



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze
Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2016/2017

Campus Universitario di Savona

L'efficacia della terapia manuale nel trattamento del linfedema di arto superiore e inferiore: revisione sistematica della letteratura

Candidato:

Dott.ssa Ft Debora Pentassuglia

Relatore:

Dott. Ft OMPT Davide B. Albertoni

SOMMARIO

ABSTRACT	4
1. INTRODUZIONE	7
2. MATERIALI E METODI	11
2.1 PROTOCOLLO DI REVISIONE	13
2.2 OBIETTIVI E QUESITO DI REVISIONE.....	18
2.3 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE.....	18
2.4 STRATEGIA DI RICERCA	19
2.5 CRITERI DI SELEZIONE DEGLI STUDI	21
2.6 VALUTAZIONE DELLA VALIDITÀ INTERNA	21
3. RISULTATI	22
3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI.....	22
3.2 ESTRAZIONE DEI DATI	25
3.3 RISCHIO DI BIAS DEGLI STUDI SELEZIONATI	55
3.4 SINOSI DEI RISULTATI.....	57
3.4.1 Endpoint	57
3.5 APPROCCI TERAPEUTICI.....	59
4. DISCUSSIONE	60
4.1 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLA REVISIONE	66
4.2 IMPLICAZIONI PER FUTURE RICERCHE	66
5. CONCLUSIONI.....	66
5.1 FONTI DI FINANZIAMENTO E CONFLITTI DI INTERESSE.....	67
BIBLIOGRAFIA.....	68

ABSTRACT

INTRODUZIONE: Il linfedema è una malattia diffusa che coinvolge circa 90 milioni di persone nel mondo, se si considera come conseguenza di terapia chirurgica per carcinoma mammario o pelvico, chirurgia vascolare, infezioni ricorrenti e traumi; se a ciò si associa una insufficienza vascolare cronica, i casi stimati salgono a 300 milioni [1]. Il linfedema congenito è invece una condizione ereditaria piuttosto rara: la frequenza riportata vede 1 caso su 500 nati vivi [2].

L'esercizio terapeutico sta acquisendo sempre maggiore importanza nel campo della riabilitazione dei disordini muscolo-scheletrici e rappresenta un elemento importante anche nel trattamento del linfedema. Le linee guida per la gestione di questa patologia cronica prevedono la combinazione di tecniche manuali, bendaggio ed esercizio terapeutico. Si prevede una iniziale "fase intensiva" con sedute quotidiane per la riduzione volumetrica del distretto interessato, e una seconda "fase di mantenimento" per la stabilizzazione dei risultati nel tempo [3]. Il bendaggio è l'elemento fondamentale che lavora sulla riduzione volumetrica del linfedema durante l'esercizio attivo ad alto carico [4]; l'alta pressione di lavoro svolta dal bendaggio a corta elasticità durante l'esercizio è il cardine della "fase intensiva". Successivamente entra in gioco la contenzione elastica che ha il compito di mantenere i risultati ottenuti con la prima fase. L'esercizio, tuttavia, è il minimo comun denominatore di tutto il percorso [5].

C'è eterogeneità in letteratura sull'efficacia o sugli eventuali effetti collaterali dell'esercizio e delle tecniche di terapia manuale nei pazienti con linfedema sia di arto superiore sia inferiore, pertanto la ricerca nasce con lo scopo di indagare tale aspetto per capirne il ruolo e quali possano essere tecniche specifiche più efficaci.

MATERIALI E METODI: La revisione è stata condotta secondo il PRISMA statement e la ricerca è stata eseguita nelle banche dati di Medline (tramite interfaccia PubMed), Cochrane (Central), PEDro e Scopus per studi pubblicati dall'inception fino al 15/01/2018. Sono state costruite stringhe specifiche per ogni database e sono stati inclusi solo RCT che avessero come obiettivo quello di

indagare l'efficacia della terapia manuale (intesa come tecniche manuali e/o esercizio terapeutico) nel trattamento del linfedema. Sono state analizzate successivamente anche le bibliografie degli studi inclusi e sono stati inclusi altri studi coerenti con gli scopi di questa revisione. Sono stati esclusi studi non in lingua inglese e che includessero nell'intervento tecniche non appartenenti alla definizione IFOMPT di "terapia manuale", per cui non sono state considerati i seguenti trattamenti: yoga, pilates, chi-gun, talassoterapia, dance therapy, aqua lymphatic therapy, riflessologia, etc.

La selezione degli studi è stata eseguita per lettura di titolo, abstract e full text, dopo eliminazione di articoli ripetuti dalla ricerca nelle varie banche dati. La valutazione della validità interna degli studi è stata realizzata attraverso il Cochrane Risk of Bias utilizzando RevMan.

RISULTATI: Le stringhe di ricerca hanno prodotto 2791 articoli; dopo lettura di titolo, abstract e full text, 31 articoli sono risultati attinenti con il quesito di ricerca e i criteri di inclusione/esclusione. Gli studi hanno un rischio di bias abbastanza variabile. È stata indagata l'efficacia della terapia manuale intesa come tecniche miofasciali, articolari ed esercizio sul trattamento del linfedema degli arti superiori e inferiori. Non c'è uniformità in letteratura sulla tipologia e posologia opportuna. Recenti evidenze dimostrano che gli esercizi contro resistenza sono efficaci per migliorare il range of motion della spalla per il linfedema di arto superiore, la qualità di vita dei pazienti con linfedema, il dolore, gli aspetti psicologici. Spesso i programmi di esercizio sono associati ad altre tecniche di trattamento quali la terapia decongestiva complessa composta da drenaggio linfatico manuale, compressione con bende a corta elasticità e cura della pelle. Pertanto non è possibile isolare l'effetto dell'esercizio su determinati outcome. La totalità degli studi conferma che l'esercizio non peggiora la volumetria del linfedema e sembra che l'utilizzo di carichi moderati possa essere efficace nel ridurla.

CONCLUSIONE: Vista l'efficacia dell'esercizio terapeutico su diversi outcome rilevanti nel paziente con linfedema, come la qualità di vita, il range of motion delle articolazioni interessate, gli aspetti psicologici, il dolore e la volumetria,

sarebbe opportuno inserire esercizi attivi e contro resistenza nel trattamento di questa patologia. Di certo non si deve consigliare ai pazienti con linfedema o a rischio di sviluppare linfedema di evitare esercizi contro resistenza, perché forti evidenze dimostrano che i programmi di rinforzo muscolare con carichi moderati non causano un peggioramento della volumetria, anzi potrebbero ridurla, sia se associati alla TDC, sia se non associati. Le tecniche di terapia manuale trovano invece efficacia nel recupero dell'articolari . La gestione del carico rappresenta un elemento prezioso nella prevenzione e/o gestione globale del paziente a rischio e/o con manifestazione clinica di linfedema sia di arto superiore sia di arto inferiore.

1. INTRODUZIONE

Come descritto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la partecipazione ha un'influenza positiva sulla salute e il benessere. Si è riscontrato che la presenza di disabilità porta a una partecipazione meno diversificata, che comporta meno relazioni sociali e include meno attività ricreative [6].

Una delle condizioni che può condurre a disabilità e perdita di qualità della vita è il linfedema: la severità e la degenerazione di tale patologia cronica hanno un impatto significativo sul comfort, distress psicologico e qualità di vita [7], oltre che un ruolo importante sulla perdita di produttività a causa dell'associazione con restrizione di movimento e dolore [8, 9].

L'eziologia del linfedema è multifattoriale e poco conosciuta [10]. Si tratta di una patologia cronica in cui si ha l'accumulo di fluido ricco in proteine negli spazi interstiziali [11, 12].

Erisipela e linfangiti sono complicanze frequenti nei pazienti con linfedema (dal 20 al 30%) [13] e tali condizioni contribuiscono ulteriormente al peggioramento della qualità di vita.

Nel 1997, l'OMS ha valutato che la filariosi (linfatica) dovesse essere eliminata come problema di salute pubblica. Questa iniziativa ha migliorato la consapevolezza del linfedema nei Paesi in via di sviluppo, tuttavia, persistono deficit significativi nelle conoscenze degli operatori sanitari, nelle iniziative educative e nell'identificazione e nel trattamento delle malattie di base. Nei Paesi sviluppati, il linfedema continua a essere una condizione scarsamente riconosciuta e frequentemente si suppone sia solo correlata al cancro [14].

In realtà la classificazione prevede due forme: secondaria e primaria. Una donna su 8 nella propria vita contrae il tumore al seno e il rischio aumenta con l'avanzare dell'età [15].

Il linfedema secondario a chirurgia per cancro al seno, seconda forma di cancro più frequente fra le donne negli Stati Uniti, è stimato essere presente nel 26.8% dei pazienti [16]. Nonostante il fatto che una percentuale di incidenza dell'8% in donne con meno di 75 anni di età [17] rappresenti già un dato elevato, è da tenere in considerazione che fra queste il 60% riporta sintomi correlati al linfedema

dell'arto superiore nell'arco della propria vita [18-21], inoltre, dato che è in aumento la percentuale di sopravvivenza, la domanda di riabilitazione post-chirurgica è in continuo aumento, e per i soggetti più giovani sono necessari programmi di trattamento complessi, specifici e mirati alle esigenze del singolo individuo [22].

Il linfedema congenito è invece una condizione ereditaria piuttosto rara: la frequenza riportata vede 1 caso su 500 nati vivi [2] e può essere conseguente a una anormale linfoangiogenesi in utero, spesso associata a mutazione del gene responsabile della neoangiogenesi FOX C2, VEGFR 3, SOX18, PROX 1 [23].

Per i pochi soggetti che ne soffrono, però, richiede un trattamento conservativo continuo durante tutta la vita [24].

L'utilizzo della compressione pneumatica (pressoterapia) nella gestione dei linfedemi primitivi trova evidenze contrastanti. Se si prende in considerazione la riduzione volumetrica dell'arto linfedematoso è vero che a breve termine si ottengono notevoli riduzioni ma a lungo termine diversi studi dimostrano gli effetti negativi quali il collasso dei capillari linfatici superficiali, la creazione di manicotti fibrosi al termine del bracciale della macchina, etc.[25].

La diagnosi è il risultato di una valutazione anamnestica, esame fisico ed esami strumentali quali linfoscintigrafia [26] o risonanza magnetica linfatica [27].

Il trattamento conservativo di elezione che ha dimostrato la sua efficacia sul linfedema sia primario sia secondario è la terapia decongestiva complessa TDC (drenaggio linfatico manuale, bendaggio a corta estensibilità, cura della pelle, esercizio) [28]. La sua realizzazione si divide in due fasi, una fase intensiva in cui le sedute sono quotidiane e hanno l'obiettivo di ridurre il volume del linfedema, e una di mantenimento che prevede l'utilizzo di una contenzione elastica per il mantenimento di risultati [29-33].

Il bendaggio è un elemento indispensabile per il miglioramento della volumetria del linfedema [34], ma la gestione di questo percorso non è semplice: uno dei fattori limitanti l'uso regolare del bendaggio da parte dei pazienti, ad esempio, è il

clima tropicale [35]. Il rischio di fallimento della terapia di mantenimento dopo la fase intensiva decongestiva è altresì associato alle caratteristiche dei pazienti (giovane età, altezza, peso, Body Mass Index BMI) [36] e l'aderenza al programma riabilitativo è fondamentale per i risultati a breve e lungo termine [37].

Il beneficio di tale trattamento sembra essere limitato dopo i primi 6 mesi di mantenimento, pertanto è necessario considerare come provvedere alla cura ottimale per un controllo del linfedema a lungo termine [38]. Sembra chiaro ormai che la TDC sia un metodo efficace per ottenere non solo una riduzione significativa del volume ma anche per la gestione degli altri sintomi correlati al linfedema [39]. La letteratura indica che più precocemente i pazienti ricevono il trattamento adeguato, più rapidamente è possibile modificare positivamente la condizione [40], ma come è possibile mantenere i risultati nel tempo o prevenire l'insorgenza del linfedema e/o dei sintomi associati?

L'esercizio è il minimo comune denominatore di tutto il percorso [5] ed è spesso associato a diversi trattamenti per la gestione di questa patologia cronica.

La chirurgia offre diverse possibilità per il raggiungimento di una maggiore autonomia nella gestione del linfedema ma il primo approccio è sempre conservativo. Ad ogni modo non si tratta di cure ma di opportunità che hanno l'obiettivo di rendere i pazienti sempre più indipendenti dai trattamenti, dalla contenzione elastica, dalla ricorrenza delle infezioni e rappresentano validi strumenti per la gestione del dolore neuropatico [41, 42].

È risaputo che l'inattività fisica sia il 4° fattore di rischio per morte causata da malattie croniche [43], ma quale esercizio è efficace, qual è la posologia giusta per non peggiorare la condizione clinica dei pazienti con linfedema?

Ci sono evidenze scientifiche di buona qualità che dimostrano l'efficacia della riabilitazione focalizzata sull'esercizio per migliorare outcome fisici, quali la mobilità articolare nei pazienti con linfedema di arto superiore [44]. Recenti studi mostrano che, in aggiunta al regolare esercizio raccomandato, lo sviluppo di un protocollo personalizzato che includa esercizio aerobico e di resistenza non

peggiora il linfedema e contribuisce al miglioramento della qualità di vita di questi pazienti [45].

Qualche studio suggerisce che l'esercizio di resistenza confrontato con la classica TDC possa offrire benefici quali aumento di forza e miglioramento della qualità di vita, sebbene non mostri differenze significative per la riduzione volumetrica [46]. Se si considera la popolazione di donne operate per carcinoma mammario, l'esercizio offre un miglioramento clinico e significativo per il Range Of Movement (ROM) [47].

Sembra esserci altresì una relazione significativa fra una più alta intensità e frequenza di attività fisica e una più bassa incidenza e migliore prognosi dei cancri più comuni [48], ma se prendiamo in considerazione una popolazione selezionata di pazienti con linfedema sia secondario a chirurgia oncologica sia primitivo, cosa è possibile dire?

Gli esercizi di forza sembrano non avere un effetto negativo sullo stato del linfedema o aumentare il rischio di svilupparlo in pazienti operate per cancro mammario [49]. Dati emergenti supportano l'esercizio in pazienti a rischio o affetti da linfedema se iniziato gradualmente e incrementato in maniera cauta [50]. Non è chiaro però quale tipologie di esercizi e con quali parametri debbano essere effettuati per ottenere una maggiore efficacia, data la notevole variabilità e la non sempre precisa descrizione dei protocolli, [51, 52]. Inoltre gli outcome a fine intervento sono misurati con strumenti diversi a tal punto da non essere confrontabili oppure sono presenti bias per cui si considera la volumetria del linfedema e non gli altri aspetti della qualità di vita [53, 54]. La popolazione di riferimento, inoltre, è spesso eterogenea: pazienti operate per carcinoma mammario, pazienti con e/o senza linfedema alla baseline, pazienti con dissezione ascellare, pazienti sottoposte ad asportazione del solo linfonodo sentinella, etc. Queste caratteristiche rendono i risultati degli studi scarsamente generalizzabili.

2. MATERIALI E METODI

La presente revisione della letteratura è stata eseguita seguendo le indicazioni metodologiche contenute nella PRISMA Checklist:

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage

Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.

2.1 PROTOCOLLO DI REVISIONE

È stato redatto a priori un protocollo per la presente revisione:

Introduzione:

- **Razionale**

Il linfedema è una malattia diffusa che coinvolge circa 90 milioni di persone nel mondo se si considera come conseguenza di terapia chirurgica per carcinoma mammario o pelvico, chirurgia vascolare, infezioni ricorrenti e traumi. Se a ciò si associa una insufficienza vascolare cronica, i casi stimati salgono a 300 milioni [1].

L'eziologia del linfedema è multifattoriale e poco conosciuta [10]. Si tratta di una patologia cronica in cui si ha l'accumulo di fluido ricco in proteine negli spazi interstiziali [11, 12]

Il linfedema congenito è invece una condizione ereditaria piuttosto rara: la frequenza riportata vede 1 caso su 500 nati vivi [2].

L'esercizio terapeutico sta acquisendo sempre maggiore importanza nel campo della riabilitazione dei disordini muscolo-scheletrici e rappresenta un elemento importante anche nel trattamento del linfedema.

Le linee guida per la gestione di questa patologia cronica prevedono la combinazione di tecniche manuali, bendaggio ed esercizio terapeutico. Si prevede una iniziale "fase intensiva" con sedute quotidiane per la riduzione volumetrica del distretto interessato, e una seconda "fase di mantenimento" per la stabilizzazione dei risultati nel tempo [3]. Il bendaggio è l'elemento fondamentale che lavora sulla riduzione volumetrica del linfedema durante l'esercizio attivo ad alto carico [4]; l'alta pressione di lavoro svolta dal bendaggio a corta elasticità durante l'esercizio ad arto bendato è il cardine della "fase intensiva".

Successivamente entra in gioco la contenzione elastica che ha il compito di mantenere i risultati ottenuti con la prima fase. L'esercizio, tuttavia, è il minimo comun denominatore di tutto il percorso [5].

Allo stato attuale delle mie conoscenze c'è eterogeneità in letteratura sull'efficacia dell'esercizio nei pazienti con linfedema sia di arto superiore sia inferiore, pertanto la ricerca nasce con lo scopo di indagare tale aspetto per capirne il ruolo e se esistono tecniche specifiche efficaci.

- **Obiettivi**

L'obiettivo della revisione è quello di indagare l'efficacia della terapia manuale (intesa come tecniche manuali + esercizio) nel trattamento del linfedema.

Strategia di ricerca:

PICO Quesito di trattamento

P: linfedema

I: terapia manuale, esercizio terapeutico, attività fisica

C: -

O: Volumetria del linfedema, dolore, Range Of Motion ROM, Quality of Life QoL, attività fisica, salute fisica, forza, composizione corporea, soddisfazione del paziente.

Sono state indagate le bibliografie degli studi inclusi soprattutto nei casi in cui le SR indagassero RCT con topic adeguato alla nostra ricerca, così da non tralasciare studi eventualmente non inclusi nella nostra stringa di ricerca.

Database indagati nella ricerca sistematica:

La ricerca sarà eseguita nelle banche dati di Medline (tramite interfaccia PubMed), Cochrane (Central), PedRo e Scopus per studi pubblicati dall'inception fino al 15/01/2018.

1. Medline

("Lymphedema"[Mesh] OR Lymphedema OR Lymphoedema OR "Breast Cancer Lymphedema"[Mesh] OR "Breast Cancer Lymphedema" OR "Elephantiasis"[Mesh] OR Elephantiasis OR "Non-Filarial Lymphedema"[Mesh] OR "Non-Filarial Lymphedema" OR Milroy) **AND** ("Manual Therapy" OR "Manual Therapies" OR "Musculoskeletal Manipulations"[Mesh] OR Manipulation OR Manipulative OR "Therapy, Soft Tissue"[Mesh] OR "Massage"[Mesh] OR Massage OR "Manual Lymphatic Drainage"[Mesh] OR "Manual Lymphatic Drainage" OR "Exercise"[Mesh] OR Exercise OR "Physical Activity" OR "Physical Activities" OR "Plyometric Exercise"[Mesh] OR "Plyometric Exercise" OR "Rehabilitation"[Mesh] OR Rehabilitation OR habilitation OR "Exercise Therapy"[Mesh] OR "Muscle Stretching Exercises"[Mesh] OR Stretching OR "Physical Therapy Modalities"[Mesh] OR "Physical Therapy" OR "Physical Therapies" OR "Manipulation, Spinal"[Mesh])

2. Cochrane

Lymphoedema AND ("manual Therapy" OR exercise)

3. PE德罗

Title and abstract: "Lymphedema"

Title and abstract: "Lymphoedema"

4. Scopus

(lymphoedema OR lymphedema OR "Breast cancer lymphedema" OR elephantiasis OR "Non-Filarial Lymphedema" OR milroy) **AND** ("Manual Therapy" OR "Manual Therapies" OR manipulation OR manipulative OR massage OR "Manual Lymphatic Drainage" OR exercise OR "Physical Activity" OR "Physical Activities" OR "Physical Activities" OR "Muscle Stretching exercise" OR "Stretching" OR "Plyometric exercise" OR "Rehabilitation" OR "habilitation" OR "Soft Tissue Therapy" OR "Exercise Therapy" OR "Muscle stretching exercise" OR "stretching" OR "Physical Therapy modalities" OR "Physical Therapy" OR "Physical Therapies" OR "Spinal manipulation") **AND** (LIMIT-TO (SUBJAREA , "HEAL"))

Screening and selection criteria

Criteri di inclusione:

- tutti i pazienti con linfedema secondario o congenito di arto superiore e/o arto inferiore.
- studi incentrati sulla terapia manuale intesa come tecniche manuali, ET come da definizione IFOMPT (Cape Town, 2004) e sull'attività fisica.
- disegno di studio RCT
- Lingua inglese o italiana

Criteri di esclusione:

- studi non in lingua inglese
- discipline quali yoga, lyengar yoga, pilates, chi-gun, dragon boat, talassoterapia, danza dance therapy, traditional chinese medicine, aqua lymphatic therapy, reflexology, ethnodrama, utilizzo di facilities devices, water-based exercise, Fabry disease, Nordic Walking
- pazienti con insufficienza venosa e non linfedema puro (secondario o primario), linfedema maligno, patologie linfatiche genetiche

Gli studi verranno selezionati prima per lettura di titolo, poi abstract ed infine full text.

Quality Assessment

Il critical appraisal degli studi verrà eseguito tramite il *Risk of Bias* della Cochrane Collaboration, utilizzando il software *RevMan*.

Estrazione dei dati

Gli studi inclusi verranno raccolti in un data extraction form in modo da elencare i seguenti aspetti:

- disegno di studio
- partecipanti
- intervento e controllo

- misure di outcome
- assessment e follow-up
- risultati

Verrà eseguita una sinossi dei risultati ed una sintesi qualitativa per analizzare l'efficacia a seconda dell'outcome di interesse.

2.2 OBIETTIVI E QUESITO DI REVISIONE

L'obiettivo della revisione è quello di indagare l'efficacia della terapia manuale (intesa come tecniche manuali + esercizio) nel trattamento del linfedema.

Nell'elaborare la strategia di ricerca, abbiamo utilizzato l'acronimo PICO:

PICO Quesito di trattamento

P: linfedema

I: terapia manuale, esercizio terapeutico, attività fisica

C: -

O: Volumetria del linfedema, dolore, Range Of Motion ROM, Quality of Life QoL, attività fisica, salute fisica, forza, composizione corporea, soddisfazione del paziente.

Sono state indagate le bibliografie degli studi inclusi soprattutto nei casi in cui i lavori indagassero RCT con topic adeguato alla nostra ricerca, così da non tralasciare studi eventualmente non inclusi nella nostra stringa di ricerca.

2.3 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

CRITERI DI INCLUSIONE:

- tutti i pazienti con linfedema secondario o congenito di arto superiore e/o arto inferiore.
- studi incentrati sulla terapia manuale intesa come tecniche manuali, ET come da definizione IFOMPT (Cape Town, 2004) e sull'attività fisica.
- disegno di studio RCT
- lingua inglese o italiana

CRITERI DI ESCLUSIONE:

- studi non in lingua inglese
- pazienti con patologie genetiche quali Fabry disease, Prader-Willi syndrome, Phelan-McDermid Syndrome, pazienti con stroke e conseguente edema distale arti superiori e/o inferiori, pazienti con insufficienza venosa e non linfedema puro (secondario o primario), linfedema maligno.
- discipline quali yoga, lyengar yoga, pilates, chi-gun, dragon boat, talassoterapia, danza dance therapy, traditional chinese medicine, aqua lymphatic therapy, reflexology, ethnodrama, utilizzo di facilitino devices, water-based exercise, Nordic Walking.

2.4 STRATEGIA DI RICERCA

Per condurre la ricerca, sono state indagate le seguenti fonti:

- MEDLINE (tramite interfaccia PubMed)
- Cochrane Database (Central)
- PEDro
- Scopus

Le specifiche stringhe di ricerca sono riportate in Tabella 1.

TABELLA 1: STRATEGIE DI RICERCA

Database	Stringa utilizzata	Note
MEDLINE (Interfaccia Pubmed)	("Lymphedema"[Mesh] OR Lymphedema OR Lymphoedema OR "Breast Cancer Lymphedema"[Mesh] OR "Breast Cancer Lymphedema" OR "Elephantiasis"[Mesh] OR Elephantiasis OR "Non-Filarial Lymphedema"[Mesh] OR	Sono stati applicati i seguenti filtri alla ricerca: • Data di pubblicazione fino al 15/01/2018 (data ultima di indagine della letteratura)

	"Non-Filarial Lymphedema" OR Milroy) AND ("Manual Therapy" OR "Manual Therapies" OR "Musculoskeletal Manipulations"[Mesh] OR Manipulation OR Manipulative OR "Therapy, Soft Tissue"[Mesh] OR "Massage"[Mesh] OR Massage OR "Manual Lymphatic Drainage"[Mesh] OR "Manual Lymphatic Drainage" OR "Exercise"[Mesh] OR Exercise OR "Physical Activity" OR "Physical Activities" OR "Plyometric Exercise"[Mesh] OR "Plyometric Exercise" OR "Rehabilitation"[Mesh] OR Rehabilitation OR habilitation OR "Exercise Therapy"[Mesh] OR "Muscle Stretching Exercises"[Mesh] OR Stretching OR "Physical Therapy Modalities"[Mesh] OR "Physical Therapy" OR "Physical Therapies" OR "Manipulation, Spinal"[Mesh])	• Lingua inglese e italiano • Disegno di studio Randomized Controlled Trials RCT e Systematic Review
Cochrane Database (Central)	Lymphoedema AND ("manual Therapy" OR exercise)	
PEDro	Title and abstract: "Lymphedema" Title and abstract: "Lymphoedema"	Sono stati uniti i risultati delle due ricerche
Scopus	(lymphoedema OR lymphedema OR "Breast cancer lymphedema" OR elephantiasis OR "Non-Filarial Lymphedema" OR milroy) AND ("Manual Therapy" OR "Manual Therapies" OR manipulation OR manipulative OR massage OR "Manual Lymphatic Drainage" OR exercise OR	Sono stati applicati i seguenti filtri alla ricerca: • Data di pubblicazione fino al 15/01/2018 (data ultima di indagine della letteratura) • Lingua inglese e italiano

	"Physical Activity" OR "Physical Activities" OR "Physical Activities" OR "Muscle Stretching exercise" OR "Stretching" OR "Plyometric exercise" OR "Rehabilitation" OR "habilitation" OR "Soft Tissue Therapy" OR "Exercise Therapy" OR "Muscle stretching exercise" OR "stretching" OR "Physical Therapy modalities" OR "Physical Therapy" OR "Physical Therapies" OR "Spinal manipulation") AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "HEAL"))	• Disegno di studio Randomized Controlled Trials RCT e Systematic Review
--	--	---

2.5 CRITERI DI SELEZIONE DEGLI STUDI

Lo screening degli studi inclusi verrà effettuato seguendo alcuni step chiave:

Step 1: Rimozione dei record duplicati

Step 2: Selezione degli studi per titolo

Step 3: Selezione degli studi per lettura di abstract

Step 4: Selezione degli studi per lettura del full text Diagram¹) in cui verranno riportati gli inclusi ed i motivi di esclusione degli studi

Step 5: Reporting della strategia di ricerca in una flow-chart (usando il PRISMA scartati

2.6 VALUTAZIONE DELLA VALIDITÀ INTERNA

Per la valutazione della validità interna ed il rischio di BIAS degli articoli inclusi, verrà utilizzata l'analisi del Richio di BIAS della Cochrane Collaboration per gli RCT attraverso il software RevMan (Cochrane Collaboration).

¹ PRISMA. PRISMA Statement. Available at: <http://www.gimbe.org/pagine/926/it/prisma-statement>. Accessed April 4, 2016.

3. RISULTATI

3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI

Le stringhe individuate hanno prodotto un totale di 2791 record così ripartiti:

Medline 1634, PEDro 146, Scopus 862, Cochrane 149.

Sono stati per prima cosa esclusi gli articoli duplicati (214 articoli), comuni alle ricerche effettuate sulle varie banche dati, dopodiché è stata fatta una selezione per titolo, e sono stati esclusi 1396 articoli che nel titolo non mostravano attinenza al quesito di ricerca e/o non erano conformi ai criteri di inclusione.

Successivamente sono stati esclusi 1100 articoli dopo lettura dell'abstract, perché non attinenti con lo scopo della revisione e/o con i criteri di inclusione.

Infine è stata fatta una selezione leggendo il full text degli articoli rimanenti che ha escluso 50 record: 18 non erano RCT, 26 comprendevano somministrazione di tecniche comprese nei criteri di esclusione, 1 era in lingua tedesca e di 5 articoli non è stato possibile reperire il full-text

Gli articoli finali sui quali verrà sviluppata la revisione, che rispondono ai criteri di inclusione e non rispecchiano i criteri di esclusione individuati, sono 31:

- 1. Ahmed et al. 2006,**
- 2. Anderson et al. 2011,**
- 3. Basenengquist et al. 2006,**
- 4. Benton et al. 2014,**
- 5. Bloomquist et al. 2016,**
- 6. Bok et al. 2016,**
- 7. Brown et al. 2012,**
- 8. Buchan et al. 2016,**
- 9. Cormie et al. 2013,**
- 10. Courneya et al. 2007,**
- 11. De Rezende et al. 2006,**

12. Dnmez et al. 2017,
13. Do et al. 2015,
14. Do et al. 2017,
15. Fukushima et al. 2017,
16. Ha et al. 2017,
17. Hayes et al. 2009,
18. Hayes et al. 2011,
19. Irdesel et al. 2007,
20. Jeff set al. 2012,
21. Johansson et al. 2005,
22. Kilbreath et al. 2006,
23. Kilbreath et al. 2012,
24. Kilgour et al. 2007,
25. Kim et al 2010,
26. Mc Clure et al. 2010,
27. Park et al. 2016,
28. Sagen et al. 2009,
29. Schmitz et al. 2010,
30. Singh et al. 2013,
31. Singh et al. 2016,

Il processo di selezione degli studi è riportato nella Flowchart PRISMA (figura 1).

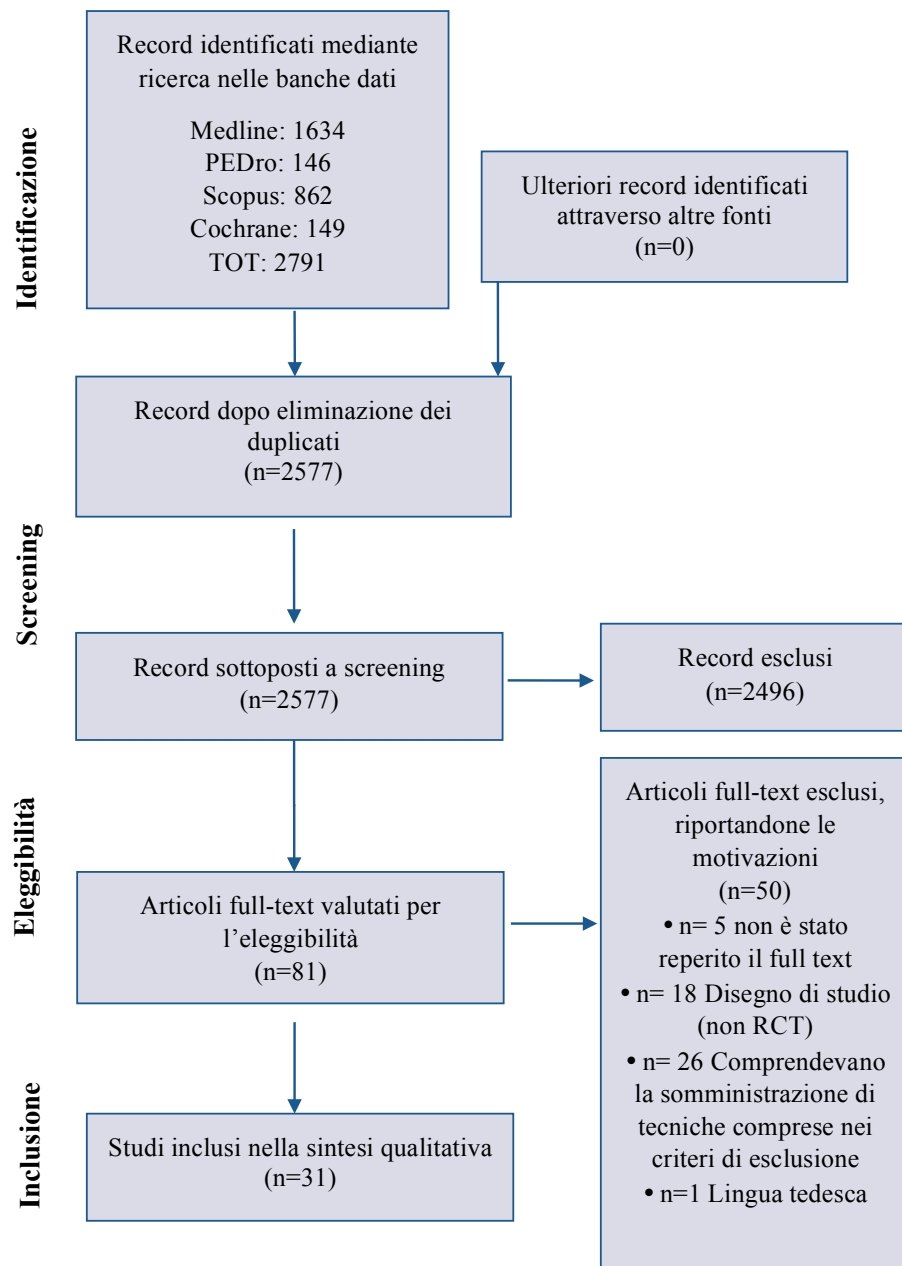


Figura 1: Flow Chart di selezione degli studi

3.2 ESTRAZIONE DEI DATI

È stato valutato il rischio di bias e la validità interna degli studi ed i risultati sono stati sintetizzati in grafici attraverso il software Review Manager 5.3 (The Cochrane Collaboration). È stata fatta una estrazione e una sintesi dei dati di ogni articolo nel tentativo di raggruppare e mettere in risalto i punti chiavi di ognuno di essi (Tabella 2).

TABELLA 2: SINTESI DEGLI STUDI INCLUSI NELLA REVISIONE

Autore, anno di pubblicazione e disegno di studio	N° partecipanti (n), caratteristiche e criteri di inclusione/esclusione	Gruppi, Intervento e numero di trattamenti (NT)	Endpoint(s)	Valutazioni e follow-up	Risultati
1. Ahmed et al. (2006) RCT	N= 85 Criteri di inclusione: breast cancer survivors, media di età 52 anni, da 4 a 6 36 mesi dopo il trattamento per ca mammario, dissezione ascellare (13 con linfedema alla baseline) Criteri di esclusione: no dissezione ascellare	gruppo A intervento: 42 (4 drop out), a 6 mesi 23 (con dissezione ascellare) gruppo B controllo: 43 (3 drop out), a 6 mesi 22 (con dissezione ascellare) NT= 2/settimana per 6 mesi Intervento: 9 esercizi usando macchine a resistenza variabile e pesi liberi con target sui muscoli di braccia, schiena, petto, natiche e gambe. Per la parte superiore del corpo, i partecipanti hanno iniziato senza pesi o con peso da ½ chilo. Se non comparivano sintomi correlati al linfedema veniva aumentato il	● Linfedema: a) misurazione della differenza in ogni misura di circonferenza fra arto ipsilaterale e controlaterale nei seguenti punti: MCF metacarpofalangea, US processo stiloideo ulnare, DLE a 10 cm distalmente all'epicondilo laterale, PLE 10 cm prossimalmente all'epicondilo laterale ● Forza: IRM test. Leg press e bench press	● Baseline ● 6 mesi	● Misurazione della circonferenza: variazione media gruppo A < 2 cm in 6 mesi. Gruppo B, 1 partecipante riporta differenza clinicamente rilevante fra arto ipsilaterale e contro laterale > 2 cm a 6 mesi ● Self-reported incidenza linfedema: gruppo A 2/16 e gruppo B 1/16 a 6 mesi dalla baseline; P=40, non statisticamente significativo ● Sintomi di linfedema: gruppo B 3 riportano aumento dei sintomi P=22 a 6 mesi.

		peso con la variazione più piccola per ogni esercizio. Per la parte inferiore del corpo, i partecipanti hanno sollevato il peso maggiore possibile per ciascuno in ogni esercizio con 10 ripetizioni per ogni serie. I partecipanti aumentavano di tre ripetizioni per ogni serie dalla 2° alla 3° settimana di esercizi. Esercizi di stretching. Durata sessioni: 60 minuti.			
2. Anderson et al. (2011) RCT	N=104 Criteri di inclusione: diagnosi di TNM stadio I-III ca mammario con dissezione ascellare o linfonodo sentinella, no storia precedente di ca mammario, età $\geq$ 18 anni, residenza entro 30 mila dal centro di studio per un accesso settimanale conveniente, capacità di partecipare a un programma di esercizi moderati.	Gruppo A: 52, intervento Gruppo B: 52, usual care (informazioni scritte sulla consapevolezza del linfedema e sugli esercizi di prevenzione, suggerimenti generali sulla nutrizione e sull'attività fisica) Intervento: LPM Lymphedema Prevention Module	Outcome primari: • Funzione fisica, tramite la 6minutes walk • HRQoL, tramite la Functional Assessment of Cancer Therapy–Breast Cancer (FACT-B) Ogni 3 mesi fino a 18 mesi dopo la chirurgia. Valutate tramite intervista telefonica nei 15 mesi. Outcome secondari: • Volume del braccio, misurata con volumetria ad acqua a 3 mesi, 6, 9, 12, 18	Gruppo A: follow-up a 1 mese per valutare ROM, forza, resistenza al peso. Sono state effettuate visite ripetute a 3 mesi e 9 mesi.	• Funzione fisica: gruppo A una distanza totale ma significativamente più alta a 18 mesi rispetto al gruppo B. Le distanze medie corrette percorse per gruppo erano 593,2 m (SE = 13.0) e 558,9 m (11.8), rispettivamente (p = 0,0098). • HRQoL: punteggi totali FACT-B medi non statisticamente diversi per gruppo A a 18 mesi, 115,8 (DS = 1,6) per il gruppo A e 114,4 (DS = 2,5) per il

	Criteri di esclusione: donne per cui era incerta la sicurezza dell'esercizio fisico o controindicata, domiciliari, dipendenti da un deambulatore o sedia a rotelle per la mobilità, demenza diagnosticata o sospetta, malattia delle arterie periferiche o angina instabile, disturbi della conduzione cardiaca clinicamente documentati, qualsiasi malattia cronica che riduce significativamente la sopravvivenza durante il periodo di studio. Donne con dg medica di linfedema prima del test o dopo nuova valutazione medica con differenza di 200 ml nello spostamento cilindrico dell'acqua fra le braccia pre-post intervento durante i test di base.	(istruzioni e cura dell'arto affetto per prevenire il linfedema, ed esercizi di rinforzo del braccio. Ogni partecipante ha completato un sondaggio sulla conoscenza del linfedema. Dopo la prima fase di LPM i partecipanti sono stati valutati a 1 mese. A ciascuno è stata data una contenzone elastica. Ad ogni partecipante sono state assegnate 2 sessioni/sett. Ogni sessione includeva un riscaldamento aerobico di 5 min, 30 min di camminata, 20 min di allenamento della forza, macchine a resistenza regolata e 10 min di stretching. A ciascun partecipante è stato assegnato un peso iniziale del 50% di 1RM. Gli esercizi di resistenza sono stati avviati con una progressione graduale	Valutazioni self-report includono salute fisica e mentale, punteggio MOS SF-12 general health measure, scala Ryckman's physical self-efficacy, e la symptoms checklist.	gruppo B ($p = 0,57$). Volume del braccio: la media adjusted nel gruppo A era 33,5 ml contro 60,4 nel gruppo B ($p = 0,54$)
--	--	--	---	--

		per tutti i gruppi muscolari. Quando il soggetto riusciva a completare 12 ripetizioni con lo stesso peso per 2 sessioni di allenamento consecutive, si aumentava il carico. NT=Per i primi 3 mesi (fase intensiva), si eseguivano 2 sessioni/sett. Dal 4 al 6 mese, i partecipanti potevano passare all'esercizio domestico e ad 1 sessione/sett. Dal 7 al 12 mese, non erano tenuti a frequentare le 2 sessioni di allenamento/sett supervisionate. Se il paziente restava a casa, lo specialista contattava i partecipanti telefonicamente per discutere problemi di aderenza /barriera, rispondere alle domande modificare le prescrizioni in base alle necessità.			
--	--	--	--	--	--

3. Basen-Engquist K. Et al (2006) Pilot RCT	N=60 Criteri di inclusione: dg di ca mammario entro 7 anni, nessun trattamento eccetto ormonoterapia, attività fisica di circa 30 minuti al giorno per la maggior parte della settimana. Criteri di esclusione: /	Gruppo A: 35 intervento Gruppo B: 25, controllo Intervento: programma di attività fisica per 6 mesi. Incontri di gruppo di 90 minuti in 24 settimane. Informazione sui benefici dell'attività fisica, automonitoraggio tramite registrazione delle attività anche con pedometro. Il gruppo B riceve solo materiale informativo tramite posta elettronica. NT= 21 sessioni	● Performance fisica, 6MWT, 50-foot walk test, timed sit-to-stand test, timed reach-up test, forward-reach test ● Qualità di vita, SF-36 ● Attività fisica, 7-days physical activity recall ● Questionnaire 7-DPARQ ● Body composition, misure di peso e altezza ● Linfedema, misurazione centimetrica ● Soddisfazione del paziente, questionario	● Baseline ● 6 mesi ● Reclutamento da febbraio ad agosto 2003	● Performance fisica: gruppo A risultato significativamente migliore del gruppo B nel 6MWT (p= 0,005). ● QoL: gruppo A QoL migliore a 6 mesi sulla salute generale (p=0,006) e dolore (p=0,020). ● Attività fisica: gruppo A a 6 mesi migliore prontezza motivazionale (p=0,024). ● BML: nessuna differenza significativa a 6 mesi. ● Linfedema: nessuna differenza significativa nell'aumento di volume sia a destra (p=0,0124) sia a sinistra (p=0,411)
4. Benton et al. (2014) RCT	N=20 Criteri di inclusione: donne età >=30 anni, BMI <=50Kg/m2, dg di ca mammario. Criteri di esclusione: gravidanza in corso o in programma, partecipazione regolare a ogni tipo di attività fisica, meno di 4 settimane post-chirurgia,	Gruppo A: 40-59 anni, 12 Gruppo B: 60-80 anni, 8 Intervento: 3 serie da 8-12 ripetizioni di 8 esercizi NT= 16 sessioni di allenamento (2/settimana per 8 settimane)	● Qualità di vita, body image and relationships scale BIRS ● Misure antropometriche, altezza, peso, circonferenza vita e dell'arto omolaterale alla mastectomia ● Funzionalità, arm-curl test per la parte superiore del corpo e chair-stand test per la parte inferiore del corpo.	● Baseline ● 48h dopo le 8 settimane di allenamento con resistenza	● Peso, BML, circonferenza vita o volume dell'arto non hanno dimostrato variazioni significative fra i due gruppi. Nessuna esacerbazione o nuova comparsa di linfedema ● Forza muscolare: a 8 settimane entrambi i gruppi hanno dimostrato cambiamenti significativi. Parte superiore: gruppo A

	qualsiasi condizione medica che limiti la partecipazione a programmi di esercizio, chemioterapia in corso.		Forza muscolare, equipaggiamento pin-loaded (Pecor, Woodinville, W/A, USA)		miglioramento dell' 80% e gruppo B 99% ($P < 0,001$). Parte inferiore stesso miglioramento del 34% ($P = > 0,001$) - Funzione fisica: miglioramento simile fra i due gruppi 17% e 19% ($P < 0,05$) - QoL: Gruppo A miglioramento del 29% con $P = 0,002$ e gruppo B del 5%
5. Bloomquist et al. (2016) RCT	N=20 Criteri di inclusione: età > 18 anni, ca mammario unilaterale, dissezione linfonodale ascellare, chemioterapia. Criteri di esclusione: pz già trattati per ca mammella, con dg di BCRL, breast cancer related lymphedema o in trattamento per linfedema, partecipanti a sessioni di esercizi ad alta resistenza per più di una settimana durante l'ultimo mese.	Gruppo A: carico basso Gruppo B: carico pesante Intervento: basso carico, due serie da 15-20 ripetizioni; alto carico, tre serie da 5-8 ripetizioni. Esercizi di resistenza per la parte superiore con una settimana di riposo fra una sessione e l'altra. NT: 1/ gg	Outcome primari: - Cambio del fluido extracellulare, L-Dex score, spettroscopia di bioimpedenza Outcome secondari: - Volume dell'arto, assorbimento raggi x a doppia energia DXA - Valutazione soggettiva dei sintomi: pesantezza, dolore, rigidità, VAS	- Prima e dopo - a 24 - a 72 ore dopo gli esercizi	Statisticamente alcuni partecipanti hanno sviluppato linfedema
6. Bok et al. (2016)	N=32 Criteri di inclusione: donne con dg di linfedema	Gruppo A: intervento Gruppo B: no intervento	Circonferenza degli arti superiori con il centimetro, 10 cm prossimalmente e 10 cm	- Baseline 4 settimane 8 settimane	Spessore del tessuto sottocutaneo e circonferenza dell'arto è diminuita nel gruppo A e nel gruppo B.

RCT	correlato a ca mammella BCRL, breast cancer relegated lymphedema, pz con una differenza fra i due arti maggiore di 2 cm, dg tramite linfo-scintigrafia.	Intervento: Esercizio di resistenza progressivo (PRE) dopo terapia de congestiva complessa (DLM Drenaggio linfatico manuale, bendaggio a corta estensibilità, cura della pelle). Esercizi con 0,5 kg durante indosso della contenzione elastica o bendaggio multistrato. 1° settimana: 5 ripetizioni di ogni esercizio 2 volte /gg. Aumento di 5 ripetizioni ogni settimana fino a 8 settimane NT./	● distalmente al gomito ● Spessore del muscolo e del sottocute, ultrasonografia		Valori della deviazione standard di tutti i partecipanti a livello prossimale dell'arto affetto: 0.87 cm (0.37) P=0.016; distalmente 0.67 cm (0.22) P=0.02 ● Spessore del muscolo nell'arto interessato è aumentato nel gruppo A rispetto al gruppo B (P<0.05). Prossimalmente a carico dell'arto affetto è passato da 2 cm a 2.3 cm. Distalmente è passato da 0.9 cm a 1.2 cm.
7. Brown et al (2012) RCT	N=295 (141 BCRL, 154 a rischio di linfedema) Criteri di inclusione: donne sopravvissute al ca mammario 1-15 anni dopo la diagnosi anche con linfedema, 1-5 anni dopo la diagnosi, senza cancro al momento dell'arruolamento, 2 o più linfonodi rimossi, nessuna controindicazione al programma di esercizi. BMI≤50 kg/m2, nessun	Gruppo A: sollevamento pesi 2 volte /settimana Gruppo B: cure standard Intervento: a tutti è stata somministrata una lezione "Educazione e linfedema". Per i primi 3 mesi, istruzioni supervisionate 2 volte/settimana.	● Infortuni valutati tramite sondaggio dopo 1 anno ● Valutazione sanitaria tramite sondaggio a 3 mesi. ● Attività fisica, International Physical Activity Questionnaire ● Forza muscolare, test di una ripetizione massima al bench press e leg press	● Baseline ● A un anno ● ogni tre mesi	● Infortunio: incidenza cumulativa più alta nel gruppo A rispetto al gruppo B (OR, 19.9; 95% CI, 5.1–77.1; p=0.001) ● Forza muscolare gruppo A migliore che nel gruppo B. Bench press maximum gruppo A con linfedema 53 lbs±18 gruppo B con linfedema 39 lbs ±12 (P<0.001). Gruppo A a rischio di linfedema 54lbs ±12, gruppo B a

	intervento chirurgico in programma nel periodo di intervento, nessuna storia di dissezione ascellare bilaterale, nessun aumento di peso nell'anno precedente, peso stabile. Criteri di esclusione: /	Sesioni da 90 minuti. Ai pazienti con linfedema si chiede di indossare sempre la contenzione elastica durante le sessioni. 2 serie da 20 rip per ogni esercizio con aumento a 3 serie da 10 rip oltre le 5 sett. Prima di ogni sessione 10 min di lavoro aerobico e stretching. Dopo 3 mesi, si continua con esercizio non supervisionato per 9 mesi. NT=per i primi 3 mesi 2 allenamenti/sett			rischio di linfedema 43lbs +-11(P<0,001) Leg press gruppo A con linfedema 232, gruppo B con linfedema 165 (P<0,001). Gruppo A a rischio di linfedema 213, gruppo B a rischio di linfedema 192 (P=0,02).
8. Buchan et al (2016) RCT	N=45 Criteri di inclusione: donne età >=18 anni con storia di cancro al seno non metastatico, trattamento completato, ad eccezione della terapia ormonale e inibitori dell'aromatasi, dg clinica di linfedema unilaterale al braccio, nessuna condizione medica che limiti la partecipazione all'esercizio, non sottoposte a più di 75	Gruppo A: 21 pazienti esercizi di resistenza Gruppo B: 20 pazienti esercizi aerobici Intervento: 5 minuti di warm-up e cool-down con esercizi aerobici e stretching. Programma di allenamento di forza di tutto il corpo NT: 150 minuti di esercizio	Outcome primari: - Linfedema: spettroscopia a bioimpedenza e misurazione centimetrica Outcome secondari: - Resistenza della parte inferiore del corpo, squat test - Resistenza della parte superiore del corpo, 4-6 ripetizioni massime bench press, 2 test isometrici e	- Baseline 12 settimane 24 settimane	- Linfedema: stabile in entrambi i gruppi. 3 donne hanno riportato aumento di stress e fatica (non correlata a esercizio). - Forza muscolare arti superiori, miglioramento significativo nel gruppo A rispetto al B (5,1 kg [3.8, 6.4] vs 1.7 kg [0.9, 2.5] P<0.01). - Sintomi post-intervento, gruppo B diminuzione clinicamente

	minuti/settimana di esercizio vigoroso di resistenza o aerobico nei 3 mesi precedenti	supervisionato/non ogni settimana aumentando il numero di ripetizioni dalla 1° alla 6° e dalla 7° alla 12°.	- dinamometro - Fitness aerobico, walking test 6 minuti 6MWT - Body composition, dual-energy X-ray absorptiometry - Funzionalità arti superiori self-reported, DASH Disability of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire - Qualità di vita, Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast+4 (FACT-B+4)		● Estensione del gonfiore arto affetto, BIS bioimpedenziometria, DXA dual Energy X-ray absorptiometry, misurazione centimetrica ● Severità dei sintomi,
9. Cornie et al. (2013) RCT	N=62 Criteri di inclusione: dg istologica di ca mammario da almeno un anno prima dell'inizio dello studio dg clinica di linfedema cioè	Gruppo A: 22, esercizi ad alto carico di resistenza Gruppo B: 21, esercizi a basso carico di resistenza Gruppo C: cure usuali	● Estensione del gonfiore arto affetto, BIS bioimpedenziometria, DXA dual Energy X-ray absorptiometry, misurazione centimetrica ● Severità dei sintomi,	● Baseline ● A 3 mesi	● Estensione del gonfiore, nessuna differenza fra i gruppi ● Severità dei sintomi, nessuna differenza fra i gruppi ● Forza muscolare

	differenza centimetrica fra i due arti superiori >5 cm nel punto maggiormente visibile. Criteri di esclusione: linfedema instabile, disordini muscolo scheletrici, cardiovascolari e/o neurologici che possono	Intervento: 3 mesi di esercizio moderato-intenso. Gruppo A: 10-6 ripetizioni massime 75-85% di 1RM. Gruppo B: 20-15 ripetizioni massime 55-65% 1RM. NT: 2 sessioni settimanali da 60 minuti per 3 mesi	DASH disability of the arm shoulder hand questionnaire, BPI brief pain inventory questionnaire, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy breast cancer questionnaire FACT-B+4, European Organisation for Research and Treatment of Cancer breast cancer module QLQ-BR23 ● Funzione fisica, dinamometro isometrico per la mano, 1RM chest press ● QoL, SF-36		aumentata nei gruppi A e B. Forza di presa dell'arto affetto (media espressa in kg): gruppo A 1.7 +0.8 [0.2, 3.2] gruppo B 1.9+0.8 [0.4, 3.4] P=0.077. Chest press 1RM (media espressa in kg) gruppo A 5.6 +- 0.8 [4.0, 8.6] gruppo B 5.8 +0.8 [4.1, 7.4], gruppo C 1.0 +0.9 [-0.7, 2.7] P=0.000. Leg press 1RM (media espressa in kg) gruppo A 38.4 +-5.5 [27.4, 49.3], gruppo B 36.7 +-5.6 [25.4, 47.9] gruppo C 6.7 +-5.9 [-5.2, 18.6] P=0.000 ● Resistenza muscolare ● QoL, funzione fisica NBS norm-based score espresso in "media" gruppo A 3.1+-1.2 [0.7, 5.5], gruppo B 3.9+-1.2 [1.6,5.5] gruppo C -0.5+-1.3 [-3.1, 2.0] P=0.040(P<0.040)
10. Courneya et al. (2007) RCT	N=242 Criteri di inclusione: donne di lingua francese o inglese non gestanti età >=18 anni con ca mammario stadio da I a III che intraprendono chemioterapia adiuvante in prima linea.	Gruppo A: 78, esercizio aerobico supervisionato Gruppo B: 82, esercizio di resistenza Gruppo C: 82, usual care Intervento: gruppo A cicloergometro,	Outcome primari: ● Qualità di vita correlata al cancro, Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia scale. Outcome secondari: ● Fatica, FACT-An	Baseline ● Midpoint ● Dopo l'intervento ● Dopo 6 mesi	● stima di sé, gruppo A (valore medio del cambio 0.3 [-0.5, 1.1] superiore al gruppo C (-0.1 [-1.8, 0.3]) (P=0.026), Gruppo B (0.3 [-0.5, 1.1] superiore al gruppo C (P=0.025). ● fitness aerobico, gruppo A (missing data)

	Criteri di esclusione: chirurgia ascellare incompleta, chirurgia ricostruttiva del muscolo retto dell'addome, ipertensione non controllata, patologie cardiache, psichiatriche o controindicazioni da parte dell'oncologo.	treadmill, ellittica dalla 1° alla 6° settimana al 60%, dalla 7° alla 12° al 70%, oltre la 12° all'80%. Gruppo B, leg extension, leg curl, leg press, chest press, triceps extension al 60-70% 1RM. Gruppo C, nessun esercizio. NT= gruppo A 3/settimana, durata sessione 15 minuti dalla 1° alla 3° aumentando di 5 minuti ogni 3 settimane fino ai 45 minuti alla 48° settimana. Gruppo B, 3/settimana 2 serie da 8/12 ripetizioni di 9 diversi esercizi.	● Funzione psicosociale, Rosenberg Self-Esteem scale ● Forza muscolare, 8 ripetizioni massimali alla panca orizzontalee alla leg extension ● Physical fitness, massimo incremento esercizio al treadmill. ● Composizione corporea, dual x-ray absorptiometry scan ● Linfedema, misurazione volumetrica in acqua		superiore al C (P=0,006). Nello studio il miglioramento del fitness aerobico è associato a quello della QoL, fatica, depressione, ansia. ● % grasso corporeo, gruppo A (0.2 [-0.5, 0.9]) migliore rispetto al C (1.0 [0.3, 1.7]) (P= 0,076) ● Forza muscolare, 1RM leg espressa in kg, gruppo B (valore medio della variazione 8.2 [6.4, 10.1] superiore al gruppo C (1.4 [-0.5, 3.3] (P=0.001)). Panca orizzontale: gruppo B (8.8 [7.2, 10.3] migliore rispetto al C (1.5 [-0.4, 3.4] P=0.001. Gruppo B migliore rispetto al gruppo A P=0.001 ● Massa magra, gruppo B (1.0 [0.5, 1.5]) superiore rispetto al C (0.2 [-0.3, 0.6])(P=0,004) ● QoL, FACT-An, variazione del valore medio gruppo A 4.8 [-0.6, 10.1], gruppo B 5.9 [0.6, 11.2], gruppo C 1.0 [-4.2, 6.3]. Diff. Non significative fra i gruppi, ma clinicamente rilevanti. Gruppo B rispetto
--	---	---	---	--	---

				al C P=0.286; gruppo A rispetto al C P=0.345. • fatica, variazione del valore medio gruppo A 0.4 [-2.1, 2.9], gruppo B 0.9 [-1.6, 3.3], gruppo C -0.7 [-3.2, 1.8]. Diff non significative fra i gruppi ma clinicamente rilevanti. Gruppo B rispetto al C P=0.338, gruppo A rispetto al C P=0.415 • depressione, variazione del valore medio gruppo A -2.2 [-4.2, 0.2], gruppo B -2.3 [-4.3, 0.3], gruppo C -1.9 [-3.8, 0.1]. Diff non significative fra i gruppi ma clinicamente rilevanti. Gruppo B rispetto al C P=0.679, Gruppo A rispetto al C P=0.571. • ansia, variazione del valore medio gruppo A -5.9 [-8.3, -3.5], gruppo B -5.7 [-8.0, 3.4], gruppo C -4.2 [-6.5, -1.9]. Diff non significative fra i gruppi ma clinicamente rilevanti. Gruppo B rispetto al C P=0.278, gruppo A rispetto al C P=0.209. • Linfedema: nessuna esacerbazione nei gruppi A
--	--	--	--	--

11. De Rezende et al. (2006) RCT	N=60 Criteri di inclusione: primo intervento chirurgico per ca mammario invasivo	Gruppo A: 30, kinesioterapia Gruppo B: 30, esercizio libero Intervento: flessione estensione abduzione adduzione rotazione interna ed esterna di spalla. A, 19 esercizi. A, 10 ripetizioni per ogni esercizio con intervalli da 60 secondi. B, a ritmo di musica senza sequenza o numero di ripetizioni. NT: A, 13.83 +- 3.05 sessioni. B, 13.19 +- 1.9 sessioni	● Flessione, abduzione, rotazione esterna di spalla, goniometro manuale ● Linfedema, misurazione centimetrica	● Baseline, prima dell'intervento ● 42 giorni	(10 [-21, 40]) e B (-5 [-35, 25]). Risultati a 42 giorni: ● Estensione, gruppo A 47.6° +-6.6 e gruppo B 42.9°+-10.1 con P= 0.0447 ● Flessione, gruppo A 155.4° +-18.7 gruppo B 142.0° +-17.7 con P= 0.0087 ● Adduzione, gruppo A 23.1° +-9.2, gruppo B 19.2° +-6.8 con P= 0.1615 ● Rotazione esterna, gruppo A 66.1° +-25.5, gruppo B 50.4°+-30.5 con P=0.0403 ● Rotazione interna gruppo A 80.6° +-11.2, gruppo B 78.5° +-17.7 con P= 0.599 ● Adduzione, gruppo A 139.7° +-26.3, gruppo B 121.2° +- 23.4 con P= 0.0077
12. Donnez et al. (2017) RCT	N=52 Criteri di inclusione: pazienti con dg di ca mammario candidati a chirurgia, età > 18 anni, assenza di problemi mentali o di comunicazione, BMI<=30 kg/m2, dissezione ascellare, nessuna storia di	Gruppo A: 25, programma di attività fisica e linfodrenaggio Gruppo B: 27 controllo Intervento: Gruppo A: linfodrenaggio per 40 minuti; Fase 1, respiri profondi, esercizi con la palla e	● Circonferenza dell'arto superiore, misurazione centimetrica ● Severità dei sintomi, VAS ● Funzione fisica, DASH Disability Arm Shoulder Hand scale	visite a casa 2/settimana per 6 settimane	● Circonferenza dell'arto, aumento di due volte dalla baseline nel gruppo B (P< 0.05); nessun cambio significativo fra gli arti a fine studio nel gruppo A ● Sintomi relativi al linfedema, diminuzione

	canoro precedente, non dg precedente di linfedena, partecipazione volontaria Criteri di esclusione: mastectomia totale o dissezione linfonodale bilaterale, altro trattamento alternativo o complementare in corso, infezione nell'area chirurgica, linfangite o ostruzione delle vene profonde.	apertura/chiusura della mano per 3-5 minuti, 2/giorno il giorno prima della chirurgia e 1 giorno dopo. Poi esercizi aerobici (camminata) per 15-20 minuti + es. fase 1. Successivamente in aggiunta stretching, tutto per 20 minuti. Gruppo B: informazioni base ricevute dagli infermieri su linfedema e attività fisica NT: linfodrenaggio 2/sett. Fase 1 2volte/giorno. Fase 2 1/sett.			significativa nel gruppo A rispetto alla baseline (P<0.05)
13. Do et al. (2015) RCT	N=46 Criteri di inclusione: pz con dg di linfedema secondario Criteri di esclusione: ricorrenza del canoro, altre patologie insufficienza arteriosa, trombosi venosa profonda, insufficienza venosa cronica, patologie renali o cardiache, o muscolo scheletriche), problemi sulla pelle cicatrici, infiammazione	Gruppo A: 22, esercizi contro resistenza Gruppo B: 22, controllo Intervento: esercizi con la benda contro resistenza. Intensità 60% di 1RM. Gruppo A e B eseguono terapia de congestiva complessa (30 min di DLM, compressione con bendaggio o guaina elastica, esercizi, cura	- Volume dell'arto, misurazione centimetrica (sommatoria delle circonferenze al quadrato/pigreo) - Funzionalità dell'arto, DASH score Disability Arm Shoulder Hand - QoL, European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL questionnaire C30 EORTC QLQ, EORTC-Breast cancer specific QOL	- Baseline 8 settimane	Miglioramento significativo dopo il trattamento in entrambi i gruppi: - QoL, stato di salute generale EORTC QLQ-C30 miglioramento significativo dopo il trattamento in entrambi i gruppi. Gruppo A da 44.0+-21.1 a 61.7+-18.8 P=0.000 . Gruppo B da 51.2+-18.8 a 62.4 +-22.5 con P=0.001. - Sintomi all'arto superiore, EORTC QLQ-BR23 Gruppo A da 48.1+-

	infezioni.	della pelle), per 1 o 2 settimane NT : 5/settimana per 8 settimane. 3 serie da 10 ripetizioni	questionnaire EORTC QLQ-BR23 Forza muscolare, dinamometro digitale		- Sintomi al seno, EORTC QLQ-BR23, (A da 40.7 +-26.5 a 15.6 +-12.7 P=0.000) - Forza muscolare, dinamometro. (A da 71.1 +-6.6 a 73.6+-5.9 P=0.000) - DASH score, (A da 34.8 +-18.6 a 23.5+-14.5 P=0.000) - Volume del braccio, miglioramento significativo in entrambi i gruppi post trattamento (A da 2083.6 mL+-422.6 a 1947.2 +-372.8 P=0.000, B da 2130.6 mL+-322.0 a 1993.6+-254.8 P=0.000)
14. Do et al. (2017)	N=40	Gruppo A: 20, terapia decongestiva complessa	- Funzione fisica - Qualità di vita,	- Baseline 4 settimane	Dopo il trattamento outcome significativamente migliori

RCT	Criteri di inclusione= pazienti con linfedema secondario unilaterale a seguito di chirurgia ginecologica con dissezione linfonodi pelvici per cancro dell'ovario, endometrio o cervice, con diagnosi basata su valutazione clinica e linfoscintigrafia e differenza fra gli arti del 10%.	TDC+ riabilitazione Gruppo B: 20, terapia decongestiva complessa TDC Intervento: TDC: 10 trattamenti di drenaggio linfatico manuale per 30 min, pressoterapia, bendaggio o contenzione elastica. Per le ultime due settimane drenaggio linfatico e bendaggio svolto autonomamente dalle pazienti. Riabilitazione: stretching, esercizi di forza ed aerobici per 40 minuti indossando la contenzione elastica NT: CDT e riabilitazione 5/sett per 2/sett e poi auto trattamento per le ultime 2 settimane.	EORTC QLQ-C30 European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire ● Volume della gamba, misurazione centimetrica ● Fluido extracellulare, bioimpedenziometria ● Forza muscolare, (estensori del ginocchio) dinamometro ● Sintomi relativi al linfedema, GCLQ-K Korean version of the Gynecological Cancer Lymphedema Questionnaire score ● 30-s chair stand test, forza dell'arto inferiore		nel gruppo A rispetto al B: ● Funzione fisica gruppo A da 59.5+-15.1 a 86.6+-12.2. (P=0.001*) ● Fatica, EORTC QLQ-C30 gruppo A da 47.7+-27.4 a 13.0+-9.7 (P=0.014*) ● Forza muscolare estensori del gn gruppo A da 54.7+-10.8 a 58.6+-10.3 (P=0.001*) ● 30-s chair stand test gruppo A da 22.6+-4.7 a 25+-3.5 (P=0.001*) Miglioramento significativo in entrambi i gruppi: ● Fatica, gruppo A da 47.7+-27.4 a 13.0+-9.7*, gruppo B da 33.5+-27.7 a 20.5+-17.3* con P=0.014* ● Dolore, gruppo A da 41.6+-33.5 a 13.2+-11.5*, gruppo B da 36.2+-28.2 a 16.6+-19.4* con P=0.189 ● GCLQ-K gruppo A da 9.7+-2.1 a 6.2+-2.0*, gruppo B da 9.1+-3.1 a 5.8+-3.1 con P=0.798 ● Bioimpedenziometria gruppo A da 1.311+-0.2 a 1.197+-0.1*, gruppo B da 1.240+-0.2 a 1.145+-0.2* con P=0.326
-----	--	--	---	--	---

					● Volume della gamba, gruppo A da 96,836.4 +- 33,204.6 a 93,142.6 +- 29,388.1, gruppo B da 95,061.6 +-19,803.1 a 91,632.0 +-17,492.5*
15. Fukushima et al. (2017) RCT	N=23 Criteri di inclusione: diagnosi di linfedema e cancro ginecologico, storia di trattamento per ca ginecologico, età 20-80 anni, abilità di fare esercizi sul cicloergometro	Gruppo A: esercizio attivo ad alto carico+ compressione Gruppo B: esercizio attivo a basso carico+ compressione Gruppo C: solo compressione Intervento: esercizio attivo con cicloergometro con bendaggio a corta estensibilità. Durata 15 minuti a intervalli di una settimana	● Volume dell'arto inferiore, perometer sensor ● Sintomi generali dolore e pesantezza, VAS ● Sintomi cutanei, pitting e pesantezza, palpazione ● Forza muscolare, Strenght Ergo 240 del cicloergometro	Misurazioni pre e post intervento per 3 periodi divisi da una settimana di wash-out	● Volume dell'arto inferiore, significativamente ridotto nel gruppo A (media del cambiamento pre-post gruppo A 62.5 +-15.3 [31.7-93.3] P=0.02, gruppo B 50.0 +- 15.2 [19.5-80.6] P=0.08, gruppo C 18.5 +-15.0 [11.6-48.6] P=0.48) rispetto al C ● Sintomi generali e della pelle simili in tutti e tre i gruppi, severità dei sintomi cutanei pre-intervento sono significativamente correlati con la riduzione volumetrica nei gruppi A e B.
16. Ha et al. (2017) RCT	N=55 Criteri di inclusione: differenza fra le circonferenze dei due arti almeno 2 cm Criteri di esclusione: linfedema in più sedi	Gruppo A: 17, facilitazione neuromuscolare PNF Gruppo B: 20, drenaggio linfatico manuale DLM Gruppo C: 18, PNF+ DLM Intervento: bendaggio a	● ROM spalla, goniometro ● Volume linfedema, misurazione centimetrica ● Velocità di scorrimento arterioso, doppler a ultrasuoni ● Dolore, VAS ● Depressione, Beck depression inventory	● Baseline, ogni 4 settimane fino alla 16a	● Volume linfedema, riduzione significativa nel gruppo C a 4 settimane e a 16 del 26% con P<0.01 ● Dolore, riduzione significativa nel gruppo C a 16 settimane del 71% con P<0.01, gruppo A del 49,6% con P<0.01 e gruppo B del 40,6% con P<0.01

		corte estensibilità utilizzato su tutti i soggetti per 46 ore ogni 2 gg nel corso dello studio per minimizzare la variabilità individuale. Ogni variabile è stata misurata dopo 30 minuti dalla rimozione del bendaggio NT: 3/settimana per 16 settimane			- Depressione, Beck depression scale riduzione significativa a 16 settimane nel gruppo C del 49% con $p<0.01$, gruppo A 42.6% con $p<0.01$ e gruppo B del 24.6% con $p<0.01$ - Velocità di scorrimento arterioso, aumento significativo nel gruppo C con $P<0.01$. - Aumento non significativo nel gruppo B. - ROM spalla aumento significativo nei gruppi C e A $P<0.01$. Aumento non significativo nel gruppo B - Correlazione significativa fra depressione e linfedema $r=0.492$ con $P<0.01$
17. Hayes et al. (2009) RCT	N=32 Criteri di inclusione: donne età ≤ 76 anni, trattamento per ca mammario completato da almeno 6 mesi, sviluppo di linfedema unilaterale arto superiore Criteri di esclusione: /	Gruppo A: 16 Gruppo B: 16 controllo, attività abituale Intervento: 20 esercizi di gruppo supervisionati aerobici e di resistenza per 12 settimane. Utilizzo della contenzione elastica a secrezione del paziente NT= 3/settimana per le	Linfedema, bioimpedenziometria e perimetria	- Baseline pre-intervento - Post-intervento 12 settimane	Volume del linfedema, nessun cambiamento a 3 mesi per il gruppo A 0.02 ± 0.07 (bioimpedenziometria) 2 ± 71 mL (perimetria) e gruppo B 0.01 ± 0.09 (bioimpedenziometria) e 19 ± 73 mL (perimetria)

		prime 4, 4/settimana per per altre 8.			
18. Hayes et al. (2011) RCT	N=295 Criteri di inclusione: storia di ca mammario unilaterale non metastatico, BMI <= 50Kg/m2, escissione di almeno 1 linfonodo, nessuna recidiva di ca mammario, nessun segno e sintomo del ca mammario al momento del reclutamento, linfedema stabile. Criteri di esclusione: linfedema instabile necessità di terapia intensiva nei tre mesi precedenti all'arruolamento, 10% cambiamento del volume o circonferenza dell'arto interessato che è durato almeno 7 giorni nei 3 mesi precedenti l'arruolamento, infezione correlata al linfedema nei 3 mesi precedenti cambio di attività quotidiane per una esacerbazione del linfedema nei 3 mesi precedenti lo studio.	Gruppo A: 148, sollevamento pesi Gruppo B: 147, controllo Intervento: attività fisica con sollevamento pesi graduale NT=2/settimana per 21 mesi	Linfedema: ● Volumetria, immersione in acqua ● Misurazione centimetrica, con il nastro centimetro ● Bioimpedenziometria ● Sondaggio auto valutativo, Normann survey	● Baseline ● 12 mesi	Nessuna differenza significativa fra i due gruppi sia per ● Volume linfedema, cambio della differenza di volume interlimb >=5%. Gruppo A 12.2%, gruppo B 15.9%, cumulative incidence ratio 0.8 [0.4, 1.4] P=0.39 ● Misura linfedema, somma delle circonferenze>=5 % gruppo A 2.3%, gruppo B 0.75% (3.1 [0.32, 28.91]) P=0.37 ● Rapporto fra gli arti >=10% Gruppo A 2.8% gruppo B 6.5% (0.4 [0.1-1.6]) P=0.21 ● Punteggio sondaggio, >=1 unità Gruppo A 50.4% gruppo B 44.7% (1.1 [0.9, 1.5]) P=0.36
19. Irdesel et al. (2007)	N=19	Gruppo A: 9, esercizio Gruppo B: 10, esercizio	● Volume del linfedema, misurazione	● Baseline ● 2° settimana	● Volume del linfedema, nessuna

RCT	Criteri di inclusione: / Criteri di esclusione: pz operati meno di 4 mesi prima dell'arruolamento, recidive, ca mammario bilaterale, elefantiasi, insufficienza cardiaca congestizia, trombosi venosa profonda acuta, infezioni dell'arto interessato, ca mammario attivo, stadio IV ca mammario.	+ contenzione elastica indossata per tutto il giorno tranne che la notte per 6 mesi, pressione 40 mmHg. Intervento: esercizi per il ROM spalla e a resistenza leggera, stretching, rotazione esterna, adduzione orizzontale. NT = 3/giorno, 10 ripetizioni di ogni esercizio	- centimetrica - ROM spalla, goniometro - Dolore, VAS - Tender points, scala 0-3	1 mese 3° mese 6 mesi	differenza significativa dalla baseline al follow up fra i due gruppi, Mann-Whitney U test, p<0.05. Gruppo B (baseline 3.3+-1.75 [1, 7.3]) miglioramento significativo della circonferenza distale a 2 settimane (2.7+-1.27 [0.7, 4.8]) P=0.05, 3 mesi (2.3+-1.01 [0.9, 4.1]) P=0.005, 6 mesi (2.5+-0.73 [1-3.5]) P=0.05. Gruppo A (baseline 0.7+-0.71 [0, 1.8]), aumento significativo della circonferenza prossimale a livello del polso nel solo 1° mese (0.9+-0.64 [0, 2]) P=0.043
20. Jeff set al. (2012) RCT	N=23 Criteri di inclusione: linfedema unilaterale stabile con eccesso di volume >=10% Criteri di esclusione: /	Gruppo A: 11, esercizio a casa e autocura Gruppo B: 12, autocura. Continuare attività quotidiane compresi programmi di fitness come norma. Intervento: esercizi isotonici, di resistenza, contro gravità. Utilizzo della contenzione elastica durante gli esercizi.	- Volume linfedema, perometer 350S - QoL, lymphoedema-specific 28-item questionnaire - Funzione dell'arto, QuickDASH-9 questionnaire - ROM, goniometro	- Baseline 26 settimane (6 mesi)	Volume del linfedema, riduzione significativa e clinica nel gruppo A (dalla baseline excess limb volum EL V 410mL [333.5, 613.5], a 379.5 [306.0, 506.5]) P=0.05 e B (EL V dalla baseline 631mL [406.1, 790.9] a 526.75 [443.0, 740.5]) p=0.041 a 12 settimane. Nessuna riduzione significativa a 26 settimane per entrambi i gruppi P>0.05.

		NT= quotidianamente a casa per 10-15 minuti			• QoL, nessun cambiamento significativo • ROM, nessun cambiamento significativo
21. Johansson et al. (2005) RCT	N=31 Criteri di inclusione: linfedema del braccio unilaterale conseguente al trattamento per ca mammario, età<70 anni, volume del linfedema 10-40% maggiore del contro laterale, inizio dell'edema da 3 mesi o più dopo la chirurgia e persistente per almeno 6 mesi Criteri di esclusione: donne con recidiva di cancro, patologie concomitanti che influenzano il gonfiore, difficoltà a partecipare per demenza o difficoltà di linguaggio.	Gruppo A: esercizio con guaina di contenzione elastica Gruppo B: esercizio senza guaina di contenzione elastica Intervento: esercizi di flessione, abduzione, adduzione orizzontale di spalla, flessione-estensione di gomito. Contenzione elastica almeno classe II. NT=3 sessioni da 1-5 esercizi con 2 minuti di pausa fra le sessioni.	• Volume linfedema, volumetria ad acqua, bioimpedenziometria • Sforzo percepito, Borg scale	• Prima immediatamente dopo • 24 ore dopo	• Volume linfedema, incremento immediatamente dopo l'esercizio in entrambi i gruppi (gruppo A volume totale da baseline 2719mL+-403 a 2731mL+-407; gruppo B da baseline 2728mL+-409 a 2737mL+-411) p<=0.01. a 24 ore (gruppo A 2717mL+-408, gruppo B 2726mL+-401) nessun aumento ed entrambi i gruppi mostrano riduzione del volume relativo (gruppo A da 16,8%+-7.0 a 16,3+-6,7 P=0,07, gruppo B da 17,3+-6,7 a 16,8+-6,8p<=0,05) • Sforzo percepito, valutazione bassa da parte del paziente in entrambi i gruppi ma significativamente più alta nel gruppo A (valore medio 9,9 +-2,3 [7, 15])
22. Kilbreath et al. (2006)	N=46 Criteri di inclusione: donne che hanno concluso il trattamento per ca	Gruppo A: 23, esercizio Gruppo B: 23, controllo Intervento: esercizi per arti superiori e inferiori,	• Circonferenza dell'arto omolaterale al ca, • Forza muscolare, massimo peso sollevato 1RM con l'arto superiore e	• Baseline • 6 mesi	• Circonferenza arto linfedematoso, nessun aumento significativo nel gruppo A rispetto al B • Forza muscolare,

RCT	mammario da 4-36 mesi con dissezione ascellare oltre il linfonodo sentinella. Criteri di esclusione: ipertensione, obesità BMI >40Kg/m2, partecipazione a un programma di dimagrimento, comorbidità che inficiano il programma di esercizio	petto e schiena per un'ora con resistenza applicata da macchine o pesi liberi. La resistenza per gli arti superiori varia con piccoli incrementi in assenza di sintomi. NT= 2/settimana per 3 mesi	inferiore		gruppo A miglioramento significativo rispetto al B per arti superiori (28 kg, 95%CI [-15 41]), arti inferiori (12kg 95%CI [-8, 16])
23. Kilbreath et al. (2012) RCT	N=160 Criteri di inclusione: stadio I-III per ca mammario, candidate a chirurgia con rimozione del linfonodo sentinella o dissezione ascellare Criteri di esclusione: storia di linfedema, ca mammario bilaterale, ca mammario metastatico, disabilità pre-esistenti a carico dell'arto superiore che possono interferire con gli esercizi.	Gruppo A: 8L, programma di esercizi per 8 settimane Gruppo B: 79, controllo, nessun esercizio Intervento: sessione settimanale e programma domiciliare di stretching passivo e allenamento di resistenza per i muscoli della spalla. NT= 2 serie da 8-15 ripetizioni per ogni esercizio	Outcome primari: ● Sintomi auto-riferiti, EORTC breast cancer-specific questionnaire BR23 Outcome secondari: ● ROM, goniometro ● Forza muscolare ● Linfedema	● Baseline ● 8 settimane ● 6 mesi	● Sintomi, cambiamento non significativo fra i gruppi dal momento immediato post-intervento (differenza fra i gruppi BR23 per sintomi a carico dell'arto superiore 4 con 95%CI [-1 9]) e a 6 mesi (4 con 95%CI [-2 10]). ● ROM, cambio significativo nel gruppo A per flessione (differenza di 6° con 95%CI [1.5 11.1] e abduzione (differenza di 5° con 95%CI [0 0 10.4]). ● Forza muscolare, aumento significativo nel gruppo A per i muscoli abduttori (differenza intergruppo 10.2 Newton con 95%CI [0 4 20] P=0.04) ● Volume linfedema,

					non differenza significativa far i gruppi
24. Kilgour et al. (2007) RCT	N=27 Criteri di inclusione: scelti da un chirurgo oncologo Criteri di esclusione: storia o presenza di disfunzioni di spalla, età >65 anni, dissezione del solo linfonodo sentinella	Gruppo A: 16 sperimentale Gruppo B: 11 controllo Intervento: 11 giorni di programma riabilitativo a casa basato su flessibilità di spalla, esercizi di stretching descritti con un video. Gruppo B: informazioni standard senza incoraggiare o scoraggiare l'aderenza ai programmi di esercizi indicati nelle brochure informative	- ROM spalla, goniometro - Forza della spalla, test manuali, Oxford manual muscle testing scale - Forza di presa, dinamometro - Limfedema, misurazione centimetrica prima della chirurgia, a 3 e 14 giorni dopo - Dolore percepito, Borg scale - Sforzo percepito, Borg scale	- Baseline pre-chirurgia - A 11 giorni	- ROM, aumento significativo della flessione di spalla (gruppo A da 95° a 125° P=0.003) e abduzione (gruppo A da 95° a 135° P=0.036) nel gruppo A rispetto al B. - Forza muscolare: nessuna differenza significativa fra i due gruppi (gruppo A e B forza in flessione di spalla da 4.1 a 4.4 Unità Arbitraria; forza in abduzione di spalla da 4.2 a 4.4 gruppo B, gruppo A da 4.2 a 4.25) - Limfedema, decremento significativo nel tempo P<0.001 (da 24.5 cm di circonferenza a 5 cm dall'epicondilo omerale a 24.4 nel gruppo A e 24.2 nel gruppo B) ma nessuna interazione fra i due gruppi
25. Kim et al. (2010) RCT	N=40 Criteri di inclusione: dg di limfedema correlato a ca mammario, differenza maggiore di 2 cm fra le circonferenze dei due arti superiori, diagnosi con	Gruppo A: 20, esercizi attivi di resistenza Gruppo B: 20, no esercizi Intervento: dopo la terapia de congestiva complessa (TDC	- Limfedema, misurazione centimetrica - QoL, SF-36	- Baseline 8 settimane	Limfedema, il volume della parte prossimale del braccio ridotta significativamente nel gruppo A (dalla baseline 4987.90mL+-412.19 a 4012.76+-331.42) rispetto al B (da 4744.30mL+-

	linfoscintigrafia Criteri di esclusione: età > 70 anni, recidive nei sei mesi precedenti l'arruolamento per lo studio, linfedema bilaterale, patologie vascolari, segni neurologici, impossibilità di comunicare.	drainaggio linfatico manuale, terapia compressiva, esercizio): esercizi di riscaldamento, movimenti della spalla, esercizi decongestivi e stretching. Gruppo B: solo terapia decongestiva complessa. NT= esercizi per 15 min /giorno 5 giorni a settimana per 8 settimane. TDC 1/giorno per 5 giorni/settimana per 2 settimane e poi auto trattamento per le altre 6 in entrambi i gruppi.			729.43 a 4036.67+-604.94 P<0.05). Nessuna differenza significativa di riduzione distale (gruppo A da 2925.21+-358.47 a 2226.98+-279.95, gruppo B 2825.84+-271.88 a 2257.33+-241.17) o totale (gruppo A da 7913.11+-394.32 a 6239.74+-293.17, gruppo B da 7570.14+-429.63 a 6294.17+-574.91) del braccio in entrambi i gruppi. • QoL, miglioramento significativo nel gruppo A rispetto al B (ruolo fisico valore medio SF-36 da 59.38+-26.6 [12.50, 100] a 83.75+-18.74 [50, 100] P<0.05)
26. Mc Clure et al. (2010) RCT	N=32 Criteri di inclusione: età 21-80 anni, stadio I o II di linfedema correlato a ca mammario unilaterale con aumento rispetto al contro laterale >=10% Criteri di esclusione: linfedema bilaterale, chirurgia per ca mammario <= 3 mesi al momento	Gruppo A: 4 gruppi intervento da 4 partecipanti, Gruppo B: 4 gruppi controllo con 4 partecipanti Intervento: programma di esercizi a casa e durante la sessione bisettimanale di un'ora per 5 settimane in 3 mesi. Il video di 17	• Linfedema, bioimpedenziometria e formula del volume del tonco di cono • Cambio di peso, bilancia medica • ROM attivo, goniometro • Stato d'animo, Beck Depression Inventory-II • QoL, SF-36	• Baseline • 3 mesi	• Volume linfedema, nessun miglioramento significativo, sebbene ci sia stata una riduzione nel gruppo A (223 +-41 mL a 5 settimane) • Peso, miglioramento significativo per il gruppo A rispetto al B (FI1, 19]= 5.00, P=0.038) perdita di peso a 5 sett (3.5 +- 5.0 lb) nel gruppo A è stato antenuto a 3 mesi di follow-up.

	dell'arruolamento, impianti metallici, edemi non diagnosticati, artrite che limita auto-cura, gravidanza, uso di diuretici, controindicazioni tradizionali al trattamento per linfedema, cellulite, alterazioni cardiache o renali, patologie metastatiche.	minuti mostra esercizi di rilassamento, da bassa a moderata intensità, contro resistenza, di flessibilità NT= 10 sessioni da un'ora 2/settimana per 5 settimane, seguite da un programma a casa di 3 mesi			● ROM attivo, miglioramento significativo nel gruppo A rispetto al B (ROM attivo totale scapolo-omeroale espresso in valore di differenza %, da -5 a .13 nel gruppo A e da -1 a -1 nel gruppo B) P=0.022 ● Stato d'animo, miglioramento significativo per il gruppo A a 3 mesi (F[1, 19]=6.90, P=0.017) ● QoL, miglioramento significativo nel gruppo A sia per funzione fisica (F[1, 18]=6.73, P=0.02) sia per salute generale (F[1, 19]=5.66, P=0.03) rispetto al gruppo B.
27. Park et al. (2016) RCT	N=69 Criteri di inclusione: linfedema del braccio, dg di linfedema entro 3 anni dalla chirurgia, mastectomia e linfedema solo dallo stesso lato, non utilizzo di diuretici, nessuna alterazione all'esame neurologico. Criteri di esclusione: /	Gruppo A: 35, esercizi complessi Gruppo B: 34, terapia decongestiva convenzionale Intervento: 1h/giorno, 5/settimana per 8 settimane di esercizi aerobici e di forza. 3 serie da 10 esercizi con un manubrio da 1kg ed elastici. Controllo: presso terapia 30', drenaggio	● Dolore, VAS ● ROM spalla, goniometro	● Baseline prima dell'intervento ● A 4 settimane	● ROM spalla, miglioramento significativo nel gruppo A rispetto al B per flessione (Gruppo A da 153.00+-7.05° a 160.66+-3.96°, gruppo B da 152.97+-7.05, diff intergruppo 3.46+-1.12 [1.23, 5.69], P00.003), estensione (Gruppo A da 24.66+-2.77° a 36.50+-1.95°, gruppo B da 24.58+-2.16 a 26.74+-1.55, diff intergruppo 9.68+-0.81 [8.07, 11.30] P=0.000), abduzione (Gruppo A da

		infatico manuale 30', cura della pelle e bendaggio a corta estensibilità. 5/settimana per 4 settimane NT: 8 sessioni per 4 settimane, entrambi i gruppi.			143.97+-5.50 a 164.22+-2.24, gruppo B da 142.81+-5.89 a 151.94+-9.09, diff intergruppo 11.12+-2.08 [6.97, 15.27], P=0.000), adduzione (gruppo A da 25.53+-2.31 a 37.69+-1.99, gruppo B da 26.39+-2.53 a 35.19+-4.14, diff intergruppo 3.35+-1.03 [1.29, 5.41], P=0.002), rotazione esterna (gruppo A da 50.34+-5.32 a 58.53+-7.18, gruppo B da 47.81+-6.62 a 46.87+-3.12, diff intergruppo 9.12+-1.86 [5.41, 12.84], P=0.000) e interna (gruppo A da 26.19+-2.49 a 31.63+-4.73, gruppo B da 25.97+-2.32 a 27.84+-1.95, diff intergruppo 3.57+-0.89 [1.78, 5.35], P=0.000). ● Dolore: differenza significativa fra i due gruppi (differenza intergruppo VAS -11.44+-2.76 [-16.96, -5.93], P=0.000)
28. Sagen et al. (2009) RCT	N=204 Criteri di inclusione: età media 55+-10 anni, dissezione ascellare, con o senza radioterapia	Gruppo A: 104, nessuna restrizione di attività Gruppo B: 100, restrizione di attività Intervento: programma	Outcome primari: ● Linfedema, differenza volumetrica fra i due arti (Voldiff), volumetria ad acqua ● Linfedema,	● Baseline prima della chirurgia ● 3 mesi ● 6 mesi ● 2 anni	● Linfedema, volume aumenta significativamente nel tempo a carico di entrambe le braccia. Voldiff in ml, media gruppo A a 3 mesi 20, a 6 mesi 32, a 2

	chemioterapia ormonoterapia	di esercizi contro resistenza per 45 min. Nelle prime 2 settimane bassa resistenza (0.5kg) e graduale incremento con 15 ripetizioni per ogni esercizio. Gruppo B: evitare attività fisica pesante, sollevare più di 3 kg con l'arto interessato. Tecniche manuali, durata 45 minuti, per migliorare flessibilità arto spalla.	- insorgenza, volumetria ad acqua, aumento del 10%. - Dolore, VAS - Peso, BMI		- anni 52. Gruppo B a 3 mesi 49, a 6 mesi 64, a 2 anni 82. - Linfedema, insorgenza a 2 anni aumenta significativamente in entrambi i gruppi P<0.01 - Unico fattore di rischio per l'insorgenza del linfedema è il BMI>25kg/m2 (OR 3.42 P<0.005)
29. Schmitz et al. (2010) RCT	N=154 Criteri di inclusione: donne con ca mammario dg da 1-5 anni, almeno 2 linfonodi rimossi, senza segni clinici di linfedema, BMI <= 50kg/m2, condizioni mediche che non controindicano la partecipazione all'esercizio, non interventi chirurgici in programma, peso stabile	Gruppo A: 77, attività fisica Gruppo B: 77, nessun esercizio Intervento: sollevamento di pesi, istruzioni supervisionate per 13 settimane, altri 9 mesi senza supervisione. Sessioni da 90 min. Esercizi con gli arti superiori e inferiori	- Outcome primari: - Linfedema, incidenza a 1 anno (>=5% aumento rispetto al contro laterale), volumetria ad acqua - Forza muscolare, IRM	- Baseline 1 anno	- Linfedema, insorgenza 11% nel gruppo A e 17% nel gruppo B (cumulative incidence ratio 0.64 CI [0.28-1.45] P=0.03) - Fra chi ha rimosso 5 o + linfonodi, l'insorgenza di linfedema è stata del 7% nel gruppo A e del 22% nel gruppo B (Cumulative incidence ratio 0.30 CI [0.09-1.00] P=0.001) - Forza muscolare,

	Criteri di esclusione: /	utilizzando manubri o macchine. Tutti i partecipanti che hanno sviluppato linfedema hanno conseguentemente indossato una guaina elastica su misura ed eseguito gli esercizi indossandola.			miglioramento clinico nel gruppo A (bench press, lb valore medio da 41 a 54; leg press da 170 a 213) rispetto al B (bench press da 41 a 43; leg press da 181 a 192)
30. Singh et al. (2013) RCT	N=73 Criteri di inclusione: donne che ricevono chirurgia per ca mammario, qualsiasi stadio. Criteri di esclusione: chirurgia ricostruttiva con retto trasverso dell'addome allo stesso tempo della chirurgia del seno, incapaci di comprendere il consenso informato in inglese, incapaci fisicamente per condurre il programma di esercizi.	Gruppo A: 42, intervento Gruppo B: 31, controllo Intervento: rotazione del collo, flessione laterale flessione estensione del polso e gomito ed esercizi pendolari per la 1° settimana post-chirurgia. Esercizi di spalla. NT= 10 ripetizioni ogni 4 h / giorno.	Outcome primari: ● ROM spalla, goniometro ● Linfedema, misurazione centimetrica Outcome secondari: ● Forza muscolare arto superiore ● Dolore ● Funzione arto superiore, DASH ● QoL, FACT-B+4	● Baseline pre-intervento ● 7 mesi	● ROM, gruppo A mantiene costante il ROM spalla a 7 mesi, il gruppo B mostra una diminuzione (media 1° [SD 9°] vs -6° [SD 15°], P=0.03) ● QoL, nessuna differenza significativa fra i due gruppi 8+1.9 [SD 16.2] vs. -1.4 [SD 16.1], P=0.43) ● Linfedema, sviluppo minore nel gruppo A rispetto al B ma non significativo (2.5% vs 9.7%, p=0.19)
31. Singht et al. (2016)	N=41 Criteri di inclusione: età >18	Gruppo A: 21, esercizi aerobici Gruppo B: 20, esercizi	● Linfedema, bioimpedenziometria L-Dex score, % differenza fra le	● Baseline ● 12 settimane	● Linfedema, differenza soggettivamente rilevante per il soggetto ma

RCT				
anni, storia di ca mammario per la prima volta, attualmente senza riprese della malattia, completato il trattamento previsto esclusa la ormonoterapia, diagnosi clinica di linfedema unilaterale, linfedema stabile.				
Criteri di esclusione: già in corso attività di esercizi moderati-intensi durata>75min, diagnosi di disordini muscolo scheletrici cardiovascolari o neurologici.				
	di resistenza	Intervento: contenzione elastica indossata durante esercizi a discrezione del partecipante. 1°-4° settimana2 sessioni da 50' supervisionata e 1 da 50' non supervisionata. 5°-12° settimana 50' supervisionata e 100' non supervisionata. Gruppo A: intensità crescente in relazione agli equivalenti metabolici. Gruppo B: 5 min di riscaldamento e poi squat, forward lunge, push-up al muro, chest fly, shoulder press	circonferenze	
		NT=2 serie da 10-12 ripetizioni per ogni esercizio per le prime 4 settimane, 5°-12° 2 serie da 8-10 ripetizioni.		non significativa fra chi indossava contenzione elastica (differenza percentuale delle circonferenza fra affetto e non affetto alla baseline 3.98, a 12 settimane -0.27) e chi no (baseline 2.29, a 12 settimane +1.19). ● Sintomi correlati al linfedema, nessuna differenza fra gruppo A e B. Trend, di riduzione severità dei sintomi in entrambi i gruppi non significativo.

3.3 RISCHIO DI BIAS DEGLI STUDI SELEZIONATI

10 studi [55-64] non presentano una randomizzazione della popolazione e 3 [65-67] non specificano il processo di randomizzazione; fra questi 5 [57, 60, 62, 63, 66] non riportano quello di allocazione e 14 non è ben identificabile [4, 55, 56, 58, 59, 61, 64, 65, 67-72] che li rende pertanto suscettibili al bias di selezione.

12 [4, 55-57, 61, 63-65, 68, 71, 73, 74] degli studi inclusi hanno mostrato un alto rischio di performance bias e 3 [64, 73, 74] alto rischio di detection bias perché non hanno previsto cecità dei valutatori.

10 [4, 59, 60, 64, 66, 75-79] fra gli articoli inclusi mostrano una differenza nel numero del campione dalla baseline all'ultimo follow-up senza specificare sempre il motivo del drop-out; in altri 2 [55, 68] non è ben chiaro capire se l'assenza del dato influenzi l'outcome, ma ad ogni modo questo rende gli studi suscettibili all'attrition bias.

8 studi [4, 59, 66, 69, 75-78] non riportano gli stessi outcome al follow-up rispetto a quelli presentati all'inizio degli articoli, esponendo così gli stessi al reporting bias.

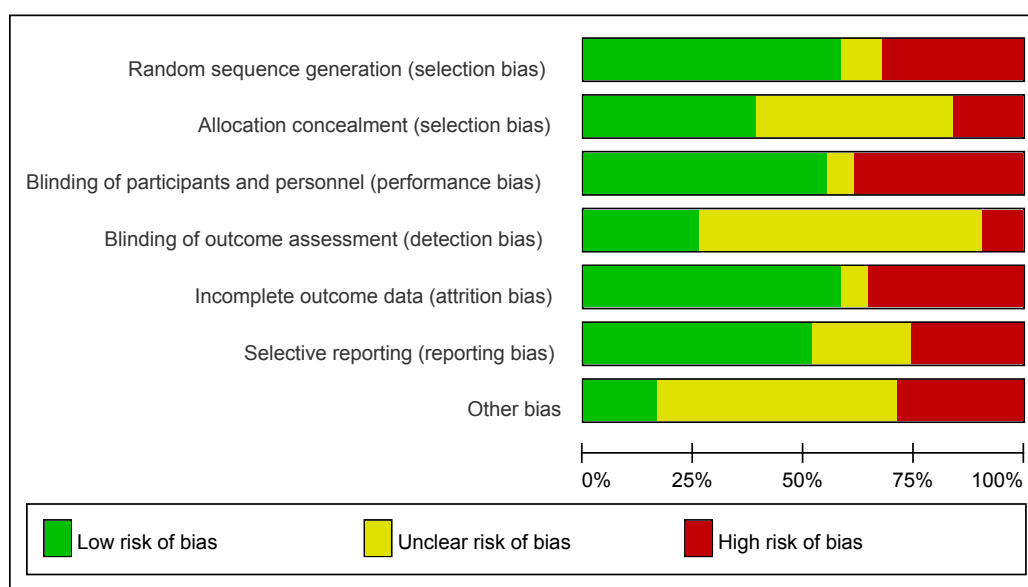


Figura 2: Risk Of Bias- Sommario

Figura 3: Risk Of Bias- Grafico

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ahmed 2006	+	+	+	?	-	-	?
Anderson 2011	+	+	+	?	+	+	+
Basen Engquist 2006	+	+	+	?	+	+	+
Benton 2014	-	?	+	?	+	+	?
Bloomquist 2016	+	+	+	+	-	-	?
Bok 2016	-	?	+	?	-	-	?
Brown 2012	+	?	-	?	?	?	-
Buchan 2016	+	+	-	-	+	+	?
Cormie 2013	+	+	+	?	-	-	+
Courneya 2007	-	?	-	?	?	?	-
De Rezende 2006	-	?	-	?	+	+	?
Do 2015	+	+	-	-	+	+	+
Do 2017	?	?	-	?	+	+	?
Donmez 2017	+	+	+	+	-	-	?
Fukushima 2017	+	?	-	?	-	-	-
Ha 2017	-	-	-	?	+	+	?
Hayes 2009	+	?	+	?	+	?	-
Hayes 2011	-	-	?	?	-	-	?
Irdesel 2007	?	-	+	?	-	-	?
Jeffs 2012	+	+	+	+	+	+	?
Johansson 2005	-	?	-	?	+	+	-
Kilbreath 2006	-	-	+	?	+	?	?
Kilbreath 2012	+	?	+	+	+	+	+
Kilgour 2007	+	+	+	+	-	?	?
Kim 2010	?	?	+	?	+	+	-
Mc Clure 2010	+	?	-	+	+	+	?
Park 2016	+	?	+	?	+	+	-
Sagen 2009	+	+	?	+	-	?	?
Schmitz 2010	+	+	+	+	+	+	?
Singh 2013	-	-	-	?	+	+	-
Singh 2016	-	?	-	-	-	?	-

3.4 SINOSSI DEI RISULTATI

3.4.1 Endpoint

Tutti gli studi inclusi hanno considerato il linfedema come endpoint, tranne quelli di Brown et al. e Park et al. che hanno incluso una popolazione di pazienti con linfedema e/o a rischio di svilupparlo e valutato gli effetti dell'esercizio in termini di forza muscolare.

Quando è stato analizzato il linfedema, la misura di outcome maggiormente utilizzata è stata quella centimetrica, seguita dalla volumetria in acqua, dal calcolo del volume tramite la formula del tronco di cono o ancora dall'utilizzo di apparecchiature quali il perometer [4, 80, 81] o l'assorbimento raggi X a doppia energia DXA [76, 82]. I valori misurati fra perometer e DXA sono significativamente correlati e quindi i volumi calcolati sono confrontabili [82].

La prova della validità del perometer, se confrontata con la misura circonferenziale [83], [84] o con lo spostamento dell'acqua [83], [85] è stata trovata sia per la misurazione degli arti superiori sia inferiori. Sebbene i risultati sembrano incoraggianti, i confronti tra gli studi sono limitati dalla mancanza di dettagli riportati e dalla standardizzazione dei protocolli. Ci sono vari problemi da considerare nel protocollo di misurazione [86].

Diversi i domini presi in considerazione perché l'obiettivo del lavoro è quello di indagare l'effetto dell'esercizio nei pazienti con linfedema e/o in pazienti a rischio di sviluppare linfedema. Pertanto sono stati inclusi il dolore, il range of motion ROM, la qualità di vita e tutti i domini inclusi (funzione fisica, depressione), attività fisica, forza muscolare, composizione corporea e soddisfazione del paziente. A volte sono stati ottenuti risultati non statisticamente significativi ma con una buona rilevanza clinica percepita dai pazienti, come ad esempio nello studio di *Singht et. al 2016* in cui la popolazione di pazienti con diagnosi di linfedema non ha raggiunto una differenza volumetrica misurata con la bioimpedenziometria statisticamente significativa, ma è indicata una maggiore soddisfazione dei pazienti risultante dai test soggettivi somministrati.

Una sintesi delle misure di outcome utilizzate negli studi è riportata in Tabella 3.

Tabella 3: Sintesi delle misure di outcome

Dominio	Outcome
Dolore	● VAS

	● BPI Brief pain inventory questionnaire ● Tender point, scala 0-3
Linfedema	● Misurazione centimetrica ● volumetria ad acqua ● Formula del tronco di cono ● Assorbimento raggi X a doppia energia DXA ● GCLQ-K Korean version of the Gynecological Cancer Lymphedema Questionnaire score ● Volumetria con perometer 350S
ROM	goniometro
QoL	● SF-36 ● FACT-B Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer, FACT-B+4 ● FACT-An Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia scale. ● Behaviour Intervention Rating Scale BIRS ● EORTC QLQ-BR 23 European Organization for Research and Treatment-QOL questionnaire, breast cancer specific module ● Beck depression inventory ● QoL lymphedema specific 28-item questionnaire
Funzione fisica	● 6 minutes walk ● 50 foot walk test ● Time sit to stand test ● Timed reach-up test ● Forward-reach test ● Arm curl test ● Chair-stand test ● Squat test ● DASH Disability of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire ● Quick DASH-9 questionnaire ● Incremento al treadmill
Attività fisica	● 7days physical activity recall questionnaire 7-DPARQ ● International Physical Activity Questionnaire
Salute fisica	Self-report survey ● Ryckman's physical self-efficacy scale ● Symptoms checklist ● Normann survey
Forza	● 1RM ● Equipaggiamento pin-loaded ● Dinamometro ● Strenght Ergo 240 del cicloergometro ● Oxford manual muscle testing scale
Composizione corporea	● Peso ● Altezza ● Circonferenza vita ● L-Dex score ● Bioimpedenziometria ● ultrasuonografia
Soddisfazione del paziente	● questionario

3.3 APPROCCI TERAPEUTICI

Si mostra di seguito una tabella riassuntiva con gli approcci terapeutici utilizzati negli studi inclusi nel lavoro.

Tabella 4: approcci terapeutici

CONTROLLO	Usual care	Attività aerobica, esercizi a basso carico	TDC o DLM	Esercizio basso carico + bendaggio	
INTERVENTO↓					BEST OUTCOME
Esercizi di resistenza, stretching	Ahmed 2006, Anderson 2011, Bok 2016 Do 2015 Hayes 2011 Kilbreath 2006 Kilbreath 2012 Kilgour 2007 Sagen 2009 Schmitz 2010	Buchan 2016 Courneya 2007 Singht 2016	Park 2016		Riduzione o nessuna differenza funzione fisica QoL Riduzione spessore sottocutaneo Aumento spessore muscolo, forza Stima di sé
Attività aerobica	Basen-Engquist 2006 Hayes 2009 Jeffs 2012 Johansson 2005 Mc Clure 2010 Singh 2013	Benton 2014 De Rezende 2006 Irdesel 2007			Performance fisica QoL V nessuna differenza ROM
Esercizi ad alto carico		Bloomquist 2016 Brown 2012 Cormie 2013			Aumento forza muscoli nessuna differenza V QoL
DLM + esercizio	Donmez 2017		Do 2017		V aumento nel controllo
Esercizio ad alto carico + bendaggio				Fukushima 2017	Riduzione V
Facilitazione neuromuscolare			Ha 2017		Riduzione V gruppo C
TDC + esercizio			Kim 2010		Riduzione V QoL

4. DISCUSSIONE

La gestione del linfedema è basata sulla terapia decongestiva complessa (TDC) costituita dal bendaggio multistrato a corta elasticità, il drenaggio linfatico manuale, la cura della pelle e l'esercizio [87, 88]. L'elemento fondamentale per la riduzione volumetrica degli arti linfedematosi siano essi primari o secondari è la prima fase di attacco della TDC [89], mentre la seconda fase ha lo scopo di mantenere i risultati ottenuti con la prima [90]. E' utile identificare la strategia migliore per ciascun paziente, perché la TDC non risolve il problema, ma costituisce un trattamento che deve essere sostenuto per tutta la vita [34]. E' quindi auspicabile individuare strumenti che possano consentire al paziente una gestione autonoma della patologia e dei sintomi a essa associati.

La tendenza è cercare strategie efficaci non solo per il trattamento ma anche per la prevenzione di questa malattia cronica [91], ed esiste un forte dibattito su quali siano gli elementi cruciali del trattamento fisico del linfedema, derivante dal chiaro bisogno di delineare l'approccio migliore per la gestione di questi pazienti [92].

Una revisione Cochrane del 2015 sottolinea come non ci sia un maggiore rischio di sviluppare linfedema iniziando precocemente la mobilitazione della spalla appena dopo la chirurgia rispetto a un inizio più tardivo, ma nemmeno l'esercizio progressivo contro resistenza sembra essere correlato all'aumento di rischio per lo sviluppo del linfedema nelle donne sottoposte a chirurgia per cancro al seno [93].

Anche nel 2016, una ulteriore revisione sistematica evidenzia che l'esercizio contro resistenza nelle pazienti con linfedema correlato a carcinoma mammario non peggiora la volumetria né causa insorgenza di linfedema [94].

La severità del linfedema è invece correlata alla paura del movimento [95], ma da queste ultime revisioni sembra una paura ingiustificata, dato che l'esercizio non crea un peggioramento della volumetria e potrebbe essere persino efficace nella prevenzione e/o trattamento di questa patologia cronica. In tal caso, sarebbe fondamentale informare correttamente i pazienti così da non alimentare abitudini e convinzioni errate e offrire una possibilità in più verso l'autonomia e il mantenimento di una condizione compatibile con una buona qualità di vita.

Gli studi inclusi in questa revisione sistematica con un risk of bias inferiore (Fig.3), suggeriscono che l'esercizio terapeutico sia utile nel migliorare la qualità di vita, la forza ed il ROM in pazienti affetti da linfedema, sia a livello dell'arto superiore sia a livello dell'arto inferiore, senza peggiorare il gonfiore. Lo studio di *Do et al. del 2017* [65], ad esempio, mette a confronto due gruppi di

pazienti con linfedema secondario unilaterale a seguito di chirurgia ginecologica con dissezione linfonodi pelvici per cancro dell'ovaio, endometrio o cervice, con diagnosi basata su valutazione clinica e linfo-scintigrafia e differenza nella dimensione degli arti del 10%. Entrambi i gruppi eseguono la terapia decongestiva complessa composta (in questo studio) da drenaggio linfatico manuale per 30 minuti, bendaggio a corta estensibilità o contenzione elastica, pressoterapia. Il gruppo sperimentale esegue in aggiunta alcune sedute di riabilitazione che prevedono esercizi di stretching ed esercizi di forza e aerobici per una durata di 40 minuti, utilizzando la contenzione elastica. Solo nel gruppo sperimentale che ha eseguito questi esercizi si sono osservati miglioramenti significativi nella forza muscolare, funzione fisica, e fatica rispetto al gruppo di controllo, mentre la riduzione volumetrica degli arti interessati da linfedema era sovrapponibile in entrambi i gruppi. Nello studio manca però la cecità di pazienti, operatori e valutatori, pertanto le misurazioni della volumetria del linfedema potrebbero essere operatore-dipendente, oppure i sintomi relativi al linfedema misurati con il questionario GCLQ-K Korean version of the Gynecological Cancer Lymphedema influenzati dalla consapevolezza del soggetto di appartenere o meno al gruppo sperimentale.

Fukushima et al., in un lavoro del 2017 [4], confronta tre gruppi: il primo esegue esercizio a carico maggiore (l'intensità dell'esercizio era fissata al 10% della massima forza di estensione muscolare dell'arto inferiore valutata alla baseline) indossando il bendaggio compressivo, il secondo esegue esercizio a carico inferiore (l'intensità dell'esercizio era fissata al 5% della massima forza di estensione muscolare dell'arto inferiore valutata alla baseline) indossando bendaggio compressivo e il terzo gruppo di controllo esegue soltanto il bendaggio. Il gruppo sperimentale sottoposto a carico maggiore durante utilizzo del bendaggio a corta estensibilità, ha ottenuto una riduzione volumetrica dell'arto linfedematoso significativa rispetto al gruppo controllo. Un altro outcome che viene valutato è la qualità di vita, attraverso la somministrazione del questionario SF-36: si dimostra un miglioramento significativo, confermando l'efficacia dell'attività fisica sul miglioramento di funzione fisica, salute mentale, depressione nei gruppi che hanno eseguito attività fisica ad alto e a basso carico. La qualità metodologica dello studio (basso rischio di selection e performance bias) ci consente di accogliere i risultati con buona sicurezza.

Non è chiaro il processo di allocazione della lista di randomizzazione e anche questo lavoro presenta un alto rischio di detection bias per non aver rispettato la cecità di partecipanti, pertanto non c'è certezza del fatto che i partecipanti a ciascun gruppo non fossero a conoscenza di appartenere o meno al gruppo sperimentale. Non è specificato neppure se gli operatori fossero a conoscenza o meno delle caratteristiche del gruppo in trattamento.

Sicuramente il bendaggio rappresenta un elemento efficace per la riduzione volumetrica del linfedema e la sua costruzione è basata sulla interazione con la contrazione muscolare. La scelta delle bende a corta estensibilità trova ragione nell'idea di costituire un ostacolo alla forza centrifuga di espansione muscolare durante la contrazione attiva: l'azione di "spremitura" dello spazio compreso tra fascia muscolare e benda è il target della prima fase della TDC che ha l'obiettivo di ridurre il volume. Anche lo studio di *Kim et al 2010 [67]*, in cui il campione è rappresentato da pazienti con linfedema correlato a carcinoma mammario alla baseline e con una differenza di circonferenze fra i due arti maggiore di 2 cm, conferma l'efficacia della terapia decongestiva complessa (drenaggio linfatico manuale, terapia compressiva, esercizio), che veniva somministrata ad entrambi i gruppi dello studio. Il gruppo sperimentale, oltre alla TDC, eseguiva anche un programma di allenamento con esercizi attivi, ma si è rivelato essere ininfluente, dato che il linfedema si riduceva allo stesso modo in entrambi i gruppi. In questo studio, però, venivano eseguiti solo esercizi attivi, senza alcuna resistenza, mentre nel lavoro di *Fukushima [4]*, una maggiore riduzione del volume del linfedema si osservava nel gruppo che effettuava esercizi con carico più elevato.

Anche il gruppo sperimentale dello studio di *Singht et al 2016 [64]*, sottoposto a esercizio di intensità crescente durante utilizzo della contenzione elastica, dimostra un lieve miglioramento della volumetria rispetto ai pazienti che non indossano la contenzione elastica, ma il dato non raggiunge la significatività statistica. Anche l'outcome che misura gli altri sintomi associati al linfedema non mostra differenze significative fra le pazienti con diagnosi clinica di linfedema dell'arto superiore già alla baseline. Lo studio presenta alcuni limiti per mancanza di una precisa randomizzazione, della cecità dei valutatori e di una completa rendicontazione degli outcome presi in considerazione.

Lo studio di *Ha et al 2017 [57]* confronta la tecnica manuale di facilitazione neuromuscolare senza tralasciare uno degli elementi fondamentali della TDC: il drenaggio linfatico manuale. I soggetti sono stati divisi in maniera randomizzata in tre gruppi di pazienti che manifestavano linfedema alla baseline. Il gruppo sperimentale eseguiva tecniche di facilitazione neuromuscolare (PNF) in associazione al drenaggio linfatico manuale (DLM), il secondo eseguiva solo PNF e il terzo solo DLM. La riduzione volumetrica maggiore, statisticamente significativa, si verificava soltanto nel gruppo sperimentale, che anche in questo caso effettuava esercizi contro resistenza (manuale), solitamente di elevata intensità. L'aumento di ampiezza di movimento a carico della spalla si ottiene in entrambi i gruppi in cui si esegue la tecnica manuale di PNF rispetto al gruppo che esegue soltanto DLM. Buoni risultati sulla riduzione della depressione invece si ottengono in tutti i gruppi. Unici limiti dello studio sono l'assenza della descrizione della procedura di randomizzazione e

l'assenza di cecità dei valutatori. Anche *Kilgour et al 2007 [79]* dimostra un decremento significativo nel tempo della volumetria in pazienti a rischio di linfedema e sottoposti a un programma di esercizi di resistenza e stretching; lo studio è condotto seguendo precise procedure di randomizzazione e allocazione e rispettando la cecità nella valutazione degli outcome rendendo i rischi di bias di performance, selection e detection, molto bassi. Questo studio non utilizza sovraccarichi, ma la tipologia di pazienti, postchirurgici acuti, rende il carico degli esercizi comunque probabilmente piuttosto impegnativo in relazione alla ridotta forza disponibile dopo un intervento chirurgico.

Anche lo studio di *Donmez et al.* del 2017 [78] prende in considerazione il DLM associato a un programma di attività fisica nel gruppo di intervento, mentre il gruppo di controllo riceve soltanto informazioni base sul linfedema e sull'attività fisica. Al termine dello studio, il gruppo sperimentale non ottiene una variazione statisticamente significativa rispetto al controllo, ma in questo studio il campione era rappresentato da donne con diagnosi di carcinoma mammario senza manifestazione clinica di linfedema alla baseline. I risultati, quindi, non indicano che il DLM non sia efficace sulla riduzione volumetrica del linfedema, ma potrebbe non essere utile per prevenirne l'insorgenza.

Quello che dimostra lo studio di *Hayes et al* del 2009 [69] è che la contenzione elastica nei pazienti con linfedema non influenza il volume dell'arto interessato. L'articolo mette a confronto due gruppi che presentano linfedema di arto superiore alla baseline: il gruppo di controllo esegue le attività abituali, quello sperimentale esegue esercizi aerobici e di resistenza durante l'utilizzo della contenzione elastica. I risultati non mostrano alcuna modificazione volumetrica nel tempo o tra i gruppi, per cui entrambi gli approcci non sembrano essere efficaci nel trattamento del linfedema, ma non si evidenziano nemmeno effetti negativi nello svolgere esercizi attivi. Non è ben chiaro il programma di esercizio eseguito dal gruppo sperimentale ma complessivamente lo studio ha una buona qualità metodologica che ci consente di prendere in seria considerazione i risultati.

Anche nei lavori di *Irdesel et al 2007 [66]* e *Johansson 2005 [61]* non si ottiene differenza statisticamente significativa sulla riduzione volumetrica del linfedema fra il gruppo che indossa la contenzione elastica e quello di controllo che non la indossa durante l'attività aerobica. Pertanto sembra che la contenzione elastica sia inefficace nell'azione di riduzione volumetrica del linfedema. Il follow up dello studio di *Irdesel et al [66]* è abbastanza lungo, cioè a 6 mesi, ma presenta un elevato rischio di reporting bias per non aver riportato complessivamente tutte le misure di outcome presentate, evitando quindi magari di riportare complicazioni o differenti risultati in alcuni outcome. L'altro studio, di *Johansson et al 2005 [61]*, valuta invece l'efficacia dell'intervento in pazienti con linfedema di arto superiore già manifesto alla baseline ma dopo soltanto 24 ore dall'intervento e

sebbene sia decisamente più completo nella rendicontazione degli outcome, presenta un elevato rischio di selection bias per l'assenza di randomizzazione del campione. Un altro studio da considerare per la buona qualità metodologica espressa è quello di *Basen-Engquist et al* del 2006 [96]: il campione è rappresentato da pazienti a rischio di sviluppare linfedema per precedente trattamento chirurgico per ca mammario e dimostra che praticare attività fisica per 6 mesi non mostra un aumento di volume rispetto al gruppo non sottoposto ad allenamento.

Un altro studio di elevata qualità metodologica (rispetta la procedura di randomizzazione, cecità, rendicontazione di tutti gli outcome), condotto da *Kilbreath et al* 2012 [70], conferma che anche in pazienti sottoposte a dissezione ascellare o rimozione del linfonodo sentinella per carcinoma mammario stadio I-III, un programma di esercizi di resistenza e stretching monitorato a 6 mesi non mostra una differenza significativa nella volumetria dell'arto rispetto al gruppo che non esegue alcun esercizio. Risultati simili sono ottenuti dallo studio di *Park et al* 2016 [72] in cui si osserva l'efficacia dell'esercizio nei pazienti con linfedema del braccio alla baseline sul miglioramento del ROM rispetto al gruppo che esegue soltanto la terapia decongestiva convenzionale (pressoterapia per 30 minuti, drenaggio linfatico manuale 30 minuti, cura della pelle e bendaggio a corta estensibilità). Ma la classica TDC non comprende l'utilizzo della pressoterapia ed è efficace per la riduzione volumetrica del linfedema, non per il miglioramento dell'articolari. Lo studio conferma che un programma di esercizi aerobici e di forza è efficace per il miglioramento del ROM e del dolore a 4 settimane dall'intervento. Infine, anche lo studio di *Buchan et al* 2016 [73] conferma l'aumento di forza muscolare significativo nel gruppo di pazienti con linfedema di arto superiore alla baseline e sottoposte a programma di esercizio di resistenza rispetto al gruppo che esegue esercizi aerobici (aumento di forza misurato alla bench press di 5,1 kg nel primo gruppo citato rispetto a 1,7 kg rispetto al secondo), a 24 settimane, mantenendo stabile la volumetria del linfedema.

Altri studi inclusi in questa revisione hanno un *risk of bias* più elevato, ma i loro risultati non sono comunque differenti dagli studi con più elevata qualità metodologica.

In linea di massima, quindi, l'esercizio terapeutico, nei pazienti a rischio di linfedema, determina un miglioramento della forza muscolare, dello spessore muscolare e di diversi domini della qualità di vita [63, 97], anche rispetto all'esercizio aerobico o alla TDC o all'inattività [55, 56, 58, 68, 76, 77]. Sappiamo, infatti, che è l'inattività a non essere un'opzione valida per questi pazienti: lo studio di *Sagen et al* 2009 [98], infatti, dimostra che nei due gruppi sottoposti rispettivamente a "restrizione delle attività" (gruppo B) e "nessuna restrizione di attività" (gruppo A) il volume del linfedema aumenta significativamente nel tempo (variazione media espressa in ml a partire dalla baseline a 3

mesi nel gruppo A 20ml, gruppo B 49ml; a 6 mesi gruppo A 32 ml, gruppo B 64; a 2 anni gruppo A 52ml, gruppo B 82ml), con un importante fattore di rischio rappresentato dal BMI > 25kg/m².

Dall'analisi degli studi selezionati risulta quindi che qualsiasi forma di esercizio (aerobico, di resistenza, ad alto carico, a basso carico, etc) non determina un peggioramento della volumetria nei pazienti affetti da linfedema [62, 70, 71] né porta all'insorgenza dello stesso nelle persone a rischio di svilupparlo [4, 59, 60, 74, 75, 80, 99]. Nello specifico è interessante osservare che, indipendentemente dalla qualità metodologica, non esiste nessun trial controllato in cui si osservi un aumento della volumetria del linfedema in seguito ad esercizi attivi o contro resistenza.

L'allenamento che prevede il sollevamento di pesi sembra essere quindi sicuro e migliorare la forza dell'arto e le componenti fisiche della qualità di vita delle donne a rischio di linfedema [100].

Nelle giovani donne l'obesità sembra giocare un ruolo fondamentale nello sviluppo del linfedema, nelle donne di età maggiore invece è dimostrato che migliorare la forza muscolare può prevenire l'aumento di volume dell'arto [101].

Il paziente con linfedema come tutti i pazienti che vivono una qualsiasi patologia sia essa cronica o no, è una entità bio-psico-sociale che interagisce con l'ambiente esterno [102]. Ciascuna persona è costituita da domini con un peso specifico differente: la scelta terapeutica deve prendere in considerazione le aspettative del paziente oltre che la sua presentazione clinica. Il trattamento più adatto al paziente sarà quello costituito dall'evidenza migliore disponibile, calibrata secondo le sue esigenze e la valutazione del professionista sanitario.

Il linfedema resta una patologia cronica ma gli strumenti a nostra disposizione per il raggiungimento di un'ottima qualità di vita sono numerosi ed efficaci: occorre conoscerli e saperli utilizzare per proporli al paziente.

La terapia fisica multimodale, ma anche l'educazione per l'autogestione del linfedema riducono gli effetti avversi e mantengono i miglioramenti raggiunti anche a lungo termine [103].

4.1 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLA REVISIONE

I punti di forza di questa revisione sistematica sono costituiti dal rigore metodologico con la quale è costruita, avendo seguito nella sua realizzazione quanto previsto dal PRISMA statement. Un altro punto di forza è la scelta di banche dati rappresentative per il setting riabilitativo target del lavoro e quindi la valutazione di un numero consistente di articoli.

I limiti riguardano la lingua, in quanto abbiamo incluso studi solo in inglese e italiano, ma sono stati trovati pochi studi in lingua tedesca o francese ed eliminati quindi dal lavoro. Il lavoro di revisione, inoltre, è stato affrontato da una persona soltanto.

Maggiori studi occorrono per determinare il regime di trattamento ottimale per evitare lo sviluppo del linfedema secondario a chirurgia [10, 104, 105] e gestire al meglio possibile i linfedemi primari.

4.2 IMPLICAZIONI PER FUTURE RICERCHE

Allo stato attuale non è stato possibile ricavare una posologia e tipologia di esercizio mirata alla riduzione volumetrica del linfedema o all'ottenimento di una migliore qualità di vita o al recupero del ROM laddove limitato. Alla luce del fatto che l'esercizio non peggiora la volumetria del linfedema e la TDC rappresenta il gold standard per il trattamento di tale patologia cronica, sarebbe interessante capire quanto l'esercizio possa accelerare i tempi di riduzione volumetrica se associato alla TDC rispetto alla classica TDC o se è possibile prevenire l'insorgenza del linfedema informando adeguatamente tutti i pazienti a rischio e sottoponendoli a particolari protocolli di esercizio terapeutico.

5. CONCLUSIONI

L'efficacia dell'esercizio terapeutico nel trattamento del linfedema trova maggiore espressione nel miglioramento della qualità di vita, della forza muscolare e nel recupero del ROM. La riduzione volumetrica del linfedema è ottenibile con la TDC che al momento rappresenta il trattamento maggiormente efficace, ma è fondamentale informare correttamente i pazienti con e a rischio di linfedema sulla sicurezza dell'esercizio su questo outcome. La letteratura dimostra che l'esercizio non peggiora la volumetria degli arti interessati da linfedema, anzi potrebbe avere un ruolo

significativo nella prevenzione o forse trattamento dello stesso, ma occorre stabilire tipologia e posologia adeguate. Ciò che è emerso dalla revisione eseguita è che l'esercizio con sovraccarichi moderati sembra avere un effetto positivo in termini di riduzione volumetrica del linfedema, sia se associato al bendaggio multistrato a corta estensibilità, sia se eseguito senza l'aggiunta di altri elementi. Non sono invece stati effettuati studi con sovraccarichi elevati (che permettano di eseguire non oltre le 15-20 ripetizioni), ma data l'assenza di effetti avversi osservati, potrebbe essere utile verificare l'effetto di tali intensità in questi pazienti. Una maggiore comprensione dell'efficacia e dei limiti dell'esercizio con sovraccarichi potrebbe rappresentare un ottimo punto di partenza per la creazione di protocolli specifici per i pazienti con linfedema di arto inferiore e/o superiore.

5.1 FONTI DI FINANZIAMENTO E CONFLITTI DI INTERESSE

Non sono stati ricevuti finanziamenti e non sono riportati conflitti di interesse.

BIBLIOGRAFIA

1. Szuba, A., et al., *The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema*. J Nucl Med, 2003. **44**(1): p. 43-57.
2. Szuba, A. and S.G. Rockson, *Lymphedema: classification, diagnosis and therapy*. Vasc Med, 1998. **3**(2): p. 145-56.
3. Korpan, M.I., R. Crevenna, and V. Fialka-Moser, *Lymphedema: a therapeutic approach in the treatment and rehabilitation of cancer patients*. Am J Phys Med Rehabil, 2011. **90**(5 Suppl 1): p. S69-75.
4. Fukushima, T., et al., *Immediate effects of active exercise with compression therapy on lower-limb lymphedema*. Support Care Cancer, 2017. **25**(8): p. 2603-2610.
5. Moseley, A.L., C.J. Carati, and N.B. Piller, *A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment*. Ann Oncol, 2007. **18**(4): p. 639-46.
6. Law, M., *Participation in the occupations of everyday life*. Am J Occup Ther, 2002. **56**(6): p. 640-9.
7. Poage, E., et al., *Demystifying lymphedema: development of the lymphedema putting evidence into practice card*. Clin J Oncol Nurs, 2008. **12**(6): p. 951-64.
8. Quinlan, E., et al., *The impact of breast cancer among Canadian women: disability and productivity*. Work, 2009. **34**(3): p. 285-96.
9. Nesvold, I.L., et al., *The relation between arm/shoulder problems and quality of life in breast cancer survivors: a cross-sectional and longitudinal study*. J Cancer Surviv, 2011. **5**(1): p. 62-72.
10. Rourke, L.L., K.K. Hunt, and J.N. Cormier, *Breast cancer and lymphedema: a current overview for the healthcare provider*. Womens Health (Lond), 2010. **6**(3): p. 399-406.
11. Patricolo, G.E., et al., *Lymphedema care for the breast cancer patient: an integrative approach*. Breast, 2015. **24**(1): p. 82-5.
12. Vannelli, A., et al., *Pelvic lymphedema: truth or fiction?* Med Hypotheses, 2009. **72**(3): p. 267-70.
13. Vaillant, L. and N. Gironet, *[Infectious complications of lymphedema]*. Rev Med Interne, 2002. **23** Suppl 3: p. 403s-407s.
14. Stout, N.L., P. Brantus, and C. Moffatt, *Lymphoedema management: an international intersect between developed and developing countries. Similarities, differences and challenges*. Glob Public Health, 2012. **7**(2): p. 107-23.
15. Martin, S., *Filling the Breast Cancer Survivor Gap of Care Through Pilates-Based Exercise*. Topics in Geriatric Rehabilitation, 2017. **33**(1): p. 14-19.
16. Rundquist, P.J., et al., *Shoulder kinematics and function in breast cancer survivors with unilateral lymphedema: An observational study*. Vol. 33. 2015. 41-46.
17. Paseiro Ares, G., et al., *Tratamiento postoperatorio en el paciente diagnosticado de cáncer de mama*. Fisioterapia, 2006. **28**(5): p. 240-248.
18. Ostby, P.L., et al., *Surveillance recommendations in reducing risk of and optimally managing breast cancer-related lymphedema*. J Pers Med, 2014. **4**(3): p. 424-47.
19. Paskett, E.D. and N. Stark, *Lymphedema: Knowledge, Treatment, and Impact Among Breast Cancer Survivors*. Breast J, 2000. **6**(6): p. 373-378.
20. Radina, M.E., J.M. Armer, and B.R. Stewart, *Making self-care a priority for women at risk of breast cancer-related lymphedema*. J Fam Nurs, 2014. **20**(2): p. 226-49.
21. Salani, R., et al., *Swelling among women who need education about leg lymphedema: a descriptive study of lymphedema in women undergoing surgery for endometrial cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2014. **24**(8): p. 1507-12.
22. Smith, S.L., et al., *Caring for survivors of breast cancer: perspective of the primary care physician*. Curr Oncol, 2011. **18**(5): p. e218-26.
23. Vaillant, L. and V. Tauveron, *[Primary lymphedema of limbs]*. Presse Med, 2010. **39**(12): p. 1279-86.

24. Okajima, S., et al., *Health-related quality of life and associated factors in patients with primary lymphedema*. Jpn J Nurs Sci, 2013. **10**(2): p. 202-11.
25. Phillips, J.J. and S.J. Gordon, *Conservative management of lymphoedema in children: a systematic review*. J Pediatr Rehabil Med, 2014. **7**(4): p. 361-72.
26. Maclellan, R.A. and A.K. Greene, *Lymphedema*. Semin Pediatr Surg, 2014. **23**(4): p. 191-7.
27. Arrive, L., et al., *Noncontrast Magnetic Resonance Lymphography for Evaluation of Lymph Node Transfer for Secondary Upper Limb Lymphedema*. Plast Reconstr Surg, 2017. **140**(6): p. 806e-811e.
28. Ko, D.S., et al., *Effective treatment of lymphedema of the extremities*. Arch Surg, 1998. **133**(4): p. 452-8.
29. Strossenreuther, R.H., I. Dax, and C. Emde, *[Lymphedema--treatment]*. MMW Fortschr Med, 2004. **146**(3-4): p. 28-30, 32-3.
30. Koul, R., et al., *Efficacy of complete decongestive therapy and manual lymphatic drainage on treatment-related lymphedema in breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(3): p. 841-6.
31. Vignes, S., *[Management of limb lymphedema]*. Rev Med Interne, 2012. **33**(5): p. 268-72.
32. Mayrovitz, H.N., *The standard of care for lymphedema: current concepts and physiological considerations*. Lymphat Res Biol, 2009. **7**(2): p. 101-8.
33. Pinell, X.A., et al., *Manipulative therapy of secondary lymphedema in the presence of locoregional tumors*. Cancer, 2008. **112**(4): p. 950-4.
34. Vaillant, L., C. Muller, and P. Gousse, *[Treatment of limbs lymphedema]*. Presse Med, 2010. **39**(12): p. 1315-23.
35. Randheer, S., et al., *Comprehensive decongestive therapy in postmastectomy lymphedema: an Indian perspective*. Indian J Cancer, 2011. **48**(4): p. 397-402.
36. Vignes, S., et al., *Factors influencing breast cancer-related lymphedema volume after intensive decongestive physiotherapy*. Support Care Cancer, 2011. **19**(7): p. 935-40.
37. Ochalek, K., T. Gradalski, and Z. Szygula, *Five-year assessment of maintenance combined physical therapy in postmastectomy lymphedema*. Lymphat Res Biol, 2015. **13**(1): p. 54-8.
38. Quere, I., et al., *Prospective multicentre observational study of lymphedema therapy: POLIT study*. J Mal Vasc, 2014. **39**(4): p. 256-63.
39. Kim, S.J., C.H. Yi, and O.Y. Kwon, *Effect of complex decongestive therapy on edema and the quality of life in breast cancer patients with unilateral lemphedema*. Lymphology, 2007. **40**(3): p. 143-51.
40. Karadibak, D., et al., *Effect of complex decongestive therapy on upper extremity lymphedema*. Vol. 20. 2009. 3-8.
41. Becker, C., et al., *Surgical treatment of congenital lymphedema*. Clin Plast Surg, 2012. **39**(4): p. 377-84.
42. Becker, C., et al., *Postmastectomy neuropathic pain: results of microsurgical lymph nodes transplantation*. Breast, 2008. **17**(5): p. 472-6.
43. Matheson, G.O., et al., *Responsibility of sport and exercise medicine in preventing and managing chronic disease: applying our knowledge and skill is overdue*. Br J Sports Med, 2011. **45**(16): p. 1272-82.
44. Loh, S.Y. and A.N. Musa, *Methods to improve rehabilitation of patients following breast cancer surgery: a review of systematic reviews*. Breast Cancer (Dove Med Press), 2015. **7**: p. 81-98.
45. McLaughlin, S.A., et al., *Prevalence of Lymphedema in Women With Breast Cancer 5 Years After Sentinel Lymph Node Biopsy or Axillary Dissection: Patient Perceptions and Precautionary Behaviors*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(32): p. 5220-5226.
46. Romesberg, M., et al., *The Effects of Resistance Exercises on Secondary Lymphedema Due to Treatment of Breast Cancer: A Review of Current Literature*. Journal of Women's Health Physical Therapy, 2017. **41**(2): p. 91-99.
47. McNeely, M.L., et al., *Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(6): p. Cd005211.
48. Desnoyers, A., et al., *[Physical activity and cancer: Update and literature review]*. Rev Med Interne, 2016. **37**(6): p. 399-405.

49. Keilani, M., et al., *Resistance exercise and secondary lymphedema in breast cancer survivors-a systematic review*. Support Care Cancer, 2016. **24**(4): p. 1907-16.
50. McLaughlin, S.A., *Lymphedema: separating fact from fiction*. Oncology (Williston Park), 2012. **26**(3): p. 242-9.
51. Slade, S.C., et al., *Consensus on Exercise Reporting Template (CERT): Explanation and Elaboration Statement*. Br J Sports Med, 2016.
52. Rajotte, E.J., et al., *Community-based exercise program effectiveness and safety for cancer survivors*. J Cancer Surviv, 2012. **6**(2): p. 219-28.
53. Weiss, J.M. and B.J. Spray, *The effect of complete decongestive therapy on the quality of life of patients with peripheral lymphedema*. Lymphology, 2002. **35**(2): p. 46-58.
54. Juvet, L.K., et al., *NIPH Systematic Reviews, in Rehabilitation of Breast Cancer Patients*. 2009, Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH)

Copyright (c)2009 by The Norwegian Institute of Public Health (NIPH). Oslo, Norway.

55. Courneya, K., et al. *Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial*. Journal of clinical oncology, 2007. **25**, 4396-4404 DOI: 10.1200/JCO.2006.08.2024.
56. de Rezende, L.F., et al., *Two exercise schemes in postoperative breast cancer: comparison of effects on shoulder movement and lymphatic disturbance*. Tumori, 2006. **92**(1): p. 55-61.
57. Ha, K.J., et al., *Synergistic Effects of Proprioceptive Neuromuscular Facilitation and Manual Lymphatic Drainage in Patients with Mastectomy-Related Lymphedema*. Front Physiol, 2017. **8**: p. 959.
58. Benton, M.J., M.C. Schlairet, and D.R. Gibson, *Change in quality of life among breast cancer survivors after resistance training: Is there an effect of age?* Journal of Aging and Physical Activity, 2014. **22**(2): p. 178-185.
59. Bok, S., Y. Jeon, and P. Hwang *Ultrasonographic Evaluation of the Effects of Progressive Resistive Exercise in Breast Cancer-Related Lymphedema*. Lymphatic research and biology, 2016. **14**, 18-24 DOI: 10.1089/lrb.2015.0021.
60. Hayes, S.C., et al., *Does the effect of weight lifting on lymphedema following breast cancer differ by diagnostic method: results from a randomized controlled trial*. Breast Cancer Res Treat, 2011. **130**(1): p. 227-34.
61. Johansson, K., et al., *Low intensity resistance exercise for breast cancer patients with arm lymphedema with or without compression sleeve*. Lymphology, 2005. **38**(4): p. 167-80.
62. Kilbreath, S., *Weight training does not promote lymphoedema in breast cancer survivors*. Australian Journal of Physiotherapy, 2006. **52**(4): p. 301.
63. Singh, C., M. De Vera, and K.L. Campbell, *The effect of prospective monitoring and early physiotherapy intervention on arm morbidity following surgery for breast cancer: a pilot study*. Physiother Can, 2013. **65**(2): p. 183-91.
64. Singh, B., et al., *Compression use during an exercise intervention and associated changes in breast cancer-related lymphedema*. Asia Pac J Clin Oncol, 2016. **12**(3): p. 216-24.
65. Do, J.H., et al., *Effects of a complex rehabilitation program on edema status, physical function, and quality of life in lower-limb lymphedema after gynecological cancer surgery [with consumer summary]*. Gynecologic Oncology, 2017. **147**(2): p. 450-455.
66. Irdesel, J. and S. Kahraman Celiktas, *Effectiveness of exercise and compression garments in the treatment of breast cancer related lymphedema*. Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi [Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation], 2007. **53**(1): p. 16-21.
67. Kim, D., et al. *Effect of active resistive exercise on breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled trial*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2010. **91**, 1844-1848 DOI: 10.1016/j.apmr.2010.09.008.
68. Brown, J., A. Troxel, and K. Schmitz *Safety of weightlifting among women with or at risk for breast cancer-related lymphedema: musculoskeletal injuries and health care use in a weightlifting rehabilitation trial*. Oncologist, 2012. **17**, 1120-1128 DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0035.

69. Hayes, S., H. Reul-Hirche, and J. Turner *Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues*. Medicine and science in sports and exercise, 2009. **41**, 483-489 DOI: 10.1249/MSS.0b013e31818b98fb.
70. Kilbreath, S., et al. *Upper limb progressive resistance training and stretching exercises following surgery for early breast cancer: a randomized controlled trial*. Breast cancer research and treatment, 2012. **133**, 667-676 DOI: 10.1007/s10549-012-1964-1.
71. McClure, M., et al. *Randomized controlled trial of the Breast Cancer Recovery Program for women with breast cancer-related lymphedema*. The american journal of occupational therapy : official publication of the american occupational therapy association, 2010. **64**, 59-72.
72. Park, J.H., *The effects of complex exercise on shoulder range of motion and pain for women with breast cancer-related lymphedema: a single-blind, randomized controlled trial*. Breast Cancer, 2017. **24**(4): p. 608-614.
73. Buchan, J., et al., *A randomized trial on the effect of exercise mode on breast cancer-related lymphedema*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 2016. **48**(10): p. 1866-1874.
74. Do, J., et al. *Effects of resistance exercises and complex decongestive therapy on arm function and muscular strength in breast cancer related lymphedema*. Lymphology, 2015. **48**, 184-196.
75. Ahmed, R., et al. *Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors*. Journal of clinical oncology, 2006. **24**, 2765-2772 DOI: 10.1200/JCO.2005.03.6749.
76. Bloomquist, K., et al. *A randomized cross-over trial to detect differences in arm volume after low- and heavy-load resistance exercise among patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer at risk for arm lymphedema: study protocol*. BMC cancer, 2016. **16**, DOI: 10.1186/s12885-016-2548-y.
77. Cormie, P., et al. *Is it safe and efficacious for women with lymphedema secondary to breast cancer to lift heavy weights during exercise: a randomised controlled trial*. Journal of cancer survivorship, 2013. **7**, 413-424 DOI: 10.1007/s11764-013-0284-8.
78. Donmez, A.A. and S. Kapucu, *The effectiveness of a clinical and home-based physical activity program and simple lymphatic drainage in the prevention of breast cancer-related lymphedema: A prospective randomized controlled study*. Eur J Oncol Nurs, 2017. **31**: p. 12-21.
79. Kilgour, R., D. Jones, and J. Keyserlingk *Effectiveness of a self-administered, home-based exercise rehabilitation program for women following a modified radical mastectomy and axillary node dissection: a preliminary study*. Breast cancer research and treatment, 2008. **109**, 285-295 DOI: 10.1007/s10549-007-9649-x.
80. Jeffs, E. and T. Wiseman, *Randomised controlled trial to determine the benefit of daily home-based exercise in addition to self-care in the management of breast cancer-related lymphoedema: a feasibility study*. Supportive Care in Cancer, 2013. **21**(4): p. 1013-1023.
81. Czerniec, S.A., et al., *Assessment of breast cancer-related arm lymphedema--comparison of physical measurement methods and self-report*. Cancer Invest, 2010. **28**(1): p. 54-62.
82. Santin, L. and L.C. Ward, *Agreement between dual energy X-ray absorptiometry and opto-electronic volumetry for measurement of forearm volume*. Lymphat Res Biol, 2014. **12**(3): p. 164-8.
83. Tierney, S., et al., *Infrared optoelectronic volumetry, the ideal way to measure limb volume*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1996. **12**(4): p. 412-7.
84. Mayrovitz, H.N., N. Sims, and J. Macdonald, *Assessment of limb volume by manual and automated methods in patients with limb edema or lymphedema*. Adv Skin Wound Care, 2000. **13**(6): p. 272-6.
85. Man, I.O.W., K.L. Markland, and M.C. Morrissey, *The validity and reliability of the Perometer in evaluating human knee volume*. CLINICAL PHYSIOLOGY AND FUNCTIONAL IMAGING, 2004. **24**(6): p. 352-358.
86. Bulley, C., F. Coutts, and C.W. Tan, *Perometry limb volume measurement: protocol development and reliability*. European Journal of Physiotherapy, 2013. **15**(4): p. 193-200.
87. Vignes, S., *[Lymphedema: From diagnosis to treatment]*. Rev Med Interne, 2017. **38**(2): p. 97-105.
88. Stanisic, M.G., M. Gabriel, and K. Pawlaczyk, *Intensive decongestive treatment restores ability to work in patients with advanced forms of primary and secondary lower extremity lymphoedema*. Phlebology, 2012. **27**(7): p. 347-51.

89. Liao, S.F., et al., *Complex decongestive physiotherapy for patients with chronic cancer-associated lymphedema*. J Formos Med Assoc, 2004. **103**(5): p. 344-8.
90. Vignes, S., et al., *Long-term management of breast cancer-related lymphedema after intensive decongestive physiotherapy*. Breast Cancer Res Treat, 2007. **101**(3): p. 285-90.
91. Stout, N.L., et al., *Breast cancer-related lymphedema: comparing direct costs of a prospective surveillance model and a traditional model of care*. Phys Ther, 2012. **92**(1): p. 152-63.
92. Badger, C., et al., *Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(4): p. Cd003141.
93. Stuiver, M.M., et al., *Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(2): p. Cd009765.
94. Nelson, N.L., *Breast Cancer–Related Lymphedema and Resistance Exercise: A Systematic Review*. The Journal of Strength & Conditioning Research, 2016. **30**(9): p. 2656-2665.
95. Karadibak, D., T. Yavuzsen, and S. Saydam, *Prospective trial of intensive decongestive physiotherapy for upper extremity lymphedema*. J Surg Oncol, 2008. **97**(7): p. 572-7.
96. Basen-Engquist, K., et al. *Randomized pilot test of a lifestyle physical activity intervention for breast cancer survivors*. Patient education and counseling, 2006. **64**, 225-234 DOI: 10.1016/j.pec.2006.02.006.
97. Schmitz, K., et al. *Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema: a randomized trial*. Jama, 2010. **304**, 2699-2705 DOI: 10.1001/jama.2010.1837.
98. Sagen, A., R. Kåresen, and M. Risberg *Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up*. Acta oncologica (stockholm, sweden), 2009. **48**, 1102-1110 DOI: 10.3109/02841860903061683.
99. Anderson, R., et al. *A randomized trial of exercise on well-being and function following breast cancer surgery: the RESTORE trial*. Journal of cancer survivorship, 2012. **6**, 172-181 DOI: 10.1007/s11764-011-0208-4.
100. Paramanandam, V.S. and D. Roberts, *Weight training is not harmful for women with breast cancer-related lymphoedema: a systematic review*. J Physiother, 2014. **60**(3): p. 136-43.
101. Oliveira, M.M.F., et al., *Long term effects of manual lymphatic drainage and active exercises on physical morbidities, lymphoscintigraphy parameters and lymphedema formation in patients operated due to breast cancer: A clinical trial*. PLoS One, 2018. **13**(1): p. e0189176.
102. Deshpande, P.R., et al., *Patient-reported outcomes: A new era in clinical research*. Perspect Clin Res, 2011. **2**(4): p. 137-44.
103. Mirolo, B.R., et al., *Psychosocial benefits of postmastectomy lymphedema therapy*. Cancer Nurs, 1995. **18**(3): p. 197-205.
104. Rodrick, J.R., et al., *Complementary, alternative, and other noncomplete decongestive therapy treatment methods in the management of lymphedema: a systematic search and review*. Pm r, 2014. **6**(3): p. 250-74; quiz 274.
105. Rinehart-Ayres, M.E., *Conservative approaches to lymphedema treatment*. Cancer, 1998. **83**(12 Suppl American): p. 2828-32.