

## Linee guida italiane sul linfedema

S. MICHELINI, C. CAMPISI, M. RICCI, V. GASBARRO, M. CESTARI, R. MATTASSI, A. MOLISSO, L. ZANETTI, C. ALLEGRA, A. CAVEZZI, A. AIELLO, M. CONTE, M. PALUMBO, R. GHILARDINI, V. ROCCO, D. FAILLA

*Documento finale della Commissione Ministero della Salute sulle linee guida sul linfedema (Novembre 2006)*

Il Linfedema, sia nelle sue forme primarie che secondarie, rappresenta una patologia disabilitante cronica in costante crescita nella popolazione italiana. Un precedente studio epidemiologico, risalente al 1997, stimava circa 40.000 nuovi casi annui<sup>1-7</sup>.

L'elevata incidenza della patologia impone la definizione di alcune regole fondamentali che consentano di assicurare una assistenza adeguata sul territorio (attualmente frammentaria, insufficiente e disergonomica), qualificata e svolta in maniera capillare così da evitare il fenomeno della 'migrazione sanitaria', ancor più nocivo dal punto di vista economico sia per il paziente che per la collettività.

Oggi accade infatti che (a prescindere da trattamenti ultraspecialistici eseguiti in pochi centri a livello nazionale) per semplici trattamenti fisici il paziente si rivolga al di fuori della sua regione, se non addirittura all'estero, con costi e disagi assolutamente evitabili nella maggior parte dei casi.

### Regole da definire

#### – Inquadramento nosologico

Il linfedema deve essere considerato come una patologia vascolare e non dermatologica come è attualmente inquadrata, con le relative ripercussioni a cascata anche sulla significatività dei corrispondenti codici del nomenclatore (457.0, 457.1 e 457.2) sui D.R.G. corrispondenti, scarsamente remunerativi in rapporto alle necessità assistenziali richieste nei singoli casi.

#### – Definizione della diagnosi di linfedema

Il linfedema primario o secondario presenta delle caratteristiche anamnestiche, cliniche ed obiettive ben specifiche, difficilmente confondibili; tuttavia esistono alcuni casi (frequentissimi) in cui è possibile incorrere nell'errore diagnostico; si tratta delle forme miste di flebolinfedema (in cui la linfostasi si associa ad importante patologia venosa), delle forme associate a Lipedema (in cui l'aumento volumetrico dell'arto, come noto, è determinato dall'incremento di acqua presente all'interno delle cellule adipose disposte localmente, e quindi non 'drenabile' dalle comuni tecniche decongestive e non correggibile dal punto di vista farmacologico o chirurgico (se non con la liposuzione); esistono poi anche forme di edema iatrogeno (da farmaci, da incongruo uso di protesi od ortesi, etc).

In questo contesto per evitare un possibile abuso di riconoscimento di casi della malattia di cui si occupa la commissione (che porterebbe, tra l'altro, ad una gestione economica probabilmente incontrollabile del problema) si ritiene opportuno che sia le forme primarie che secondarie di Linfedema vengano riconosciute, oltre che con l'indicazione degli aspetti clinici, anche mediante

l'esecuzione da parte del soggetto di un esame linfoscintigrafico (gold-standard diagnostico secondo le linee guida internazionali)<sup>8-13</sup> che comprovi il difetto di progressione e della capacità di trasporto del sistema linfatico della regione anatomica interessata. Nelle forme primarie è auspicabile che lo stesso esame venga eseguito dai consanguinei del paziente interessato per realizzare una vera 'prevenzione primaria'. L'esecuzione dell'esame, a scopo preventivo, deve essere certificata dallo specialista di riconosciuta esperienza.

Nelle forme secondarie sub-cliniche (linfadenectomia alla radice dell'arto con possibilità di sviluppo della malattia) è ugualmente raccomandata l'esecuzione dell'esame a scopo preventivo.

- Requisiti per il riconoscimento e figure addette allo stesso
- Per poter essere riconosciuto affetto dalla patologia in esame il paziente deve rispondere ai due requisiti su esposti: criterio clinico ed esame linfoscintigrafico.

Le figure autorizzate al riconoscimento ufficiale che porterà il soggetto ad usufruire dei benefici conseguenti sono: Angiologo, Fisiatra, Chirurgo generale, Chirurgo vascolare, Oncologo o altri specialisti di comprovata esperienza.

A queste figure è opportuno che il medico di famiglia indirizzi il paziente con una relazione clinico-anamnestica del caso.

- Registro dei pazienti

Una volta certificato il riconoscimento (sia per le forme primarie che secondarie) il paziente viene invitato ad iscriversi in un apposito Registro Regionale.

Da questo momento in poi il paziente ha il diritto di usufruire dei benefici conseguenti come descritto nei singoli casi clinici nei paragrafi successivi.

- Stadi clinici e livelli assistenziali

La Classificazione dei Linfedemi è auspicabile che segua, anche ai fini dell'ulteriore raccolta di dati epidemiologici sulla malattia e del monitoraggio della stessa la CEAP-L, proposta da Gasbarro<sup>13</sup>. Per l'individuazione dei livelli assistenziali sarà utile seguire la stadiazione in 5 stadi proposta da Campisi-Michelini<sup>14</sup>.

Premesso che la letteratura internazionale, le linee guida mondiali e le linee guida nazionali, riconoscono 'non valide' dal punto di vista terapeutico le monoterapie (solo drenaggio linfatico manua-

Tabella I.

|   | Condizioni cliniche  | Tempi di esecuzione                             | Tempi di re-training                                       |
|---|--|---|--|
| Ambulatorio convenzionato   | II, III, IV stadio in pazienti autonomi con compromissione articolare, muscolare o neurologica periferica  | 10-30 sedute di trattamento fisico decongestivo | 1-3 cicli l'anno secondo giudizio clinico specialistico    |
| <i>Ex Art. 26</i><br>Con mantenimento:<br>– lieve<br>– medio<br>– elevato             | II, III, IV stadio con sufficiente autonomia funzionale, ipotrofie muscolari, deficit articolari, iniziali complicanze cutanee   | 20-40 accessi                                   | 1-2 progetti l'anno secondo giudizio clinico specialistico |
| <i>Day Hospital:</i><br>– Riabilitativo<br>– Angiologico-internistico<br>– Chirurgico | III, IV stadio con interessamento di articolazioni, ipotrofie muscolari, complicanze cutanee, deficit di forza   | 10-30 accessi                                   | 1-2 cicli l'anno secondo giudizio clinico specialistico    |
| <i>Ricovero:</i><br>– Riabilitativo<br>– Angiologico internistico<br>– Chirurgico     | III, IV e V stadio con interessamento motorio, compromissioni articolari, gravi ipotrofie muscolari, complicanze cutanee, neuropatie. Coesistenza di patologie sistemiche come diabete mellito, ipertensione arteriosa, connettiviti, malattia neoplastica, etc. o comunque in presenza di una grave disabilità. | 7-30 giorni                                     | Se occorre   |

le, solo presso terapia sequenziale, solo ginnastica isotonica, solo bendaggio) è da proscrivere (almeno a livello di erogazione di servizi pubblici o privati convenzionati) protocolli terapeutici in monoterapia (ancora proposti da molti centri pubblici o privati convenzionati).

Il trattamento fisico decongestivo del linfedema deve potersi avvalere di tecniche di drenaggio manuali e strumentali consequenzialmente eseguite sul paziente in funzione del caso clinico (drenaggio linfatico manuale, pressoterapia sequenziale, chinesiterapia, bendaggio multistrato, ginnastica isotonica, tonificazione muscolare, mobilizzazione e sbrigliamento articolare, ultrasuoni su fibrosi etc.)<sup>15-25</sup>.

In funzione di quanto detto si riconoscono i seguenti regimi assistenziali (indicati dalle figure specialistiche già citate: angiologi, fisiatristi, chirurghi generali e vascolari, oncologi) (Tab. I).

#### Prescrizione indumenti elastici:

Per il mantenimento ed il consolidamento dei risultati è noto (dalla letteratura internazionale e dalle linee guida nazionali ed internazionali)<sup>7,25-28</sup> che è indispensabile l'utilizzo dell'indumento elastico definitivo (standard o su misura a seconda dei casi clinici ed a discrezione dello specialista che prende in carico il paziente). L'indumento elastico deve essere considerato in questi casi alla stessa stregua di una calzatura ortopedica in un paziente neurologico od ortopedico, di un apparecchio audiologico in un paziente ipoacusico etc.

Gli indumenti elastici debbono rispettare le seguenti caratteristiche:

- telai circolari o lineari;
- materiali di qualità;
- uniformità e decrescenza di compressione dal basso in alto;
- trama piatta;
- nessuna interruzione nella maglia;
- dichiarazione della classe di compressione espressa in mmHg alla caviglia o al polso (è sbagliato esprimerla in denari - DEN - che rappresenta l'unità di misura del peso del filo sintetico ed è ancora più grave riportare il valore dei millimetri di mercurio ai DEN);
- biestensibilità dell'elastomero e adattabilità alla forma dell'arto;

- tallone lavorato a maglia;
- areazione del tessuto;
- garanzia di durata dell'elastocompressione per non meno di sei mesi.

Sono previste quattro classi di compressione :

- 1° classe 18-21 mmHg leggera
- 2° classe 23-32 mmHg moderata
- 3° classe 34-46 mmHg forte
- 4° classe \_ di 49 mmHg molto forte

Modalità di erogazione dei mezzi di compressione e contenzione elastica adeguati allo stadio clinico:

II compressione terapeutica (compartecipazione alla spesa da parte del paziente del 50% del costo);

III compressione terapeutica (compartecipazione alla spesa da parte del paziente del 25% del costo);

IV compressione terapeutica totalmente erogata dal SSN.

Prescrittori: Angiologi, Fisiatristi, Chirurghi generali, Chirurghi vascolari, Oncologi o altri specialisti di provata esperienza.

#### Prescrizione di attrezzature per terapie domiciliari

Per il mantenimento dei risultati ottenuti con il ciclo intensivo di terapia è fondamentale, previa preparazione del paziente, un mantenimento terapeutico domiciliare sotto forma di esercizio fisico programmato e personalizzato, abbinato all'utilizzo di pressoterapia sequenziale secondo la prescrizione dei tempi e delle intensità proposte dallo specialista che segue il caso. Per l'acquisto delle attrezzature provvede il SSN per gli invalidi con almeno il 70% di invalidità.

#### Terapia chirurgica

Ad integrazione delle "Linee Guida-EBM sulla Diagnosi e Terapia del Linfedema", basate sulle evidenze metodologicamente validate ed aggiornate ricavabili dalla Letteratura Medica, che configurano un "Living Document", riconosciuto in ambito scientifico internazionale, europeo e nazionale, suscettibile di periodici aggiornamenti, specificazioni e nuove indicazioni, ma comunque sempre di basilare ed insostituibile riferimento per la "Best Practice", si sottolinea quanto segue:

"Le indicazioni per la terapia chirurgica del linfedema sono rappresentate essenzialmente dalla evidenza di una risposta insufficiente

te e, per il paziente, insoddisfacente ai trattamenti di tipo medico, fisico e riabilitativo, espletati dagli specialisti di settore, nelle sedi di riconosciuta e qualificata competenza in materia, nell'arco di tempo intercorso, a decorrere dalla diagnosi della malattia e dall'inizio di tali trattamenti, possibilmente non superiore a 6-12 mesi al massimo<sup>27-30</sup>.

Infatti è dimostrato che la progressione della malattia dal II al III stadio rappresenta il "timing" idealmente condiviso dalla Comunità Scientifica di Linfologia, allo scopo di evitare alterazioni anatomico-istopatologiche, morfologiche, funzionali e cliniche, gradatamente sempre più irreversibili nella loro evolutività e, pertanto, sempre più inesorabilmente invalidanti.

Il trattamento chirurgico deve innanzitutto, quindi, mirare al recupero più efficace e duraturo possibile, nell'arco della vita del soggetto affetto da linfedema, della funzione di drenaggio del circolo linfatico e, conseguentemente, al ripristino, quanto meno parziale, ma clinicamente significativo, del flusso della linfa, nella sede in cui la idonea valutazione clinico-strumentale preliminare abbia posto in evidenza un ostacolo meccanico di varia natura, a seconda della variabile tipologia della malattia (linfedemi primari e secondari).

Gli Interventi di Microchirurgia Linfatica con particolare riferimento a quelli di "Anastomosi multiple dirette linfatico-venose" rappresentano la migliore opzione in tal senso, fatte salve le indicazioni e le possibili soluzioni tecniche microchirurgiche alternative, individuabili da caso a caso, come si specifica nell'apposito paragrafo delle "Linee Guida" (v. "trattamento chirurgico").

È, altresì, ampiamente dimostrato che i risultati migliori con la microchirurgia linfatica si ottengono negli stadi più precoci della patologia linfostatica (II e III stadio), come risulta da significativi studi di "follow-up" effettuati su centinaia di pazienti, trattati e controllati da un minimo di 5 anni sino ad oltre 15 anni dall'intervento (raccomandazione di Grado B).

Nei casi in cui lo stadio della malattia risulta molto avanzato (Elefantiasi propriamente detta), possono di volta in volta essere presi in considerazione anche interventi chirurgici di tipo exeretico-riduttivo, di significato complementare sintomatico e, talora, soprattutto nel c.d."grosso braccio inveterato post-mastectomia, con abbondante componente tissutale adiposa", la rimozione delle sacche di tessuto grasso fibro-sclerotico sovrabbondante mediante il ricorso a tecniche di liposuzione.

Nei casi poi di più raro riscontro, ma anche più complessi, di patologia linfostatica da Reflusso Gravitazionale linfatico e/o chioso<sup>31,32</sup>, coinvolgenti oltre agli arti (soprattutto inferiori) anche i genitali esterni, la cavità addominale (con l'intestino) e, talora, anche la toracica, l'approccio terapeutico sempre combinato, medico-dietetico, fisico-riabilitativo e chirurgico, richiede specifiche competenze pluri-ed ultraspecialistiche, fermo restando che, in ogni caso, la terapia chirurgica del linfedema può essere oggi effettuata soltanto in Centri di riconosciuta e provata esperienza in materia, di cui esistano inequivocabili riferimenti nella Letteratura Medica Basata sulle Evidenze.

Va, infine, specificato il concetto secondo il quale la terapia chirurgica del linfedema deve essere considerata non come una mera soluzione alternativa al fallimento dei trattamenti non chirurgici, ma come una utile integrazione degli stessi, nell'ottica moderna di un approccio terapeutico combinato, globalmente inteso, del malato affetto da linfedema, che deve essere multimodale, medico-fisico-riabilitativo e, ove necessario, ovviamente, anche chirurgico, per il conseguimento dei risultati migliori, più stabili e duraturi nel tempo, volti ad un efficace controllo della malattia nell'arco della vita e, nel caso in cui non se ne possa ravvisare, come spesso accade, la completa e definitiva guarigione, almeno al raggiungimento ed al mantenimento di un soddisfacente stato di "qualità della vita", non solo nel contesto individuale ma, altresì, in quello familiare, lavorativo e sociale in senso lato.

#### – Terapia farmacologica:

Il linfedema rappresenta, in assenza di complicazioni acute, uno stato di 'flogosi cronica sterile'. È opportuno che il paziente, soprattutto con positività anamnestica per linfangiti o episodi di erisipela, pratici (almeno nella stagione estiva), in assenza di controindicazioni, la terapia penicillinica ritardi a scopo preventivo (ogni nuovo episodio linfangitico aggrava lo stato anatomico-patologico locale e conseguentemente clinico).

Nei casi di complicità acuta è fondamentale una terapia antibiotica ad ampio spettro ed a pieno dosaggio, abbinata, se necessario a giudizio clinico, a terapia cortisonica.

Tra i principi farmacologici, naturali o di sintesi, è auspicabile l'impiego di benzopironi (alfa e gamma) per gli effetti di riduzione della permeabilità capillare, attivazione macrofagica e pro-linfocinetica. Utili anche i principi attivi ad attività proteolitica.

#### – Visite mediche ed accertamenti clinico-strumentali :

Per il controllo della patologia cronica è fondamentale il monitoraggio costante, clinico e strumentale, del paziente. È auspicabile almeno un controllo clinico-strumentale annuale e l'inserimento in urgenza per una visita specialistica (possibilmente presso la struttura che segue nel tempo il paziente), in caso di complicità dermatolinfangioadenitica o linfangitica o erisipela.

Una volta che il paziente viene iscritto nel registro della patologia specifica ha diritto all'esenzione del pagamento del Ticket per le seguenti visite : angiologia, fisiatrica, chirurgia generale, chirurgia vascolare ed oncologia ( quest'ultima visita specialistica è ovviamente subordinata alla forma di linfedema da cui è interessato il singolo caso).

Tra gli esami strumentali l'esenzione è estensibile a :

Linfoscintigrafie successive alla prima da eseguire secondo giudizio specialistico

Ecodoppler degli arti nei controlli di monitoraggio annuali.

#### – Assistenza scolastica e Legge 104:

Per la regolamentazione di questi due aspetti specifici ci si avvale delle stesse norme previste per le altre patologie croniche che comportino disabilità (insegnante di sostegno nell'infanzia – forme primarie), benefici della Legge 104 per i familiari. Il tutto dopo il riconoscimento e l'iscrizione nell'apposito registro regionale.

#### – Trattamenti all'estero:

Il disagio economico (trasferta con familiari, etc.) 'sopportato' per anni da pazienti di varie regioni, che ha comportato, peraltro, lo storno di risorse economiche del sistema sanitario nazionale a favore di altri paesi, oggi è possibile evitarlo nella stragrande maggioranza dei casi. La cultura linfologia è enormemente cresciuta in Italia negli ultimi anni (e questo viene anche riconosciuto dalla comunità scientifica internazionale) ed ha consentito di realizzare un microcosmo diffuso di realtà distribuite sul territorio nazionale, tali da assicurare una assistenza adeguata, anche se ulteriormente migliorabile. Ne dovrebbe derivare la riduzione al minimo dei 'viaggi della speranza all'estero' tanto diffusi nei decenni passati anche per questa patologia grazie ad un maggiore e rigoroso controllo delle autorizzazioni da parte degli organi di controllo preposti.

### Raccomandazioni

#### – Criteri di valutazione della disabilità:

La disabilità da linfedema è complessa da descrivere in quanto coinvolge spesso aspetti della vita somatica, psicologica, sessuale, relazionale e sociale; per questi motivi si ritiene che la descrizione del singolo caso clinico (sia primario che secondario) debba essere effettuata mediante l'utilizzo dell' International Classification of Functioning, vera classificazione completa ed universalmente accettata ai nostri giorni (no Barthel, FIM etc.).

- Criteri di valutazione del beneficio del trattamento:  
Per testimoniare (anche sui documenti ufficiali compilati nei singoli regimi assistenziali dal sanitario e dal personale FKT ed infermieristico che lavorano in TEAM) l'efficacia del trattamento effettuato riportare nei controlli successivi i seguenti aspetti relativi al singolo caso clinico:  
Esame clinico con rilevazione delle misure dell'arto in comparazione con il controlaterale e rapportata al peso corporeo.  
Esami strumentali (ecodoppler con ecografia ad alta risoluzione dei tessuti molli) questionario sulla qualità della vita SF36 o altro strumento validato.

### Associazioni di Volontariato

È auspicabile che vengano incentivate sul territorio le varie forme di assistenza organizzate dalle Associazioni di volontariato (principalmente sorte in difesa dei pazienti affetti da forme secondarie di linfedema); il loro contributo va inteso in sinergia con l'azione dei presidi pubblici o privati convenzionati ed in collaborazione con gli stessi.

Quanto sopra nel tentativo di giungere ad una razionalizzazione delle risorse pubbliche disponibili con reale beneficio dei pazienti e controllo dell'evoluzione della malattia nel tempo, oltre che fornire delle chiarificazioni di 'indirizzo' alle tante realtà che quotidianamente operano sul territorio, spesso in condizioni non estremamente favorevoli, nei confronti di tali patologie.

### Bibliografia

1. Michelini S, Campisi C, Cavezzi A, Boccardo F, Failla A, Moneta G. Epidemiologia del linfedema. *Auxilia-Linfologia*, 1998;1:22-5.
2. Boccardo F, Michelini S, Zilli A, Campisi C. Epidemiology of Lymphedema. *Phlebology* 1999;26:24-8.
3. Cavezzi A., Michelini S.: Il flebolinfedema. Edizioni P.R., Bologna, 1997.
4. Ferrandez JC, Serin D, Bouges S. Frequency of lymphedema of the upper limb after treatment of breast cancer. Risk factors. A propos of 683 cases. *Bull Cancer* 1996;83:989-95.
5. Pecking AP. *et al.* Upper limb lymphedema's frequency in patients treated by conservative therapy in breast cancer. *Lymphology* 29 (Suppl): 1996,293-296.
6. Suneson BL, Lindholm C, Hamrin E. Clinical incidence of lymphoedema in breast cancer patients in Jonkoping County, Sweden. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1996;5:7-12.
7. Witte CL, Witte MH. Consensus and dogma. *Lymphology* 1998;31:98-100.
8. Bourgeois P, Leduc O, Leduc A. Imaging techniques in the management and prevention of posttherapeutic upper limb edemas. *Cancer* 1998 Dec 15;83(12 Suppl American):2805-13.
9. Campisi C, Boccardo F, Zilli A, Borrelli V. Chylous reflux pathologies: diagnosis and microsurgical treatment. *International Angiology*, vol.18, n.1, March 1999;10-3.
10. Campisi C. Lymphoedema: modern diagnostic and therapeutic aspects. *Int Angiol* 1999;18:14-24.
11. Cossio JA. Diagnostico y tratamiento de los linfedemas. Barcellona, Ed. Centro de Documentacio de Laboratorios Uriach, 1987.
12. Michelini S, Failla A. Linfedemi: Inquadramento diagnostico clinico e strumentale. *Minerva Cardioangiologica*, 1997;45(Suppl. I):11-5.
13. Gasbarro V. The CEAP-L, a new classification of lymphedema. *The EJLRP*. 2004;12.
14. Michelini S, Campisi C, Failla A, Boccardo F. Proposal for stadiation of phlebolympoedema. *Europ J Lymphol Relat Probl* 1995;6:1-14.
15. Leduc A. Le drainage lymphatique. Théorie et pratique. Paris, Masson, 1980.
16. Campisi C, Boccardo F. Prevention of secondary lymphedema: possible role of Microsurgery. *Lymphology* 1996;29 (Suppl):41-3.
17. Benda K, Lebloch D, Bendova M. Prevention of primary lymphedema-Possible way. *Lymphology* 1998;31(Suppl):465-8.
18. Chang Ti-Sheng: Micro-wave heating oven: progress in heating and bandage treatment of chronic lymphoedema of the extremities". *Progress in Lymphology*, Xth ISL Congress, Adelaide, 1985;168-70.
19. Ferrel RE, Levinson KL, Esman JH, Komak MA, Lawrence EC, Barmada MM, Finegold DN. Hereditary lymphedema evidence for linkage and genetic heterogeneity. *Hum. Mol. Genet.* 1998 ;13:2073-8.
20. Földi E, Földi M. Physiothérapie complete décongestive. Paris, Editions Frison-Roche, 1993.
21. Kinmonth JB. The Lymphatics. Surgery, lymphography and diseases of the chyle and lymph systems. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd, 1982.
22. Nicolaidis AN. Therapeutic outcome and quality of life in patients with chronic venous and lymphatic disorders. Editorial, *Phlebology* 20:2-3.
23. O'Brien B. Microlymphatic-venous and resectional surgery in obstructive lymphoedemas. *World J Surg.*, 1979;3:3.
24. Olszewski W. Recurrent bacterial dermatolymphangioadenitis (DLA) is responsible for progression of lymphoedema. *Lymphology* 1996;29(Suppl):331.
25. Papendieck CM. The big angiodyplastic syndromes in pediatrics with the participation of the lymphatic system. *Lymphology* 1998;31(Suppl): 390-2.
26. Partsch H. Indirect lymphography in different kinds of leg oedema. *Lymphology: Advances in Europe*. Genova, Ecig, 1989;95-9.
27. Pissas A. Prevention of Secondary Lymphoedema. Proceedings of the International Congress of Phlebology, Corfù, Greece, 113, September 4-8, 1996.
28. Ricci M. Disabilità e Linfedema. *La Linfologia Italiana*. 2006;1:12-5.
29. Samaniego E. *Progresos en Linfologia II*. Madrid, Egraf, SA, 1991.
30. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948;1:64.
31. Vodder E. La méthode Vodder. Le drainage lymphatique manuel. Inst. For Lymph Drainage, DK-2880, Bagsvaer, 1969.
32. Witte Ch L. Breast Cancer-An Overview. *Lymphology* 1994;27S:397-400.
33. Witte MH *et al.* Lymphangiogenesis: mechanisms, significance and clinical implications. In: Goldberg ID, Rosen EM eds. Regulation of Angiogenesis. Basel / Switzerland: Birkhuser Verlag, 1996:65-112.