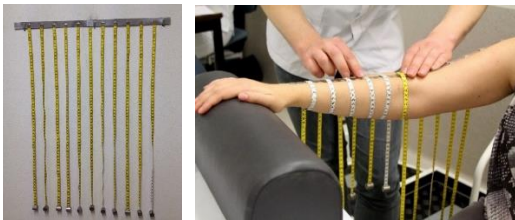
Als eenvoudige, klinische test in de praktijk is de pitting test een palpatoire test die centraal staat in de klinische evaluatie van oedeem en ons een eerste inzicht geeft in het vochtgehalte in de huid. De uitkomst van deze test geeft meteen een indruk over het potentieel om het oedeemvolume te kunnen reduceren. Verder geeft het informatie om het stadium van het lymfoedeem te bepalen. Dit gezien lymfoedeem meestal een progressieve evolutie kent, waarbij initieel vertrokken wordt vanuit een oedeemstadium met aanwezigheid van veel extracellulair vocht ('pitting' oedeem), en naderhand zal evalueren naar een conditie met vervetting en fibrosering van de huid ('non-pitting' oedeem), dewelke een aangepaste aanpak vereist binnen de behandeling van lymfoedeem.[3, 11]

Binnen de evaluatie van zwellings, wordt de waterverplaatsing- of volumetriemethode nog steeds aanzien als gouden standaard ter bepaling van het volume van een extremititeit.[3, 11] Traditioneel wordt de verplaatste hoeveelheid water geregistreerd en gewogen wanneer een lidmaat wordt ondergedompeld in een bak water (zie afbeelding 2).



Afbeelding 2 Overgenomen na goedkeuring uit: Gebruers N, Truijen S, Engelborghs S, De Deyn PP. Volumetric evaluation of upper extremities in 250 healthy persons. 2007

Omtrekmetingen van arm of been met een eenvoudig meetlint is een veelgebruikte methode. Dit omdat het een makkelijk uit te voeren werkwijze heeft, goedkoop is en het informatie kan bieden over veranderingen in omtrek op specifieke plaatsen. Om de omtrekmetingen op een snellere manier uit te voeren werd de perimeter ontwikkeld[13] (en kan men ook gemakkelijk zelf maken) (zie afbeelding 3 en 4). Voor het evalueren van excessieve armvolume tijdens het behandelproces is het berekend volume aan de hand van perimetriewaarden een uitermate geschikte evaluatiemethode, wat gebaseerd is op een goede betrouwbaarheid, laag foutenpercentage, lage kost van het materiaal, beperkt aantal beperkingen om de meetmethode toe te passen, en weinig tijd die vereist is om de meting uit te voeren.[14]



Afbeelding 3 en 4

Conservatieve behandeling van oedeem

De behandeling van lymfoedeem kan onderverdeeld worden in een conservatief luik en een operatief luik. Richtlijnen sporen aan om in eerste instantie uitermate in te zetten in een conservatieve aanpak van het oedeem.[3, 11, 12]

In België, is de kinesitherapeut de geknipte persoon voor een conservatieve aanpak van dit probleem. De internationale consensusbehandeling voor oedeem wordt de ‘*decongestieve lymfatische therapie*’ (DLT) genoemd en is gebaseerd op vijf basispijlers: huidzorg, compressietherapie, oefentherapie, eventueel manuele lymfedrainage en educatie inzake zelfmanagement. De DLT bestaat uit een eerste, intensieve fase en een tweede, onderhoudsfase.

In de **intensieve fase** wordt er door middel van de vijf basispijlers gestreefd naar een reductie van het oedeem en het verbeteren van de toestand van de huid. Verder wordt er ook gewerkt aan het verbeteren van de fysieke fitheid en levenskwaliteit van de patiënt met oedeem. Hierbij wordt de compressie toegepast aan de hand van meerlagige weinig-elastische (korte rek) windels, die bij voorkeur dagelijks (indien het gaat om een traditionele windeling) opnieuw aangelegd worden om een optimale druk te kunnen garanderen. Deze fase duurt gemiddeld een drietal weken, tot wanneer er een stabilisatie inzake oedeemreductie is bereikt en/of tot wanneer er geen pitting meer aanwezig is, en de (bij voorkeur) op maat vervaardigde vlakbrei steunkous en/of handschoen aanwezig is om de windels te vervangen.

Na de intensieve fase start de **onderhoudsfase**, die als doel heeft het resultaat van de intensieve fase te stabiliseren en onder controle te houden. In deze fase worden de windels vervangen door een therapeutische compressiekous. Verder blijft een optimale huidzorg en actieve levensstijl (inclusief oefentherapie) belangrijk.

De vijf basispijlers kunnen indien nodig aangevuld worden met behandelingen door andere zorgverleners zoals bijvoorbeeld wondzorg door de verpleegkundige, begeleiding van een dieet door een diëtist en/of psychologische bijstand door een psycholoog.

Gebaseerd op wetenschappelijke evidentie is **compressietherapie** in combinatie met **oefentherapie** de hoeksteen van een goede oedeemtherapie ter reductie van oedeem. Onderzoek laat echter blijken dat de toegevoegde waarde van manuele lymfedrainage (een massagemethode die internationaal al decennialang wordt uitgevoerd en die tracht de functie van het lymfesysteem op een adequate wijze te ondersteunen door op die manier drainage, vasomotorische reacties, neurogene effecten, reparatie, regeneratie en immunologische effecten te bewerkstelligen) binnen deze consensusbehandeling echter beperkt is.

Meerwaarde manuele lymfedrainage (MLD) bij borstkanker-gerelateerd lymfoedeem?

- MLD ter preventie van arm lymfoedeem

De meest recente systematische reviews[15, 16] en meta-analyses[15, 17] (*methodologische kwaliteit: A1, level van evidentie: 1*) concluderen dat uit de onderzochte studies (met inbegrip van enkele RCT's uit eigen huis[18, 19]) er geen significant verschil in de incidentie van armlymfoedeem kan aangetoond worden tussen de groepen dewelke additioneel MLD aangeboden kregen en de groepen die enkel van een standaard behandeling zonder MLD genoten. De Nederlandse richtlijn voor lymfoedeem concludeert onder meer daarom dat **preventieve MLD na een behandeling voor borstkanker niet zinvol is en derhalve ongewenst**. [20]

- MLD ter behandeling van arm lymfoedeem

Een systematische literatuurstudie en meta-analyse[17] als ook een Cochrane systematische literatuurstudie[21] naar de effectiviteit van MLD ter behandeling van borstkanker-gerelateerd lymfoedeem, hebben zes studies geïncludeerd die de afname in armvolume onderzochten en vonden geen significant verschil tussen de groepen dewelke additioneel MLD aangeboden kregen en de groepen die enkel van een standaard behandeling zonder MLD genoten. Resultaten vertoonden een gewogen, en in beide gevallen niet-significant, verschil van gemiddeld 75 ml[17] en 7.11%[21] afname tussen de twee groepen ten voordele van MLD. In alle geïncludeerde studies pasten ze een vorm van compressietherapie toe additioneel aan MLD.

Het gebrek aan eenduidige en overtuigende resultaten uit de huidige literatuur hebben ertoe geleid dat in de Nederlandse Richtlijn voor Lymfoedeem, **MLD vandaag niet meer als eerstelijnsbehandeling** wordt geprimeerd. [20]

Ook in meer recente gerandomiseerde studies waarbij de effectiviteit van DLT met en zonder MLD werd vergeleken op volumereductie, bleken beide groepen een significante reductie in lymfoedeemvolume te vertonen, zonder hierbij significant met elkaar te verschillen. [22-25] Ook andere uitkomstparameters zoals de mate van levenskwaliteit[23, 25], ervaren gevoel van zwaarte en spanning[24, 25], gezondheidsstatus[24] en mate van functioneren met het bovenste lidmaat[25] verbeterden in de loop der tijd, onafhankelijk van het gegeven of MLD al dan niet deel uitmaakte van het behandelprogramma.

Recent werd door onze onderzoeksgroep een grootschalige multicentrische, dubbel-geblindeerde, gerandomiseerde studie uitgevoerd **in vijf ziekenhuizen in België**: UZ Leuven, UZ Antwerpen, UZ Gent, CHU UCL Sint-Pieter Brussel en AZ Groeninge Kortrijk. Hierbij werd de effectiviteit van MLD onderzocht; een fluoroscopie-gestuurde vorm (gebaseerd op het patiënt-specifieke lymfetransport, gevisualiseerd adhv een fluoroscopisch onderzoek van het oppervlakkige lymfestelsel) van MLD werd vergeleken met een traditionele vorm van MLD en een placebo MLD, bovenop de andere componenten van de decongestieve lymfatische therapie, bij patiënten met borstkanker-gerelateerd lymfoedeem (EforT-BCRL studie). [26] Resultaten toonden aan dat na drie weken intensieve behandeling, er geen significant verschil detecteerbaar was tussen de drie behandelgroepen voor wat betreft 1) reductie in oedeemvolume ter hoogte van de arm/hand, 2) accumulatie van lymfevocht ter hoogte van de schouder/romp, 3) vermindering in aantal oedeem-gerelateerde functioneringsproblemen en 4) verbetering in algemene levenskwaliteit. De paper die deze primaire onderzoeksresultaten rapporteert is momenteel nog in publicatie. [27] Daarnaast tonen de secundaire analyses van deze RCT aan dat er ook voor wat betreft de andere onderzochte uitkomstmaten, zoals vochtgehalte in de huid, hardheid van de huid, dikte van de huid en hoeveelheid extracellulair vocht, er eveneens geen significant verschil was qua verandering tussen de drie behandelgroepen. Ook deze tweede paper is momenteel nog in

publicatie.[28] Resultaten van deze sterke klinische studie kunnen geen bewijs aantonen dat MLD een meerwaarde biedt binnen de standaardbehandeling van chronisch borstkanker-gerelateerd lymfoedeem, en dat bijgevolg meer aandacht dient geschonken te worden aan andere, op evidentie-beruste behandelcomponenten zoals compressie- en oefentherapie. Bovendien dient het accent ook meer gelegd te worden op educatie van de patiënt en het begeleiden naar een kwaliteitsvol en doeltreffend zelfmanagement.

Gezien de beperkte, niet-significante, meerwaarde van MLD op verschillende uitkomstmaten en de hoge kost voor zowel de maatschappij als de patiënt[29], pleiten we er als kinesitherapeuten voor om oedeempatiënten door te verwijzen met vermelding “oedeemtherapie” op het voorschrift (en niet specifiek “manuele lymfedrainage”). Op die manier kan er meer accent gelegd worden op het belang van een complete oedeembehandeling met zijn verschillende basispijlers.

Operatieve behandeling van oedeem

Gedurende een zeer lange tijd wordt er onderzoek gedaan naar de effectiviteit van de operatieve behandeling van lymfoedeem. De mogelijke chirurgische behandelingen voor lymfoedeem zijn onder te verdelen in:

- Enerzijds de reductieve chirurgie (‘debulking’), met als doel om grote hoeveelheden aangedaan weefsel te verwijderen op een invasieve wijze. Voorbeelden van deze technieken zijn de klassieke excisie of liposuctietechnieken bij de extremiteiten. Deze technieken zijn enkel geïndiceerd bij het laatste stadium van het oedeem (stadium 3) wanneer er sprake is van non-pitting oedeem (d.w.z. wanneer er nauwelijks nog een putje in de huid achterblijft na een stevige druk van 5-10 seconden) omwille van ophoping van vet en fibrosevorming in de huid en onderhuid.[30]

- Anderzijds de reconstructieve chirurgie, met als doel het verbeteren (‘herstellen’) van de capaciteit van het lymfetransport in geval van secundair (of verworven) lymfoedeem, waardoor verwacht wordt dat het lymfoedeem verbetert. Er bestaan verschillende reconstructieve procedures, zoals een lymfoveneuze anastomose en lymfekliertransplantaties.[30]

Momenteel **ontbreekt wetenschappelijk bewijs** ten gunste van reconstructieve lymfechirurgie voor de behandeling van lymfoedeem. Daarom loopt er op dit moment een **uniek onderzoeksproject** in drie Belgische universitaire ziekenhuizen (UZ Leuven, UZ Gent en CHU UCL Mont-Godinne). Het doel van deze klinische studie is het effect van reconstructieve lymfechirurgie én conservatieve behandeling (interventiegroep) te vergelijken met enkel conservatieve behandeling (zonder reconstructieve lymfechirurgie; controlegroep) voor de behandeling van lymfoedeem in een *real-life* omgeving. Deze studie is mogelijk mits financiering door het federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE19-1245). Voor meer info over deze studie, kan u ons contacteren via volgend emailadres: studiechirurgielymfoedeem@uzleuven.be

Over de auteur

Tessa De Vrieze is postdoctoraal onderzoeker bij het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) Vlaanderen, verbonden aan de KU Leuven en Universiteit Antwerpen. Ze is mede bestuurslid bij OEDEMA (UAntwerpen, UGent en KU Leuven), een interuniversitaire onderzoeksgroep van kinesitherapeuten met een wetenschappelijke en/of klinische expertise binnen de oedeemtherapie en met als voornaamste doel het organiseren van specialisatieopleidingen voor gezondheidswerkers binnen het domein van de oedeemtherapie (www.oedema.be). Daarnaast is Tessa De Vrieze als onderzoeker betrokken bij CarEdOn, een internationale onderzoeksgroep wiens missie is om de zorg (‘Care’) omtrent oedeem (‘Edema’) en oncologie (‘Oncology’) te verbeteren door de evaluatie en behandeling ervan binnen een biopsychosociale context te optimaliseren (www.caredon.org). Bijkomstig is ze zelfstandig oedeemtherapeut in de groepspraktijk FysioLab in Antwerpen (Berchem), waar patiënten met lymfoedeem en/of lipoedeem voor behandeling of advies terecht kunnen (www.fysiolab.be/oedeemtherapie en www.oedeemtherapie-antwerpen.be).

Referenties

1. Sung, H., et al., *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2021.

2. DiSipio, T., et al., *Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Oncol*, 2013. **14**(6): p. 500-15.
3. *The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology*. *Lymphology*, 2020. **53**(1): p. 3-19.
4. Verbelen, H., et al., *Breast edema in breast cancer patients following breast-conserving surgery and radiotherapy: a systematic review*. *Breast cancer research and treatment*, 2014. **147**(3): p. 463-471.
5. Verbelen, H., et al., *Breast edema, from diagnosis to treatment: state of the art*. *Arch Physiother*, 2021. **11**(1): p. 8.
6. Armer, J.M., et al., *Lymphedema symptoms and limb measurement changes in breast cancer survivors treated with neoadjuvant chemotherapy and axillary dissection: results of American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071 (Alliance) substudy*. *Support Care Cancer*, 2019. **27**(2): p. 495-503.
7. Gursen, C., et al., *Self-reported signs and symptoms of secondary upper limb lymphoedema related to breast cancer treatment: Systematic review*. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2021. **30**(5): p. e13440.
8. Armer, J. and M.R. Fu, *Age differences in post-breast cancer lymphedema signs and symptoms*. *Cancer Nurs*, 2005. **28**(3): p. 200-7; quiz 208-9.
9. De Groef, A., et al., *Sensory signs and symptoms in women with self-reported breast cancer-related lymphedema: a case-control study close up*. *J Cancer Surviv*, 2021.
10. Thomis, S., et al., *Relation Between Early Disturbance of lymphatic transport Visualized With Lymphofluoroscopy and Other Clinical Assessment Methods in Patients With Breast Cancer*. *Clin Breast Cancer*, 2021.
11. International Lymphoedema Framework, I., *Best Practice for the Management of Lymphoedema: International Consensus*. 2006.
12. Gebruers, N., et al., *Current and future perspectives on the evaluation, prevention and conservative management of breast cancer related lymphoedema: A best practice guideline*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017. **216**: p. 245-253.
13. Devoogdt, N., et al., *A new device to measure upper limb circumferences: validity and reliability*. *Int Angiol*, 2010. **29**(5): p. 401-7.
14. De Vrieze, T., et al., *What is the best method to determine excessive arm volume in patients with breast cancer-related lymphoedema in clinical practice? Reliability, time efficiency and clinical feasibility of five different methods*. *Clin Rehabil*, 2019. **33**(7): p. 1221-1232.
15. Liang, M., et al., *Manual lymphatic drainage for lymphedema in patients after breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Medicine (Baltimore)*, 2020. **99**(49): p. e23192.
16. Thompson, B., et al., *Manual lymphatic drainage treatment for lymphedema: a systematic review of the literature*. *J Cancer Surviv*, 2021. **15**(2): p. 244-258.
17. Huang, T.W., et al., *Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *World J Surg Oncol*, 2013. **11**: p. 15.
18. Devoogdt, N., et al., *Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial*. *Bmj*, 2011. **343**: p. d5326.
19. Devoogdt, N., et al., *Manual lymph drainage may not have a preventive effect on the development of breast cancer-related lymphoedema in the long term: a randomised trial*. *J Physiother*, 2018. **64**(4): p. 245-254.
20. Venereologie;, N.V.v.D.e., *Richtlijn lymfoedeem NL*. 2015.
21. Ezzo, J., et al., *Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(5): p. Cd003475.
22. Bergmann, A., et al., *Physiotherapy in upper limb lymphedema after breast cancer treatment: a randomized study*. *Lymphology*, 2014. **47**(2): p. 82-91.
23. Gradalski, T., K. Ochalek, and J. Kurpiewska, *Complex Decongestive Lymphatic Therapy With or Without Vodder II Manual Lymph Drainage in More Severe Chronic Postmastectomy Upper Limb Lymphedema: A Randomized Noninferiority Prospective Study*. *J Pain Symptom Manage*, 2015. **50**(6): p. 750-7.
24. Tambour, M., et al., *Manual lymphatic drainage adds no further volume reduction to Complete Decongestive Therapy on breast cancer-related lymphoedema: a multicentre, randomised, single-blind trial*. *British journal of cancer*, 2018. **119**(10): p. 1215-1222.
25. Sen, E.I., et al., *Manual Lymphatic Drainage May Not Have an Additional Effect on the Intensive Phase of Breast Cancer-Related Lymphedema: A Randomized Controlled Trial*. *Lymphat Res Biol*, 2020.
26. De Vrieze, T., et al., *Protocol of a randomised controlled trial regarding the effectiveness of fluoroscopy-guided manual lymph drainage for the treatment of breast cancer-related lymphoedema (EforT-BCRL trial)*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017.
27. De Vrieze, T.G., N; Nevelsteen, I; Fieuws, S; Thomis, S; De Groef, A; Tjalma, W; Belgrado, J-P; Vandermeeren, L; Monton, C; Hanssens, M; Devoogdt, N, *Effectiveness of manual lymph drainage, in addition to decongestive lymphatic therapy, for the treatment of breast cancer-related lymphoedema: a multi-centre randomised controlled trial (EforT-BCRL trial)*. *Journal of Physiotherapy*, 2021.
28. De Vrieze, T.G., N; Nevelsteen, I; Thomis, S; De Groef, A; Tjalma, W; Belgrado, J-P; Vandermeeren, L; Monton, C; Hanssens, M; Ansong, A; Devoogdt, N, *Effectiveness of manual lymph drainage, in addition to decongestive lymphatic therapy, for the treatment of breast cancer-related lymphoedema on the suprafascial accumulation of fluid and skin elasticity: secondary outcomes of a multi-centre randomised controlled trial (EforT-BCRL trial)*. *Physical Therapy & Rehabilitation Journal*, 2021.
29. De Vrieze, T., et al., *What are the economic burden and costs associated with the treatment of breast cancer-related lymphoedema? A systematic review*. *Support Care Cancer*, 2020. **28**(2): p. 439-449.
30. *Oedeem en Oedeemtherapie*. Third ed. 2021, Houten: bohn stafleu van longhum. 225.