



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 2013/2014  
Campus Universitario di Savona

# **La riabilitazione precoce nelle pazienti con breast cancer post intervento chirurgico**

Candidato:

Dott.ssa Ft. Carlotta Mainini

Relatore:

Dott.ssa Ft. OMT Silvia Gianola

## **ABSTRACT [ITA]**

### Introduzione

L'intervento chirurgico per tumore al seno può provocare dolore, limitazione articolare dell'arto superiore omolaterale all'intervento, con particolare coinvolgimento della spalla, una diminuzione della qualità della vita e può portare alla formazione di linfedema sia nel breve che nel lungo termine. Alcuni studi recenti sottolineano l'importanza di una riabilitazione precoce in seguito all'intervento chirurgico per tumore al seno.

### Obiettivo

Valutare l'efficacia di un intervento riabilitativo precoce per limitare e prevenire le complicanze in seguito alla chirurgia per tumore al seno e, se possibile, individuare il momento migliore per iniziare la riabilitazione.

### Materiali e metodi

La ricerca è stata effettuata nelle banche dati Medline e PEDro e sono stati inclusi Randomised Control Trial (RCT) e Controlled Trial (CT). Sono stati inclusi tutti gli studi riguardanti donne che abbiano avuto accesso ad un programma riabilitativo a partire dalle prime giornate post-intervento. Per ogni studio incluso sono state valutate le caratteristiche generali, i protocolli riabilitativi e la qualità dello studio stesso tramite l'analisi dei rischi di bias in accordo con la Cochrane Collaboration.

### Risultati – Discussione

Sono stati inclusi 8 studi rispondenti ai criteri di inclusione.

Quattro studi hanno analizzato il ROM (Range of motion) articolare, sei la comparsa del linfedema e relativa incidenza, tre il dolore e due la qualità di vita.

I trattamenti più efficaci sembrano essere la mobilizzazione passiva ed attiva e il drenaggio linfatico manuale, in quanto il primo ha limitato la restrizione di ROM articolare, mentre il secondo ha limitato la formazione di linfedema secondario. Si è riscontrato inoltre che, una riabilitazione precoce, potrebbe migliorare la qualità di vita delle pazienti. Per quanto riguarda il dolore non è possibile trarre conclusioni in quanto i risultati degli studi sono contrastanti. È necessario però tenere conto che gli studi sono in numero limitato ed alcuni sono ad alto rischio di bias.

## Conclusione

Il trattamento riabilitativo precoce in seguito alla chirurgia per carcinoma mammario, che includa mobilizzazione passiva ed attiva e drenaggio linfatico manuale, potrebbe avere effetti positivi sulla prevenzione di alcune complicanze post-chirurgiche.

## **ABSTRACT [ENG]**

### Introduction

Surgical treatment for breast cancer could cause pain, restriction of the range of motion (ROM) of the ipsilateral upper limb, with particular involvement of the shoulder, reduction of the quality of life and in the short and long term, can lead to the formation of lymphoedema.

Some recent studies highlight the importance of an early rehabilitation after breast cancer surgery.

### Purpose

The aim of this composition is to assess the effectiveness of an early rehabilitation to limit and to prevent complications of breast cancer surgery and, if it is possible, to identify the best moment to begin the rehabilitation.

### Materials and methods

The research was conducted using Medline and PEDro databases including randomised controlled trial (RCT) and controlled trial (CT). All studies involving women with access to a rehabilitation program since the first day after surgery were considered eligible. For each included study general characteristics, rehabilitation protocol and quality of the study by Cochrane Collaboration's risk of bias analysis were assessed.

### Results and Discussion

Eight full texts satisfied the inclusion criteria of our review.

Four studies analyzed articular ROM, six the onset of lymphoedema and its incidence, three the pain and two quality of life.

The most effective treatments seem to be the passive and active mobilization and manual lymphatic drainage, because the first could limit the restriction of the ROM and the second the onset of secondary lymphoedema. It was also found that an early rehabilitation could improve patients' quality of life. As regards the pain it is not possible to draw out conclusions because the studies' results are conflicting.

It is necessary, however, to take into account that the studies are limited in number and some have a high risk of bias.

## Conclusion

The early rehabilitation following breast cancer surgery that include passive and active mobilization and manual lymphatic drainage could have positive effects on the prevention of certain surgical complications.

# INDICE

1. INTRODUZIONE	pag. 1
2. MATERIALI E METODI	pag. 4
3. RISULTATI	pag. 6
3.1 Selezione degli studi	pag. 6
3.2 Caratteristiche degli studi	pag. 6
3.3 Qualità degli studi	pag. 11
3.4 Analisi degli outcome	pag. 15
3.4.1 ROM articolare di spalla	pag. 15
3.4.2 Il linfedema secondario e relativa incidenza	pag. 16
3.4.3 Dolore	pag. 18
3.4.4 Qualità di vita	pag. 19
3.5 Analisi tempistiche	pag. 19
4. DISCUSSIONE	pag. 20
5. CONCLUSIONE	pag. 24
6. BIBLIOGRAFIA	pag. 25
APPENDICE	pag. 28

## 1. INTRODUZIONE

Il carcinoma mammario è la neoplasia più diffusa nel sesso femminile e la sua incidenza è aumentata nei paesi sviluppati a causa dell'incremento dell'aspettativa di vita. Nel 2011 nel mondo si sono stimati circa 508 000 decessi a causa del cancro al seno (WHO, 2013).

In Italia è la prima causa di morte per tumore nel sesso femminile, con un tasso di mortalità del 16 % di tutti i decessi per causa oncologica; colpisce 1 donna su 8 nell'arco della vita e rappresenta il 29 % di tutti i tumori che colpiscono le donne (AIRC, 2013).

Quasi tutte le donne con tumore del seno, indipendentemente dallo stadio, subiscono un intervento chirurgico per rimuovere il tessuto neoplastico. Le tipologie di intervento chirurgico sono diverse: nella *quadrantectomia* si salva il seno, ma si asporta tutta la parte in cui si trova la lesione asportando il tessuto mammario che circoscrive la neoplasia, nella *mastectomia parziale o segmentale* viene asportato più di un quadrante del seno, mentre si parla di *mastectomia radicale o modificata* quando viene asportata la ghiandola mammaria, raramente parte o tutto il muscolo pettorale e spesso anche la pelle sovrastante (AIRC, 2013).

Durante l'intervento il chirurgo può anche procedere ad asportare i linfonodi dell'ascella. Per sapere se questi sono coinvolti si usa la tecnica del linfonodo sentinella, cioè si identifica il linfonodo che drena la linfa dall'area dove è situato il tumore. Se all'analisi del microscopio il linfonodo sentinella risulta privo di cellule tumorali, o ne presenta un piccolissimo aggregato (micro metastasi), gli altri linfonodi non vengono interessati, altrimenti si procede allo svuotamento del cavo ascellare, cioè alla rimozione di tutti i linfonodi ascellari (AIRC, 2013).

Negli anni si è assistito ad un incremento della sopravvivenza nel tempo con buone possibilità di guarigione in conseguenza alla possibilità di arrivare ad una diagnosi precoce attraverso maggiore prevenzione, all'educazione sanitaria, ai programmi di screening ed all'affinamento delle tecniche chirurgiche ed adiuvanti (Ronchi et al., 2012).

L'aumento della sopravvivenza ha comportato però maggiori complicanze e, a seguito della chirurgia per cancro al seno, le più frequenti sono la restrizione di movimento della spalla e del braccio (ROM ridotto), il dolore, il linfedema, l' "Axillary web syndrome" (AWS) e la debolezza della muscolatura dell'arto omolaterale all'intervento (Yuste Sánchez et al., 2014).

Tutto questo può comportare una limitazione delle attività quotidiane e della propria partecipazione al lavoro, agli sport e alle attività del tempo libero riducendo così la qualità della vita (De Groef et al., 2015; Hidding JT et al., 2014 ).

La prevalenza delle complicanze più comuni post-trattamento del cancro al seno risulta avvenire a 3 mesi (12% - 51%), e a 6 mesi (1,5% -50%) dall'intervento chirurgico; in particolare la maggior prevalenza risulta essere la limitazione nelle attività della vita quotidiana ed è riportata dal 9% al 57% delle pazienti. Il range elevato può essere spiegato dalle tempistiche diverse dei follow-up e dai diversi metodi di misura (De Groef et al., 2015).

Il range di movimento (Range Of Motion-ROM) decresce specialmente nel primo mese post operatorio e, a 12 mesi, la differenza tra l'arto superiore omolaterale all'intervento e il controlaterale è minima ma è presente. Il linfedema, che è la complicanza più discussa in letteratura, compare nel 60% delle donne in maniera acuta (durata non superiore ai 5 mesi) e scompare autonomamente o a seguito di un trattamento riabilitativo; tra il 30% e il 40% delle donne soffre di linfedema cronico e/o progressivo e dal 15% al 22% delle donne è colpita da linfedema fluttuante che include periodi di remittenza dei sintomi (Hayes et al., 2012).

Dalla letteratura emerge che le complicanze post-chirurgiche sono maggiori per coloro che si sottopongono alle opzioni di trattamento più invasive.

Dissezione del cavo ascellare e mastectomia sono le più invasive e risultano incrementare il rischio di complicanze post-chirurgiche, specialmente nel lungo termine (De Groef et al., 2015; Hayes et al., 2012)

Numerosi articoli scientifici sottolineano l'importanza di effettuare un trattamento fisioterapico per prevenire, o per trattare, le complicanze in seguito al trattamento del carcinoma mammario. In modo particolare sottolineano l'importanza della prevenzione effettuando mobilizzazioni passive, esercizi, stretching e mantenendo uno stile di vita attivo. Queste revisioni sono però in disaccordo nell'individuare il momento ottimale per poter beneficiare di un trattamento fisioterapico volto alla prevenzione delle complicanze (De Groef et al., 2015; Hidding JT et al., 2014; Hayes et al., 2012; Shamley et al., 2005; McNeeley et al., 2010; Chan et al., 2010)

Una revisione sistematica di Shamley pubblicata nel 2005 (Shamley et al., 2005) ha analizzato interventi riabilitativi di studi randomizzati controllati con lo scopo di verificare

se un trattamento fisioterapico ritardato, rispetto ad un trattamento precoce, possa condizionare la formazione di sieroma, la perdita di liquidi e la degenza ospedaliera post chirurgica senza avere ripercussioni sulla mobilità articolare dell'arto omolaterale all'intervento. La revisione conclude che una riabilitazione ritardata riduce la formazione di sieroma ma i risultati clinici e statistici tra gli studi non permettono di trarre conclusioni definitive sulla perdita di liquidi, sulla degenza ospedaliera e sulla mobilità articolare a breve e a lungo termine perché non sono state trovate differenze significative tra i gruppi. Lo scopo di questo elaborato è invece valutare gli effetti di una riabilitazione precoce rispetto la gestione usuale post-chirurgica ed individuare, se possibile, qual è il momento migliore per iniziare una riabilitazione volta a prevenire le possibili complicanze quali riduzione del ROM, comparsa di linfedema, dolore e conseguente riduzione della qualità della vita.

## 2. MATERIALI E METODI

### *Strategie di ricerca*

La strategia di ricerca è stata impostata utilizzando le seguenti key words: “breast neoplasm”, “physioterapy”, “mastectomy”, “upper extremities”, “breast cancer”, “physiotherapy”, “physical therapy”, “early physical therapy”, “early physiotherapy” nei database MEDLINE e PEDRO senza limiti nell’anno di pubblicazione.

### *Criteri di inclusione*

Sono stati considerati eleggibili tutti gli studi randomizzati controllati (RCT) e gli studi controllati (CT) pubblicati in lingua Francese, Inglese, Italiana, Portoghese e Spagnola che trattassero di donne sottoposte ad intervento chirurgico per cancro al seno. Il gruppo di intervento (GI) è sottoposto ad un protocollo riabilitativo sperimentale che deve aver inizio entro 7 giorni dall’intervento chirurgico. Il gruppo di controllo (GC) affronta la usual care. Inoltre, si considerano i confronti di trattamenti riabilitativi dove il GC si sottopone allo stesso trattamento del GI ma in tempi diversi (dopo 7 giorni dall’intervento chirurgico). Gli outcome considerati sono: misurazione del ROM dell'arto omolaterale all'intervento chirurgico, valutazione del volume dell'arto (linfedema), valutazione del dolore e della qualità di vita.

### *Selezione degli studi*

Sono stati selezionati in prima istanza i record sulla base del titolo ed abstract e, in un secondo momento i full text degli articoli da parte di un revisore.

### *Raccolta dati*

Gli studi inclusi sono stati analizzati nelle proprie caratteristiche generali. Sono stati infatti estratti i dati relativi ad autore, anno, obiettivo dello studio, disegno dello studio, numero pazienti nel gruppo di intervento sperimentale (GI) e nel gruppo di controllo (GC), età media delle pazienti, piano di trattamento GI e GC, tipologia di intervento chirurgico, outcome e follow-up. I dati sono stati estratti da un revisore.

### *Valutazione della qualità*

Tutti gli studi inclusi nella revisione sono stati valutati metodologicamente tramite l'analisi dei rischi di bias della Cochrane Collaboration (Higgins et al., 2011). Complessivamente uno studio è stato giudicato a basso rischio di bias quando possiede almeno due dei seguenti criteri: allocazione in cieco, valutazione degli outcome ai follow-up in cieco e valutazione adeguata dei dati persi. Uno studio è valutato complessivamente ad alto rischio quando non possiede almeno due dei seguenti criteri: allocazione in cieco, valutazione degli outcome ai follow-up in cieco e valutazione adeguata dei dati persi; è valutato invece nel complesso incerto rischio (unclear) quando non si riportano sufficienti informazioni per almeno due dei seguenti criteri: allocazione, valutazione in cieco ed analisi dei dati persi. Inoltre, considerando che in ambito riabilitativo è molto difficile mantenere la cecità del personale che eroga la terapia e del paziente, l'item "blinding of participants and personnel" è considerato un ulteriore punteggio a sfavore nel momento in cui non è stata effettuata la randomizzazione. Il processo di valutazione è stato affidato ad un revisore.

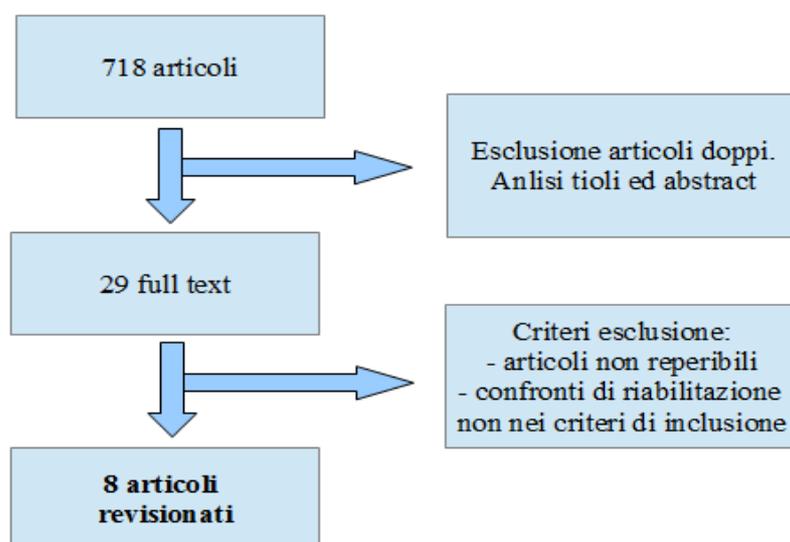
### 3. RISULTATI

#### 3.1 Selezione degli studi

Dalla ricerca effettuata sono stati analizzati in totale 718 records. Di questi, scartando gli articoli doppi, gli articoli non pertinenti al quesito di ricerca, sono stati analizzati 46 titoli ed abstracts, di cui in seguito sono state selezionate 29 pubblicazioni originali. Dopo la lettura del full text, 21 articoli non sono stati considerati perché 9 non erano reperibili e 12 avevano confronti di riabilitazione non nei criteri di inclusione (esempio, interventi a confronto dopo 7 giorni dall'intervento chirurgico).

Sono quindi stati inclusi nella revisione 8 studi clinici (Fig. 1) di cui 5 RCT e 3 CT.

Figura 1. Flow-chart per la selezione degli studi



#### 3.2 Caratteristiche degli studi

Quattro studi hanno valutato il ROM articolare, sei la presenza di linfedema e relativa incidenza, tre hanno valutato il dolore e due la qualità di vita.

Cinque studi erano RCT mentre tre studi erano CT.

Le caratteristiche generali degli studi, come disegno dello studio, obiettivo, numerosità dei gruppi ed età media delle pazienti, sono stati riassunti in Tabella 1. Tutti gli studi includono nel protocollo sperimentale la mobilizzazione dell'arto passiva o attiva e l'educazione, solo tre studi inseriscono il linfodrenaggio manuale. Il GC si sottopone alle usual care, in genere

basata sull'educazione; nessuno studio analizza l'efficacia di un trattamento riabilitativo iniziato in tempi differenti. In Tabella 2 sono descritte le caratteristiche dei protocolli riabilitativi.

Tabella 1. Caratteristiche generali

Studio	Obiettivo	Disegno di studio	Numero pz GI/GC	Età media (anni $\pm$ deviazione standard)
Yuste Sánchez et al., 2014	Valutare l'effetto di un intervento fisioterapico precoce per prevenire il linfedema (EPTG) sulla qualità della vita	RCT	76 / 77	GI=53,3 $\pm$ 10,5 GC=53,6 $\pm$ 12,1
Testa et al., 2014	Valutare: - miglioramenti funzionali della mobilità dell'articolazione gleno-omeroale, - effetto antalgico del programma di riabilitazione precoce (EPRP), - qualità della vita	CT	35 / 35	GI=54,3 $\pm$ 8,02 GC=55,3 $\pm$ 8,5
Sato et al., 2014	Analizzare l'efficacia di un intervento riabilitativo precoce per prevenire o migliorare la funzionalità dell'arto omolaterale all'intervento	CT	90 / 59	GI ALND=52,9 $\pm$ 10,1 GI SLNB=52,1 $\pm$ 12,9 GC ALND=54,3 $\pm$ 10,6 GC SLNB=53,7 $\pm$ 9,5
Scaffidi et al., 2012	Valutare la funzionalità del braccio omolaterale all'intervento per cancro al seno e l'impatto delle complicanze post-operatorie intervenendo o meno con un programma di riabilitazione precoce. In secondo luogo valutare le comorbidità in seguito a ALND o SLNB	CT	58 / 25	GI=52,1 $\pm$ 11,9 GC=49,6 $\pm$ 8,8
Zimmermann et al., 2012	Valutare l'efficacia del drenaggio linfatico manuale nella prevenzione del linfedema secondario post-chirurgico per cancro al seno	RCT	33 / 34	GI=60,3 $\pm$ 8,2 GC=58,6 $\pm$ 12,2
Lacomba et al., 2010	Determinare l'efficacia di un intervento riabilitativo precoce per ridurre il rischio di formazione di linfedema secondario a chirurgia per cancro al seno	RCT	59 / 57	GI=52,9 $\pm$ 10,7 GC=52,9 $\pm$ 12,5
Sagen et al., 2009	Verificare lo sviluppo di linfedema, dolore, e la sensazione di pesantezza al braccio in seguito a due tipi di trattamento che si basano su livelli di attività fisica differenti degli AASS	RCT	100 / 104	GI=54,3 $\pm$ 5,1 GC=55,3 $\pm$ 5,3
Kilgour et al., 2008	Esaminare l'effetto di un programma riabilitativo domiciliare (HBE)	RCT	16 / 11	GI=50,6 $\pm$ 9,3 GC=49,1 $\pm$ 5,7

Tabella 2. Analisi Protocollo

Studio e obiettivo	Trattamento GI	Trattamento GC	Parametri temporali trattamento	Procedura chirurgica	Outcome	Valutazioni
Yuste Sánchez et al., 2014 valutare l'effetto di un intervento fisioterapico precoce per prevenire il linfedema (EPTG) sulla qualità della vita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfodrenaggio manuale sul torace e al braccio (terzo prossimale e spalla)</li> <li>• massaggio cicatrice</li> <li>• mobilizzazione attiva della spalla associata ad attività funzionali</li> <li>• esercizi di propriocezione</li> <li>• educazione</li> </ul>	Educazione	Inizio: tra il 3° e il 5° giorno post-chirurgico Cadenza: 3 volte a settimana per 3 settimane, 30-45'	Chirurgia per cancro al seno e ALND	EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ BR23	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizzazione, pre-intervento</li> <li>- dopo l'intervento chirurgico, prima del trattamento riabilitativo</li> <li>- dopo il trattamento riabilitativo</li> <li>- a 3 mesi dall'intervento ch</li> <li>- a 6 mesi</li> <li>- a 12 mesi</li> </ul>
Testa et al., 2014 Valutare: - miglioramenti funzionali della mobilità dell'articolazione gleno-omerale, - effetto antalgico del programma di riabilitazione precoce (EPRP), - qualità della vita	<p>1° seduta; durata: 40'</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flesso-estensione, lateroflessioni e rotazioni attive del rachide cervicale</li> <li>• Mobilizzazione passiva e attiva-assistita di dita, mano, polso e gomito</li> </ul> <p>2° seduta fino alla rimozione del drenaggio; durata: 40'</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• esercizi della prima seduta</li> <li>• mobilizzazione passiva in flessione, abduzione, adduzione e circonduzione della spalla</li> <li>• rotazione esterna ed interna attive</li> <li>• esercizi attivi</li> </ul> <p>Sedute successive alla rimozione dei drenaggi; durata: 60'</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• esercizi posturali</li> <li>• stretching</li> <li>• esercizi attivi di abduzione, flessione, rotazione esterna ed interna dell'articolazione gleno-omerale</li> </ul>	Usual care – nessun trattamento fisioterapico	Inizio: 2° giorno post-operatorio Cadenza: 5 volte a settimana per la durata del mantenimento del drenaggio. Dopo la rimozione del drenaggio 20 sedute 5 volte a settimana	Mastectomia radicale modificata di Madden o quadrantectomia con ALND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ROM di spalla</li> <li>• VAS</li> <li>• EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ BR23</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pre-intervento</li> <li>- 5 giorni post-chirurgia</li> <li>- 1 mese post-chirurgia</li> <li>- 6 mesi post-chirurgia</li> <li>- 12 mesi post-chirurgia</li> </ul>

Sato et al., 2014  Analizzare l'efficacia di un intervento a precoce fino a 3 mesi post-operatori per prevenire o migliorare la funzionalità dell'arto omolaterale all'intervento	Programma educazionale per la prevenzione o il miglioramento del gonfiore post-operatorio, del dolore, della diminuzione del ROM della spalla, del senso di addormentamento, riduzione della forza muscolare del braccio o della sensazione di sentirne tirare la pelle.*	Usual care	Inizio: 1° giornata post-operatoria per poi proseguire a domicilio	Chirurgia per cancro al seno-Non meglio specificata	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Circonferenza dell'arto</li> <li>• ROM della spalla</li> <li>• Forza della presa della mano</li> <li>• SPOFIA</li> <li>• DASH</li> </ul>	pre-intervento - a 1 settimana dall'intervento ch - a 1 mese dall'intervento ch - a 3 mesi dall'intervento ch
Scaffidi et al., 2012  Valutare la funzionalità del braccio omolaterale all'intervento per cancro al seno e l'impatto di complicanze post-operatorie intervenendo o meno con un programma di riabilitazione precoce. In secondo luogo valutare le comorbidità in seguito a ALND o SLNB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educazione preoperatoria in forma scritta</li> <li>• Durata trattamento 30-40'</li> <li>• respirazione profonda</li> <li>• tecniche di rilassamento</li> <li>• stretching dei muscoli del collo</li> <li>• elevazione, abduzione, rotazione esterna e interna della spalla</li> <li>• flesso-estensione del gomito</li> <li>• istruzione sulle posizioni da mantenere e sugli esercizi domiciliari da eseguire 3 v/die</li> </ul> NB: se necessaria prescritta fisioterapia ambulatoriale se presenti effetti collaterali alla chirurgia	Educazione preoperatoria in forma orale NB: se necessaria prescritta fisioterapia ambulatoriale se presenti effetti collaterali alla chirurgia	Inizio: 1 giorno post-intervento fino alla dimissione (3-7 giorni) Cadenza: giornaliera	Quadrantectomia o mastectomia e SLNB e/o ALND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ROM di spalla e braccio</li> <li>• Costant &amp; Murley Score</li> <li>• Presenza di linfedema</li> <li>• Prescrizione di fisioterapia ambulatoriale a 60 e a 180 giorni</li> </ul>	15-30 giorni post-chirurgia - 60 giorni post-chirurgia - 180 giorni post-chirurgia
Zimmermann et al., 2012  valutare l'efficacia del drenaggio linfatico manuale nella prevenzione del linfedema secondario post-chirurgico per cancro al seno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drenaggio linfatico manuale</li> <li>• Usual Care: esercizi per AASS e per il torace</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usual care</li> <li>• Auto-drenaggio (non specificato)</li> </ul>	Inizio: 2° giorno post-chirurgico Cadenza 5 volte a settimana per 2 settimane, a seguire 2 volte a settimana fino a 6 mesi dall'intervento	Mastectomia o quadrantectomia e SLDB o ALDN associate a terapia adiuvante	volume AS immerso nell'acqua	prima della chirurgia - 2 giorni post-chirurgia - 7 giorni post-chirurgia - 14 giorni post-chirurgia - 3 mesi post chirurgia - 6 mesi post-chirurgia
Torres-Lacomba et al., 2010  Determinare l'efficacia di un intervento riabilitativo precoce per ridurre il rischio di formazione di linfedema secondario a chirurgia per cancro al seno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfodrenaggio manuale Leduc, massaggio della cicatrice;</li> <li>• stretching dei muscoli della spalla e periscapolari,</li> <li>• esercizi di mobilizzazione attiva o attiva/assistita per la spalla,</li> <li>• attività funzionali;</li> <li>• allenamento propriocettivo</li> <li>• educazione</li> </ul>	Educazione	Inizio: 3/5 giorni post dimissione (non definita) Cadenza: 3 v/sett per 3 settimane (per entrambi)	Chirurgia per cancro al seno unilaterale non specificata + dissezione ascellare	Incidenza della comparsa del linfedema	pre-intervento ch - 4 settimane post-intervento ch - 3 mesi post-intervento ch - 6 mesi post-intervento ch - 12 mesi post-intervento ch

<p>Sagen et al., 2009</p> <p>Verificare lo sviluppo di linfedema, dolore, e la sensazione di pesantezza al braccio in seguito a due tipi di trattamento che si basano su livelli di attività fisica differenti degli AASS</p>	<p>NAR (no activity restriction)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• educazione- no restrizioni di movimento</li> <li>• fisioterapia ambulatoriale 2-3 volte a settimana che enfatizza una resistenza progressiva moderata durante gli esercizi</li> </ul>	<p>AR (activity restriction)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• educazione- restrizioni di movimento</li> <li>• usual care (mobilizzazione passiva, massaggio leggero della spalla del braccio e della cicatrice 1 volta a settimana)</li> </ul>	<p>Inizio: 2° giorno post-operatorio</p>	<p>Mastectomia o quadrantectomia e ALND</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Differenza volumetrica dei due arti</li> <li>• insorgenza linfedema</li> <li>• VAS</li> </ul>	<p>- 3 mesi dall'intervento ch - 6 mesi dall'intervento ch - 2 anni dall'intervento ch</p>
<p>Kilgour et al., 2008</p> <p>Esaminare l'effetto di un programma riabilitativo domiciliare (HBE)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educazione</li> <li>• Esercizi domiciliari tramite video</li> </ul> <p>1° fase (3-9 gg post-intervento) 3 volte al giorno</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stretching</li> <li>• esercizi di mobilizzazione della spalla e del collo</li> <li>• esercizi di rinforzo per la mano</li> </ul> <p>2° fase (10-14) 2 volte al giorno</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stretching</li> <li>• esercizi di mobilizzazione della spalla e del collo</li> <li>• esercizi di rinforzo per la mano</li> </ul>	<p>Usual care: educazione</p>	<p>Inizio: 3° giornata post-operatoria per 11 sedute Cadenza: giornaliera</p>	<p>Mastectomia radicale modificata e ALND</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ROM della spalla</li> <li>• Forza della spalla e della presa della mano</li> <li>• Circonferenza dell'arto</li> <li>• Borg's scale RPP ed RPE</li> </ul>	<p>- pre trattamento riabilitativo - post trattamento riabilitativo</p>

GI gruppi di intervento; GC gruppo di controllo; SLNB sentinel lymph-node biopsy; ALND axillary lymph-node dissection; ROM range of motion; SPOFIA Subjective Perception of Post-Operative Functional Impairment of the Arm; DASH Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand; EORTC QLQ European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality Of Life Questionnaire; RPP Rating of Perceived Pain; RPE Rating of Perceived Exertion

\*Trattamento specificato nell'articolo "Development of a program for preventing, and improving postoperative functional impairment of the upper limbs in breast cancer survivors. Bull. Sch. Health Sci. Tohoku Univ., 21, 65-75 (abstract in English, text in Japanese)

### 3.3 Qualità degli studi

In generale nessuno degli studi inclusi ha osservato il blinding dei partecipanti e di chi eroga la terapia, mentre quattro studi (Yuste Sánchez et al., 2014; Zimmermann et al., 2012; Torres Lacomba et al., 2010; Sagen et al., 2009) hanno tenuto il cieco dei valutatori e altri quattro (Testa et al., 2014; Sato et al., 2014; Scaffidi et al., 2012; Kilgour et al., 2008) non hanno fornito un reporting adeguato per poterlo giudicare. Il blinding dei valutatori è molto importante per gli outcome soggettivi come ad esempio il dolore. Tutti gli studi hanno evitato il selective outcome reporting. L'analisi del rischio di bias dei singoli articoli è presentato in Figura 2 di cui i dettagli specifici sono descritti in Tabella 3. Complessivamente tre studi sono ad alto rischio, quattro a basso rischio e uno ad incerto rischio di bias.

Figura 2. Analisi Risk of Bias

Yuste Sánchez 2014	?	+	-	+	+	+	?
Testa 2014	-	-	-	?	?	+	-
Sato 2014	-	-	-	?	+	+	-
Scaffidi 2012	-	-	-	?	+	+	-
Zimmermann 2012	?	?	-	+	?	+	-
Torres Lacomba 2010	?	+	-	+	+	+	?
Sagen 2009	+	+	-	+	+	+	?
Kilgour 2008	+	+	-	?	+	+	-
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of the outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other bias

Tabella 3. Analisi Risk of Bias

**Yuste-Sánchez 2014**

Bias	Giudizio autori	Supporto al giudizio
Sequence generation	Unclear	Non ci sono informazioni sufficienti
Allocation concealment	Basso rischio	“..allocated by computer using EPIDAT version 3.1 (Xunta de Galicia, Spain)”
Blinding of participants and personnel	Alto rischio	Personale e pazienti non in cieco
Blinding of outcome assessment	Basso rischio	“A different physiotherapist did the two initial and four follow-up assessments of all participants and remained blinded to group allocation.”
Incomplete outcome data	Basso rischio	Le ragioni dei dati persi in entrambi i gruppi sono simili e non sbilanciano la loro numerosità
Selective reporting	Basso rischio	Tutti gli outcome pre-specificati sono riportati nei risultati
Other bias	Unclear	“The fact that the therapeutic education program was administered by different physiotherapists may have influenced outcomes”

**Testa 2014**

Bias	Giudizio autori	Supporto al giudizio
Sequence generation	Alto rischio	Patients of the control group from March 2010 to August 2010 were treated following to the old rehabilitation guidelines. Patients of the treated group from September 2010 to February 2011 were treated adopting exercises described in the guidelines for rehabilitation in breast cancer patient published on 2005 by the Italian society of senology” Commento: no sequence generation
Allocation concealment	Alto rischio	“Patients of the control group from March 2010 to August 2012 were treated following to the old rehabilitation guidelines. Patients of the treated group from September 2010 to February 2011 were treated adopting exercises described in the guidelines for rehabilitation in breast cancer patient published on 2005 by the Italian society of senology” Commento: no allocation concealment
Blinding of participants and personnel	Alto rischio	Personale e pazienti non sono in cieco
Blinding of outcome assessment	Unclear	No sufficienti informazioni
Incomplete outcome data	Unclear	No sufficienti informazioni
Selective reporting	Basso rischio	Tutti gli outcome pre-specificati sono riportati nei risultati
Other bias	Alto rischio	È un potenziale rischio di bias il disegno di studio

**Sato 2014**

Bias	Giudizio autori	Supporto al giudizio
------	-----------------	----------------------

Sequence generation	Alto rischio	“Patients were allocated to the intervention or control group according to their wishes” Commento: no sequence generation
Allocation concealment	Alto rischio	“Patients were allocated to the intervention or control group according to their wishes” Commento: no allocation concealment
Blinding of participants and personnel	Alto rischio	Pazienti e personale non in cieco
Blinding of outcome assessment	Unclear	Non è definito se il valutatore fosse in cieco o meno
Incomplete outcome data	Basso rischio	Le ragioni dei dati persi in entrambi i gruppi sono simili e non sbilanciano la loro numerosità di partenza
Selective reporting	Basso rischio	Tutti gli outcome pre-specificati sono riportati nei risultati
Other bias	Alto rischio	È un potenziale rischio di bias il disegno di studio

### **Scaffidi 2012**

Bias	Giudizio autori	Supporto al giudizio
Sequence generation	Alto rischio	“Group A, patients enrolled between May 2006 and August 2006; Group B, patients enrolled between August 2006 and March 2007” Commento: no sequence generation
Allocation concealment	Alto rischio	“Group A, patients enrolled between May 2006 and August 2006; Group B, patients enrolled between August 2006 and March 2007” Commento: no allocation concealment
Blinding of participants and personnel	Alto rischio	Pazienti e personale non in cieco
Blinding of outcome assessment	Unclear	No sufficienti informazioni
Incomplete outcome data	Basso rischio	No drop-out
Selective reporting	Basso rischio	Tutti gli outcome pre-specificati sono riportati nei risultati
Other bias	Alto rischio	È un potenziale rischio di bias il disegno di studio

### **Zimmermann 2012**

Bias	Giudizio autori	Supporto al giudizio
Sequence generation	Unclear	No sufficienti informazioni
Allocation concealment	Unclear	No sufficienti informazioni
Blinding of participants and personnel	Alto rischio	Pazienti e personale non in cieco
Blinding of outcome assessment	Basso rischio	Il valutatore non è in cieco ma l'outcome utilizzato (volume dell'arto in ml) non è influenzabile dalla mancata cecità
Incomplete outcome data	Unclear	No sufficienti informazioni

Selective reporting	Basso rischio	Tutti gli outcome pre-specificati sono riportati nei risultati
Other bias	Alto rischio	Inclusione donne sottoposte a terapia adiuvante

### **Torres Lacomba**

Bias	Giudizio autori	Supporto al giudizio
Sequence generation	Unclear	Non ci sono informazioni sufficienti
Allocation concealment	Basso rischio	“...allocated by computer using EPIDAT version 3.1 (Xunta de Galicia, Spain)”
Blinding of participants and personnel	Alto rischio	Personale e pazienti non sono in cieco
Blinding of outcome assessment	Basso rischio	“A different physiotherapist did the two initial and four follow-up assessments of all participants and remained blinded to group allocation.”
Incomplete outcome data	Basso rischio	No drop-out
Selective reporting	Basso rischio	Tutti gli outcome pre-specificati sono riportati nei risultati
Other bias	Unclear	“we believe that measurement error might have the effect of slightly increasing the variance in the measurement, but not in a biased way.”

### **Sagen**

Bias	Giudizio autori	Supporto al giudizio
Sequence generation	Basso rischio	“Simple randomization in blocks of 10 was performed using a computer-generated program”
Allocation concealment	Basso rischio	"The assignment scheme was given to the patients in sealed envelopes in a series of consecutive numbers."
Blinding of participants and personnel	Alto rischio	Personale e pazienti non sono in cieco
Blinding of outcome assessment	Basso rischio	The allocation was masked to the outcome assessor
Incomplete outcome data	Basso rischio	“Outcome data were analyzed on an intention to treat (ITT) basis using the last observation carryforward method and including all randomized patients, non-compliers, and participants lost to follow-up”; sono descritte le ragioni dei drop-out che sono simili per entrambi i gruppi
Selective reporting	Basso rischio	Tutti gli outcome pre-specificati sono riportati nei risultati
Other bias	Unclear	the physical activity questionnaire for the upper limbs has not been validated

### **Kilbour**

Bias	Giudizio autori	Supporto al giudizio
Sequence generation	Basso rischio	We generated a computerized random number list

Allocation concealment	Basso rischio	subject allocation sequence was created from the list
Blinding of participants and personnel	Alto rischio	Pazienti ed operatori non in cieco
Blinding of outcome assessment	Unclear	“the subjects met with the therapist who conducted the pre-surgical, baseline assessments. The therapist was blinded to the group assignment.” Commento: non è definito se anche per le successive valutazioni il valutatore è in cieco
Incomplete outcome data	Basso rischio	No drop-out
Selective reporting	Basso rischio	Tutti gli outcome pre-specificati sono riportati nei risultati
Other bias	Alto rischio	L'aderenza al trattamento diminuisce nel tempo e “We did not ask the women of the UC group to record any of their exercise or activity habits visit because this was not part of the typical UC. Therefore, we are unsure whether or not these women followed any form of exercise or the exercises described in the brochure.”

### **3.4 Analisi degli outcome**

In appendice 1 vengono riportati schematicamente i dati e alcuni grafici dei risultati ottenuti ai follow-up degli otto studi inclusi nella revisione. Di seguito verranno analizzati e poi discussi i risultati dei singoli outcome.

#### **3.4.1 ROM articolare di spalla**

Il ROM articolare di spalla è stato analizzato da quattro studi.

Testa et al. iniziano il trattamento riabilitativo il 2° giorno post-operatorio. Flessione ed abduzione dell'articolazione gleno-omeroale hanno ottenuto gli stessi risultati: ad ogni follow-up la differenza di ROM tra i gruppi è statisticamente significativa. Per quanto riguarda la flessione, ad esempio, al 5° giorno rilevano una differenza statisticamente significativa tra i gruppi. Il GI ha 129,1° ( $\pm 21,8^\circ$ ) mentre il GC, che si sottopone alle usual care, 100,9° ( $\pm 23,8^\circ$ ). Al 12° mese post operatorio il GI ha 164,4° ( $\pm 5,6^\circ$ ) di flessione mentre GC 139,1° ( $\pm 7,2^\circ$ ).

La comparazione dei gradi di flessione raggiunti, all'interno dello stesso gruppo, tra il baseline e il follow-up a 12 mesi, riporta una differenza non statisticamente significativa per il GI ( $p=0,61$ ) e una differenza statisticamente significativa per GC ( $p<0,001$ ), il GC al baseline ha in media 168,6° ( $\pm 7,2$ ) di flessione mentre a 12 mesi 139,1° ( $\pm 7,2^\circ$ ).

Gli stessi risultati a 12 mesi sono stati ottenuti anche per l'abduzione (GI  $p=0,054$ ; GC  $p<0,001$ ) e l'intrarotazione (GI  $p=0,24$ ; GC  $p<0,05$ ). L'extrarotazione risulta avere una differenza significativa tra i gruppi solo al sesto mese post-operatorio.

Lo studio di Sato et al., che valuta l'effetto di un programma educativo vs usual care in pz con axillary lymph-node dissection (ALND) o sentinel lymph-node biopsy (SLNB), al contrario non ha riscontrato differenze in termini di mobilità articolare dell'articolazione gleno-omerale.

Scaffidi et al. hanno riscontrato che al 180° giorno post-chirurgico nel GI solo il 12% delle pazienti (7/58) hanno una restrizione del movimento, nel GC, che si sottopone alle usual care, invece sono 11 pazienti su 25, ovvero il 44%; questa differenza è statisticamente significativa ( $p=0,001$ ).

In seguito al programma domiciliare di esercizi di Kilgour et al., alla valutazione post trattamento si rileva che il GI ha ottenuto un miglioramento significativo nel tempo sia in flessione che in abduzione di spalla (Flex  $p=0,003$ , Abd  $p=0,036$ ) rispetto al GC, che riceve solo un intervento educativo, nel quale non si rilevano sostanziali differenze. Valutando invece la rotazione esterna non si verificano miglioramenti significativi nel tempo in nessuno dei due gruppi.

Tre di questi autori hanno riscontrato quindi un miglioramento significativo nel GI in seguito al protocollo sperimentale rispetto al GC, la mobilizzazione precoce dell'arto pare quindi essere efficace nel prevenire la riduzione del ROM.

### ***3.4.2 Il linfedema secondario e relativa incidenza***

Sei studi trattano il linfedema come conseguenza del trattamento chirurgico per tumore al seno.

Sato et al. nel 2014 non riporta differenze statisticamente significative per quanto riguarda la circonferenza dell'arto tra GI e GC alle valutazioni ad una settimana, ad un mese e a tre mesi, sia per le pazienti sottoposte a ALND che per quelle sottoposte a SLNB.

Lo studio di Scaffidi et al. del 2012 riporta invece che a 60 giorni dall'intervento non si sono registrate differenze significative tra GI e GC ( $p=0,605$ ), per quanto riguarda la linfoasi, ma a 180 giorni la significatività risulta essere presente ( $p=0,036$ ). Rispetto all'analisi effettuata comparando solo le pazienti mastectomizzate nei due gruppi non si evidenziano differenze. Comparando invece, all'interno dello stesso gruppo,

mastectomizzate vs quadrantectomia si osserva che a 180 giorni dall'intervento chirurgico, la differenza tra i due approcci chirurgici è statisticamente significativa ( $p=0,028$ ) a favore della quadrantectomia. Lo studio compara inoltre pazienti sottoposte a SLNB vs ALND all'interno dei due gruppi. Da questa analisi risulta che, per quanto riguarda la linfostasi, la differenza tra SLNB e ALND, all'interno del GI, non è statisticamente significativa ( $p=0,071$ ), va però sottolineato che le pazienti con SLNB presentano meno sintomi legati al linfedema.

Nel 2012 Zimmermann et al. valutano l'efficacia del linfodrenaggio manuale per prevenire la comparsa di linfedema secondario in seguito al trattamento chirurgico per tumore al seno.

I risultati di questo studio riportano che nel GC, che non effettua il drenaggio linfatico manuale, a partire dal secondo giorno post-operatorio, si registra un incremento progressivo del volume dell'arto fino all'ultimo follow-up di 6 mesi. Il GI invece, che si sottopone a linfodrenaggio, a partire dal settimo giorno post-intervento registra un decremento del volume dell'arto.

A 6 mesi dall'intervento chirurgico, nel GI la differenza tra il volume dell'arto prima della chirurgia e il volume registrato all'ultimo follow-up non è statisticamente significativa ( $p=0,9089$ ); nel GC invece il p value è pari a 0,0033. Questo studio dichiara che il linfodrenaggio manuale, a sei mesi dall'intervento, ha effetto anche sulle pazienti sottoposte a radioterapia.

Torres Lacomba et al. nel 2010 valutano l'incidenza della comparsa di linfedema in seguito ad un trattamento riabilitativo precoce post-intervento chirurgico che comprende il drenaggio linfatico manuale. L'incidenza del linfedema secondario nel GC, che riceve un intervento educativo, è pari al 25% dei casi, ovvero 14 donne su 57, nel GI invece compare in 7 delle 59 pazienti, ovvero nel 7% dei casi. La differenza tra i due gruppi è statisticamente significativa in quanto ha un p value di 0,013.

A 12 mesi dall'intervento la differenza tra l'arto operato e quello non operato aumenta in entrambi i gruppi, ma nel GC il volume medio dell'arto è maggiore del 5,1% rispetto a quello sano mentre nel GI è aumentato mediamente dell' 1,6%. La differenza tra i due gruppi ha un p value pari a 0,0065 quindi è statisticamente significativa a favore del GI. Valutando la circonferenza dell'arto in diversi punti si è evidenziato che la differenza massima tra due punti adiacenti è maggiore nel GC (1,15 cm) rispetto al GI (0,68 cm) e la

differenza tra i due ha un p value pari a 0,0207. In generale, a 12 mesi post-chirurgia il linfedema si è sviluppato 4 volte più velocemente nel GC rispetto al GI.

Nel 2009 Sagen et al. confrontano i risultati ottenuti in seguito a due programmi, uno basato sulla restrizione di movimento (GC) e uno basato sulla non restrizione di movimento (GI). Questo studio non registra differenze significative tra i gruppi ai follow-up ed in entrambi i gruppi segnala un aumento del volume dell'arto. La percentuale di pazienti che hanno sviluppato linfedema a 3 mesi è del 5% per GI e del 7% per GC, a 2 anni è del 13% per entrambi i gruppi.

Kilgour et al. nel 2008, comparando un programma di "home based exercise" vs usual care, basata sull'educazione, registra che nel periodo post-operatorio si ha una riduzione della circonferenza dell'arto sia a 5 che a 10 cm di distanza dal bordo dell'epicondilo laterale dell'omero distalmente ( $p < 0,001$ ) in entrambi i gruppi, ma non c'è una differenza significativa tra GI e GC.

Riassumendo, tre studi su sei riportano risultati a favore di un intervento riabilitativo precoce per prevenire la comparsa del linfedema, gli altri non hanno riportato differenze tra GI e GC.

### **3.4.3 Dolore**

Tre studi analizzano l'aspetto del dolore.

Nello studio di Testa et al. è stato analizzato tramite la scala VAS. Il dolore percepito in 5° giornata post-operatoria è simile in entrambi i gruppi ma a partire dal 1° mese fino al 12° post-operatorio il GI manifesta un grado di dolore ridotto rispetto al GC ( $p < 0,001$ ).

Sagen et al. nel 2009 riportano che il dolore e il senso di pesantezza all'arto omolaterale all'intervento durante le attività è significativamente più alto nel GI (No activity restriction) rispetto al GC (Activity restriction) sia a 3 che a 6 mesi dopo la chirurgia, non c'è però differenza al follow-up a 2 anni.

Lo studio di Kilgour et al. del 2008 valuta il dolore attraverso la "Borg's category scale for perceived pain" in seguito agli esercizi programmati. In questo studio gli autori riportano che il GI (Home Based Exercise) riporta  $2,51 \pm 1,20$  A.U. (arbitrary units) che rispecchia un livello basso di dolore durante il periodo di intervento. Il GC riporta  $3,38 \pm 3,34$  A.U., la differenza tra i due gruppi però non è statisticamente significativa.

Alla luce dei risultati riportati non è possibile definire se un intervento riabilitativo precoce

abbia effetto sul dolore percepito.

#### ***3.4.4 Qualità di vita***

Due studi inclusi nella revisione analizzano la qualità di vita in seguito all'intervento per cancro al seno.

Lo studio di Yuste Sánchez del 2014 analizza la qualità di vita attraverso le scale EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ BR23 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality Of Life Questionnaire) e riporta che un trattamento fisioterapico iniziato tra il 3° e il 5° giorno post-operatorio ha portato ad un miglioramento maggiore della qualità della vita nel tempo nel GI, ma non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi se non per gli items funzione fisica e funzione sociale. Nel GC, che riceve solo un intervento educativo, è stato rilevato un peggioramento per quasi tutti gli outcome delle scale ad eccezione della sfera cognitiva.

Lo studio di Testa et al., dello stesso anno, utilizza le stesse scale di Yuste Sánchez e rileva che, iniziando un trattamento riabilitativo il 2° giorno post-operatorio, il GI, a 6 mesi dall'intervento chirurgico, manifesta un generale e statisticamente significativo miglioramento della qualità di vita. In particolare nel GI hanno notato un miglioramento generale della salute e della funzione sociale ed emozionale, in oltre sono migliorati i sintomi quali fatica, dolore, insonnia e inappetenza. Il GI, rispetto al GC ha una migliore accettazione dell'immagine del proprio corpo ed è più fiducioso nelle prospettive future. Il GC ha manifestato un peggioramento generale delle condizioni di salute. Sono state rilevate differenze statisticamente significative per quanto riguarda la percezione del proprio corpo e della propria salute e la fiducia nel futuro a favore del GI.

In entrambi gli studi si rileva quindi un miglioramento della qualità della vita.

#### ***3.5 Analisi tempistiche***

Dalla ricerca effettuata non si riscontrano studi che confrontano l'efficacia dello stesso trattamento iniziato con tempistiche differenti, ovvero GI entro una settimana dall'intervento chirurgico, GC dopo una settimana. Non si può quindi trarre nessuna conclusione su quale sia il momento migliore per iniziare la riabilitazione.

#### 4. DISCUSSIONE

Il miglioramento delle tecniche chirurgiche per il carcinoma mammario aumenta la sopravvivenza delle pazienti ma comporta alcune complicanze legate all'intervento chirurgico. Le più comuni sono la riduzione del ROM, debolezza degli arti superiori, linfedema, dolore e riduzione della qualità della vita (Tatham et al., 2014).

Il ROM articolare, valutato da quattro studi ( Testa 2014, Sato 2012, Scaffidi 2012 e Kilgour 2008) ha riscontrato un miglioramento significativo nel GI in seguito al protocollo sperimentale rispetto al GC per 3 dei 4 studi. Solamente lo studio di Sato non ha riscontrato differenze in termini di mobilità dell'articolazione gleno-omeroale, ma bisogna considerare che i programmi riabilitativi sono stati differenti. Infatti, Sato et al. propongono un programma riabilitativo educazionale, basato soprattutto sulla compliance della paziente, per una durata di 3 mesi, a differenza degli altri studi che prevedono un programma prettamente motorio di riabilitazione ambulatoriale (Testa 2014 e Scaffidi 2012) con un fisioterapista dedicato oppure domiciliare con il supporto di un video (Kilgour 2008).

Per il recupero del ROM sembra essere più efficace effettuare una serie di sedute ambulatoriali, oppure un programma domiciliare per breve tempo con supporto video anche se considerando la qualità di questi studi, 3 su 4 sono ad alto rischio di bias( non sono studi randomizzati, i fisioterapisti e pazienti non sono in cieco e non si hanno informazioni sulla cecità della valutazione), i loro risultati sono da valutare con attenzione.

La presenza di linfedema, e relativa incidenza, è stata analizzata da 6 studi (Sato 2014, Scaffidi 2012, Zimmermann 2012, Torres Lacomba 2010, Sagen 2009, e Kilgour 2008) e in 3 di questi (Scaffidi 2012, Zimmermann 2012, Torres Lacomba 2010) è stato riscontrato un effetto positivo del programma riabilitativo sulla comparsa del linfedema, in particolare nel lungo termine: gli studi di Zimmermann e di Torres-Lacomba effettuano come trattamento il drenaggio linfatico manuale mentre gli altri studi basano il loro programma riabilitativo su educazione, mobilizzazione ed esercizi. Gli studi sul drenaggio linfatico hanno ottenuto risultati positivi sulla prevenzione del linfedema con i seguenti rischi di bias: basso per Torres-Lacomba 2010 ed incerto per Zimmermann 2012, i loro risultati si

possono definire quindi attendibili. Per quanto riguarda invece i risultati dei restanti trattamenti tre studi (Sato 2014, Sagen 2009, e Kilgour 2008) non hanno ottenuti risultati significativi ed un solo studio (Scaffidi 2012) riporta una differenza significativa a 180 giorni dall'intervento a favore del trattamento sperimentale. Questi risultati però non si possono considerare attendibili in quanto due studi sono a basso rischio (Sagen 2009, Kilgour 2008) e due sono suscettibili a bias (mancata randomizzazione, fisioterapisti, pazienti e valutatori non in cieco) (Sato 2014, Scaffidi 2012). Considerando i risultati discordanti ottenuti in seguito all'educazione e alla mobilizzazione e considerando l'analisi qualitativa di questi studi non è possibile trarre conclusioni sulla loro efficacia per la prevenzione del linfedema mentre potrebbe essere opportuno inserire il linfodrenaggio manuale per prevenire il linfedema secondario e diminuire il volume dell'arto anche alla luce della qualità degli studi anche se sono solo 2 (Zimmermann 2012, Torres Lacomba 2010).

I tre studi (Testa 2014, Sagen 2009, Kilgour 2008) che valutano il dolore hanno tutti strumenti di valutazione differenti: Testa 2014 e Sagen 2009 utilizzano la scala VAS mentre Kilgour 2008 utilizza la Borg's scale RPP e la Borg's scale RPE. Tutti e tre gli studi hanno basato il protocollo riabilitativo sperimentale sulla mobilizzazione e sugli esercizi. I risultati di questi studi sono discordanti in quanto Testa riscontra una diminuzione significativa del dolore nel GI rispetto al GC anche a 12 mesi dall'intervento, mentre Sagen riferisce che nel GI a 3 e a 6 mesi dall'intervento il dolore e il senso di pesantezza dell'arto è significativamente più alto nel GI rispetto al GC ma che a 2 anni dall'intervento non si hanno differenze. Kilgour 2008 riporta che il GI ha un valore di dolore inferiore rispetto al GC ma la differenza tra i due non è statisticamente significativa. Alla luce dei risultati discordanti ottenuti e della qualità degli studi, di cui due a basso rischio di bias (Sagen 2009, Kilgour 2008) ed uno ad alto rischio, a causa della mancata randomizzazione, delle non sufficienti informazioni sulla valutazione in cieco e della mancata cecità di personale e pazienti (Testa 2014), non si può trarre nessuna conclusione attendibile.

Due studi analizzano la qualità di vita in seguito all'intervento chirurgico per tumore al seno (Yuste Sánchez 2014 e Testa et al. 2014) registrando entrambi un miglioramento della qualità della vita per il GI ed un peggioramento per il GC, dove il GI si sottoponeva ad un

intervento riabilitativo basato sulla mobilizzazione e sugli esercizi rispetto alla usual care. Nello specifico, lo studio di Testa, ad alto rischio di bias, registra una differenza statisticamente significativa tra i gruppi a 6 mesi dall'intervento, mentre quello di Yuste Sánchez, a basso rischio di bias, riporta che solo gli items funzione fisica e funzione sociale hanno una differenza significativa tra i gruppi a 12 mesi dall'intervento. In base a questi risultati e alla qualità degli studi non si può affermare con certezza che un intervento riabilitativo applicato immediatamente dopo l'intervento chirurgico per tumore al seno migliori la qualità di vita delle pazienti.

Dalla nostra ricerca non sono emerse revisioni che analizzano l'efficacia di un intervento riabilitativo precoce, rispetto alle usual care, in seguito al trattamento chirurgico per tumore al seno per prevenire le complicanze a lungo termine.

La revisione sistematica di Shamley pubblicata nel 2005 (Shamley et al., 2005) ha analizzato interventi riabilitativi di studi randomizzati controllati con lo scopo di verificare se un trattamento fisioterapico ritardato, rispetto ad un trattamento precoce, possa condizionare la formazione di sieroma, la perdita di liquidi e la degenza ospedaliera post chirurgica senza avere ripercussioni sulla mobilità articolare dell'arto omolaterale all'intervento. La revisione conclude che una riabilitazione ritardata riduce la formazione di sieroma ma i risultati clinici e statistici tra gli studi non permettono di trarre conclusioni definitive sulla perdita di liquidi, sulla degenza ospedaliera e sulla mobilità articolare a breve e a lungo termine perché non sono state trovate differenze significative tra i gruppi. Un'altra revisione di De Groef del 2015 (De Groef et al., 2015) si proponeva di analizzare l'efficacia di quattro tipi di interventi riabilitativi (mobilizzazione passiva, stretching, terapia miofasciale ed esercizio attivo) sul dolore e sulla limitazione del ROM. In aggiunta include altri interventi riabilitativi nel programma post chirurgico individuando il momento migliore per iniziare la riabilitazione. Questa revisione trova che la mobilizzazione passiva, gli esercizi e la combinazione di stretching ed esercizi a corpo libero sono efficaci per migliorare il ROM e il dolore ma anche essi, come in questo elaborato, nonostante abbiano inclusi studi differenti, concludono che non è possibile definire il momento migliore per iniziare la riabilitazione.

I risultati di questo elaborato, per quanto riguarda il ROM articolare, sono in accordo con la revisione di De Groef del 2015; sembra quindi efficace inserire la mobilizzazione

passiva ed attiva nel trattamento per prevenire le complicanze post chirurgiche.

### ***Limitazioni dello studio***

Per la nostra ricerca sono state consultate solo due banche dati e sono stati reperiti studi solo in alcune lingue escludendone altre. Non è stata affrontata una meta-analisi degli outcome implicati a causa del numero limitato degli studi, dei diversi strumenti per valutare gli outcome e delle diverse tempistiche dei follow-up; questa avrebbe potuto dare indicazioni più sicure e basate sull'evidenza scientifica. Inoltre la ricerca, l'analisi delle caratteristiche e la validità degli articoli è stata effettuata da un solo revisore.

## **5. CONCLUSIONE**

In seguito all'analisi degli otto studi inclusi nella revisione non è possibile affermare con sicurezza che una riabilitazione iniziata entro 7 giorni dall'intervento chirurgico per tumore al seno sia la scelta migliore per le pazienti, in quanto la non ottimale metodologia di alcuni studi e il numero limitato di studi e pazienti non permette di trarre conclusioni attendibili. Pur nei limiti della qualità degli studi, i risultati sono incoraggianti per quanto riguarda gli interventi di mobilizzazione passiva ed attiva della spalla volti ad aumentare il ROM articolare. Per la comparsa di linfedema e relativa incidenza, si può affermare che una riabilitazione precoce che comprenda il drenaggio linfatico manuale può ottenere dei risultati positivi. Per gli outcome dolore e qualità della vita i risultati non mostrano ancora un trend positivo tale da incoraggiare i trattamenti riabilitativi precoci.

Una riabilitazione precoce potrebbe avere effetti positivi sulla prevenzione di alcune complicanze post-chirurgiche. Per poter definire però qual è il momento migliore per iniziare la riabilitazione è necessario condurre altri studi che valutino l'efficacia di un intervento riabilitativo che abbia inizio in momenti differenti.

## 6. BIBLIOGRAFIA

AIRC - Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro; 2013 - [www.airc.it](http://www.airc.it)

Chan DN, Lui LY, So WK. Effectiveness of exercise programmes on shoulder mobility and lymphoedema after axillary lymph node dissection for breast cancer: systematic review.- *J Adv Nurs*. 2010 Sep;66(9):1902-14. doi: 10.1111/j.1365-2648.2010.05374.x. Epub 2010 Jul 2.

De Groef A, Van Kampen M, Dieltjens E, Christiaens MR, Neven P, Geraerts I, Devoogdt N. Effectiveness of Postoperative Physical Therapy for Upper-Limb Impairments After Breast Cancer Treatment: A Systematic Review. - *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Jan 13. pii: S0003-9993(15)00010-6. doi: 10.1016/j.apmr.2015.01.006.

Hidding JT, Beurskens CH, van der Wees PJ, van Laarhoven HW4, Nijhuis-van der Sanden MW. Treatment related impairments in arm and shoulder in patients with breast cancer: a systematic review.- *PLoS One*. 2014 May 9;9(5):e96748. doi: 10.1371/journal.pone.0096748. eCollection 2014.

Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials.- *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.

Hayes SC, Johansson K, Stout NL, Prosnitz R, Armer JM, Gabram S, Schmitz KH. Upper-body morbidity after breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care.- *Cancer*. 2012 Apr 15;118(8 Suppl):2237-49. doi: 10.1002/cncr.27467.

Kilgour RD, Jones DH, Keyserlingk JR. 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 Res Treat.* 2008 May;109(2):285-95. Epub 2007 Jul 11.

McNeely ML1, Campbell K, Ospina M, Rowe BH, Dabbs K, Klassen TP, Mackey J, Courneya K. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment.- *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD005211. doi: 10.1002/14651858.CD005211.pub2.

Ronchi M., Azzoni E., Bellini L. (2012): L'intervento fisioterapico nella prevenzione delle complicanze in pazienti con esito di intervento per carcinoma mammario:revisione delle letterature. *Giornale italiano di linfologia* Febbraio 2012

Sagen A, Kåresen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up.- *Acta Oncol.* 2009;48(8):1102-10. doi: 10.3109/02841860903061683.

Sato F, Ishida T, Ohuchi N. The perioperative educational program for improving upper arm dysfunction in patients with breast cancer: a controlled trial.- *Tohoku J Exp Med.* 2014;232(2):115-22.

Scaffidi M, Vulpiani MC, Vetrano M, Conforti F, Marchetti MR, Bonifacino A, Marchetti P, Saraceni VM, Ferretti A. Early rehabilitation reduces the onset of complications in the upper limb following breast cancer surgery.- *Eur J Phys Rehabil Med.* 2012 Dec;48(4):601-11. Epub 2012 Apr 17.

Shamley DR, Barker K, Simonite V, Beardshaw A. Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review.-Breast Cancer Res Treat. 2005 Apr;90(3):263-71

Tatham B1, Smith J1, Cheifetz O1, Gillespie J1, Snowden K1, Temesy J1, Vandenberg L1. The efficacy of exercise therapy in reducing shoulder pain related to breast cancer: a systematic review.-Physiother Can. 2013 Fall;65(4):321-30. doi: 10.3138/ptc.2012-06.

Testa A, Iannace C, Di Libero L. Strengths of early physical rehabilitation programs in surgical breast cancer patients: results of a randomized controlled study.Eur J Phys Rehabil Med. 2014 Jun;50(3):275-84. Epub 2014 Feb 11.

Torres Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goñi A, Prieto Merino D, Mayoral del Moral O, Cerezo Téllez E, Minayo Mogollón E. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial.- BMJ. 2010 Jan 12;340:b5396. doi: 10.1136/bmj.b5396.

Yuste Sánchez MJ, Lacomba MT, Sánchez BS, Merino DP, da Costa SP, Téllez EC, Zapico Goñi Á. Health related quality of life improvement in breast cancer patients: secondary outcome from a simple blinded, randomised clinical trial.- Breast. 2015 Feb;24(1):75-81. doi: 10.1016/j.breast.2014.11.012. Epub 2014 Dec 10.

WHO - World Health Organization; 2013 - [www.who.int](http://www.who.int)

Zimmermann A, Wozniowski M, Szklarska A, Lipowicz A, Szuba A. Efficacy of manual lymphatic drainage in preventing secondary lymphedema after breast cancer surgery.- Lymphology. 2012 Sep;45(3):103-12.

## APPENDICE 1

### Yuste Sánchez 2014

Effect of time: Mean changes (difference) in outcomes from post-surgery measurement (A1) to each time point (A2 to A5) if no Physiotherapy is given.

Coefficients of model	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	B <sub>4</sub>	B <sub>5</sub>	P value
Areas	T3 weeks (A <sub>2</sub> e A <sub>1</sub> )	T3.months (A <sub>3</sub> e A <sub>1</sub> )	T6.months (A <sub>4</sub> e A <sub>1</sub> )	T12.months (A <sub>5</sub> e A <sub>1</sub> )	
Global*	10.5 (4.1 to 16.9)	4.5 (-1.8 to 10.9)	7.4 (1.1 to 13.8)	10.8 (4.5 to 17.2)	<0.00001
Physical*	6.9 (3.2 to 10.5)	5.4 (1.8 to 9.1)	5.5 (1.9 to 9.18)	5.8 (2.1 to 9.4)	<0.00001
Role*	13.2 (5.4 to 21.1)	17.1 (9.2 to 24.9)	16.0 (8.1 to 23.9)	21.2 (13.3 to 29.1)	<0.00001
Emotional*	7.3 (2.0 to 12.6)	9.2 (3.9 to 14.5)	11.5 (6.2 to 16.8)	13.8 (8.5 to 19.1)	<0.00001
Cognitive*	3.0 (2.5 to 8.4)	-3.4 (-8.8 to 2.1)	-0.8 (-6.3 to 4.6)	-2.0 (-7.4 to 3.5)	0,10132
Social*	8.1 (2.1 to 14.1)	4.5 (1.5 to 10.4)	2.4 (-3.6 to 8.3)	8.5 (2.5 to 14.5)	<0.00001
Fatigue**	-2.6 (-8.7 to 3.5)	8.0 (1.9 to 14.1)	-0.3 (-6.4 to 5.8)	1.2 (-4.9 to 7.3)	0,00008
Nausea, vomiting**	-5.5 (-9.7 to -1.2)	4.2 (0.0 to 8.5)	-3.3 (-7.6 to 0.9)	-5.0 (-9.3 to -0.7)	<0.00001
Pain**	-7.4 (-13.7 to -1.0)	-6.2 (-12.6 to 0.1)	-9.9 (-16.2 to -3.6)	-6.6 (-13.0 to -0.3)	0,00002
Dispnoea**	2.3 (2.1 to 6.8)	9.9 (5.5 to 14.3)	5.3 (0.9 to 9.7)	6.5 (2.1 to 11.0)	0,00002
Sleep disturbance**	-3.4 (-11.1 to 4.4)	3.3 (-4.5 to 11.0)	-1.0 (-8.7 to 6.8)	-2.2 (-9.9 to 5.6)	0,00582
Apetite loss**	-0.4 (-7.0 to 6.3)	7.2 (0.6 to 13.8)	0.6 (-6.0 to 7.2)	-6.1 (-12.7 to 0.6)	0,00009
Constipation**	-12.5 (-19.9 to -5.0)	-0.24 (-7.7 to 7.2)	-7.8 (-15.3 to -0.4)	-13.0 (-20.5 to -5.6)	<0.00001
Diarrhoea**	-1.4 (-6.0 to 3.2)	6.7 (2.1 to 11.3)	5.7 (1.1 to 10.3)	2.0 (-2.6 to 6.6)	0,00001
Financial impact**	1.2 (-4.7 to 7.0)	2.2 (-3.7 to 8.1)	1.6 (-4.3 to 7.5)	2.0 (-3.9 to 7.9)	0,03925
Body image*	3.3 (-2.1 to 8.8)	-4.3 (-9.8 to 1.1)	-1.4 (-6.8 to 4.1)	2.2 (-3.3 to 7.6)	0,00684
Future perspectives*	2.74 (-4.8 to 10.3)	3.2 (-4.3 to 10.7)	14.6 (7.1 to 22.1)	5.9 (-1.6 to 13.5)	<0.00001
Fatigue**	-4.2 (-9.2 to 0.9)	15.9 (10.8 to 20.9)	5.5 (0.5 to 10.5)	-1.9 (-6.9 to 3.1)	<0.00001
Breast symptoms**	-7.7 (-13.2 to -2.2)	-13.1 (-18.7 to -7.5)	-12.4 (-18.0 to -6.9)	-10.2 (-15.8 to -4.6)	<0.00001
Arm symptoms**	-2.7 (-8.9 to 2.7)	-5.2 (-10.6 to 0.3)	-6.4 (-11.8 to -1.0)	-3.8 (-9.2 to 1.63)	<0.00001
Upset hair loss*	3.7 (-3.3 to 10.6)	5.0 (-2.0 to 12.0)	5.9 (-1.1 to 12.9)	9.1 (2.1 to 16.1)	0,00056
Sexual function*	-0.2 (-5.3 to 4.8)	-0.5 (-5.5 to 4.6)	-1.6 (-6.7 to 3.5)	-6.9 (-11.9 to -1.8)	0,00059
Sexual enjoyment*	-3.7 (-9.6 to 2.2)	0.0 (-5.9 to 5.9)	-3.2 (-9.1 to 2.7)	-4.1 (-10.0 to 1.8)	0,38473

\*Functional scales, \*\*Symptoms.

Effect of treatment: Differences between intervention and control groups in the changes from post-surgery measurement (A1) to each time point (A2 to A5). (p-values < 0.05 are in bold font).

Coefficients of model	I <sub>2</sub>	I <sub>3</sub>	I <sub>4</sub>	I <sub>5</sub>	P value
Areas	T3 weeks (A <sub>2</sub> e A <sub>1</sub> )	T3.months (A <sub>3</sub> e A <sub>1</sub> )	T6.months (A <sub>4</sub> e A <sub>1</sub> )	T12.months (A <sub>5</sub> e A <sub>1</sub> )	
Global*	-3.4 (-12.4 to 5.6)	-3.5 (-12.4 to 5.5)	4.1 (-4.9 to 13.1)	7.3 (-1.6 to 16.3)	0,07801
Physical*	-0.1 (-5.2 to 5.1)	2.3 (-2.9 to 7.4)	5.6 (0.5 to 10.8)	8.6 (3.5 to 13.8)	0,00295
Role*	-3.6 (-14.7 to 7.5)	-1.7 (-12.9 to 9.4)	3.7 (-7.5 to 14.8)	3.1 (-8.1 to 14.2)	0,67013
Emotional*	1.1 (-6.4 to 8.6)	-2.1 (-9.6 to 5.4)	3.7 (-3.8 to 11.1)	6.1 (-1.3 to 13.7)	0,23114
Cognitive*	2.7 (-5.0 to 10.3)	5.3 (-2.4 to 12.9)	3.5 (-4.1 to 11.2)	5.6 (-2.1 to 13.3)	0,62201
Social*	-5.4 (-13.8 to 3.0)	-10.3 (-18.7 to -1.9)	3.4 (-5.0 to 11.8)	4.2 (-4.2 to 12.6)	0,00298
Fatigue**	-0.6 (-9.2 to 8.0)	-3.7 (-12.3 to 4.9)	-0.8 (-9.4 to 7.8)	-9.5 (-18.1 to -0.9)	0,17469
Nausea, vomiting**	-3.3 (-9.3 to 2.7)	-6.7 (-12.7 to -0.7)	-3.1 (-9.1 to 2.9)	-3.3 (-9.3 to 2.7)	0,31952
Pain**	1.9 (-7.0 to 10.8)	-1.6 (-10.5 to 7.3)	-2.8 (-11.7 to 6.11)	-4.4 (-13.3 to 4.5)	0,67840
Dispnoea**	-2.3 (-8.5 to 3.9)	-6.1 (-12.3 to 0.2)	1.7 (-4.6 to 7.9)	-6.0 (-12.2 to 0.2)	0,05117
Sleep disturbance**	-3.1 (-14.0 to 7.9)	-4.6 (-15.5 to 6.3)	-0.9 (-11.8 to 10.0)	-12.0 (-23.0 to -1.1)	0,21357
Apetite loss**	-5.6 (-14.9 to 3.8)	-8.0 (-17.4 to 1.3)	-4.3 (-13.6 to 5.1)	-4.1 (-13.4 to 5.3)	0,56593
Constipation**	0.0 (-10.5 to 10.5)	-7.9 (-18.4 to 2.6)	-5.9 (-16.4 to 4.6)	-4.9 (-15.4 to 5.6)	0,46670
Diarrhoea**	-0.1 (-6.6 to 6.5)	-0.7 (-7.2 to 5.8)	-2.5 (-9.0 to 4.0)	1.2 (-5.3 to 7.7)	0,86043

Financial impact**	1.8 (-6.5 to 10.1)	7.9 (-0.5 to 16.1)	-0.6 (-8.9 to 7.7)	-2.0 (-10.3 to 6.3)	0,16329
Body image*	1.3 (-6.4 to 9.0)	3.4 (-4.2 to 11.1)	5.8 (-1.9 to 13.4)	2.0 (-5.7 to 9.7)	0,64186
Future perspectives*	4.5 (-6.1 to 15.1)	5.8 (-4.8 to 16.4)	3.4 (-7.2 to 14.0)	10.7 (0.1 to 21.3)	0,38877
Fatigue**	3.4 (-3.7 to 10.5)	-1.8 (-8.8 to 5.3)	-1.6 (-8.7 to 5.5)	2.3 (-4.8 to 9.4)	0,51826
Breast symptoms**	2.8 (-5.1 to 10.7)	4.5 (-3.4 to 12.3)	3.2 (-4.7 to 11.1)	-1.3 (-9.2 to 6.6)	0,58873
Arm symptoms**	-2.1 (-9.7 to 5.6)	-8.2 (-15.9 to -0.5)	-7.7 (-15.4 to -0.1)	-7.0 (-14.7 to 0.7)	0,12971
Upset hair loss*	-0.5 (-10.4 to 9.4)	10.7 (0.9 to 20.6)	1.3 (-8.6 to 11.1)	-3.3 (-13.1 to 6.6)	0,06341
Sexual function*	5.0 (-2.2 to 12.1)	7.9 (0.7 to 15.0)	3.9 (-3.3 to 11.0)	5.5 (-1.7 to 12.6)	0,29199
Sexual enjoyment*	7.3 (-1.1 to 15.6)	3.6 (-4.7 to 11.9)	5.5 (-2.9 to 13.8)	3.2 (-5.1 to 11.5)	0,51866

\*Functional scales, \*\*Symptoms.

## Testa 2014

Shoulder mobility in degrees(°)

		Preoperative	P value	5 <sup>th</sup> day	P value	1 <sup>st</sup> month	P value	6 <sup>th</sup> month	P value	12 <sup>th</sup> month	P value
Flexion	GT	167,2 (6,4)	0,18	129,1 (21,8)	<0,001	148,1(17,5)	<0,001	153,2(11,3)	<0,001	164,4(5,6)	<0,001
(SD)	GC	168,68 (7,2)		100,9(23,8)		116,6(21,9)		123,6(13,4)		139,1(7,2)	
Abduction	GT	170,9 (5,9)	0,1	108,8(24,4)	0,002	138,5(15,5)	<0,001	159,3(11,3)	<0,001	167,9(5,0)	<0,001
(SD)	GC	169,3 (4,8)		92,2(21,7)		103,7(21,8)		139,7(18,0)		145,2(8,8)	
Internal Rotation	GT	64,8 (13,3)	0,22	41,3(11,4)	<0,001	59,7(6,5)	<0,001	63,1(11,1)	0,164	63,5(8,7)	0,71
(SD)	GC	67,0 (11,2)		42,7(14,0)		50,2(9,0)		60,2(7,5)		62,8(5,2)	
Exteranl Rotation	GT	84,5 (4,2)	0,42	52,3(13,2)	0,024	71,3(9,6)	0,069	82,9(3,8)	<0,05	83,9(3,4)	0,272
(SD)	GC	84,3 (4,2)		43,4(18,2)		67,3(8,3)		79(6,4)		82,8(5,0)	
Perceived Pain	GT	0,2 (0,4)	0,33	3,9(1,6)	0,96	2,7(0,91)	<0,001	1,4(0,5)	<0,001	1,2(0,4)	<0,001
(SD)	GC	0,1 (0,6)		3,9(1,6)		3,7(1,0)		2,9(0,7)		2,5(0,8)	

Functional and symptom outcome derived from EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 in experimental and control groups, 6 month after the intervention

	Experimental group Mean ± SD	Control group Mean ± SD	P value
Functional scales	62,3±12,0	47,2±13,7	<0,001
Global Health	75,6±15,2	61,7±8,9	<0,001
Physical functioning	75,71±15,2	59,7±19,6	<0,001
Emotional functioning	80,7±12,3	55,7±9,0	<0,001
Cognitive functioning	78±13	62,7±21,0	<0,001
Social functioning	87,3±6,5	48,5±20,2	<0,001
Symptom scales			
Fatigue	21,3±11,2	44,3±19,3	<0,001
Nausea and vomiting	1,2± 0,7	4,1±2,1	<0,001
Pain	5,7±2,1	12,2±4,3	<0,001
Dyspnoea	11,1±10,3	20,9±12,9	<0,001
Insomnia	12,7±8,2	27,4±16	<0,001
Appetite loss	2,3±1,1	8,6±2,2	<0,001
Constipation	1,3±0,7	5,4±2,2	<0,001
Diarrhea	3,4±3,3	1,8±0,7	0,02
Financial Difficulties	7,7±5,4	7,7±5,5	0,53
	Experimental group Mean ± SD	Control group Mean ± SD	P value
Functional scales			
Body image	71,4±15,8	34,8±16,6	<0,001

Sexual functioning	53,4±12,8	51,3±17,3	0,37
Sexual enjoyment	52,3±12,0	49,9±12,5	0,21
Future perspectives	76,1±11,8	42,6±21,3	<0,001
Symptom scales			
Systemic therapy side effects	13,1±9,0	29,3±19,0	<0,001
Breast symptoms	8,2±3,2	20,1±17,7	<0,001
Arm symptoms	25,3±14,2	54,8±24,6	<0,001
Upset by hair loss	22,3±11,0	38,7±22,4	<0,001

## Sato 2014

Comparison of changes in arm function over time for patients with ALND.

	Intervention (n = 39)				Control (n = 30)				F	p
	Baseline <sup>a</sup>	1 week <sup>b</sup>	1 month <sup>c</sup>	3 months <sup>d</sup>	Baseline <sup>a</sup>	1 week <sup>b</sup>	1 month <sup>c</sup>	3 months <sup>d</sup>		
	Mean (s.d.)				Mean (s.d.)					
SPOFIA (0-15)	1.1 (1.9)	6.1 (2.7)	4.6 (3.4)	2.5 (1.9)	0.6 (1.0)	6.2 (3.0)	3.4 (2.7)	3.2 (2.6)	3,34	0,02*
DASH (0-100)	8.9 (9.9)	24.9 (15.8)	15.0 (10.2)	10.5 (8.7)	6.0 (10.1)	26.8 (18.2)	12.1 (0.1)	10.4 (8.1)	0,94	0,38
Upper arm girth	0.5 (1.1)	0.6 (1.1)	0.6 (1.1)	0.6 (1.1)	-0.2 (1.0)	0.4 (1.1)	0.1 (1.0)	-0.1 (1.0)	2,42	0,08
Forearm arm girth	0.4 (1.1)	0.4 (1.2)	0.2 (1.2)	0.3 (1.1)	-0.1 (0.8)	0.1 (1.0)	0.1 (1.2)	0.2 (1.2)	0,7	0,54
Flexion shoulder	1.2 (8.1)	30.3 (28.8)	11.3 (16.7)	6.4 (9.6)	-2.4 (7.3)	31.8 (30.4)	3.8 (7.2)	2.9 (10.1)	0,93	0,38
Abduction shoulder	3.5 (12.3)	30.9 (30.5)	11.4 (14.8)	3.6 (10.5)	-1.6 (9.2)	31.2 (33.3)	3.6 (8.0)	3.0 (10.4)	0,9	0,38
Horizontal extension shoulder	0.5 (7.5)	3.6 (5.8)	2.0 (4.4)	0.5 (6.4)	-0.9 (5.7)	1.4 (7.0)	0.7 (6.6)	0.6 (5.3)	0,47	0,7
Grip strength	-0.2 (2.9)	0.6 (3.0)	0.2 (1.2)	-0.8 (4.0)	0.9 (2.9)	2.7 (3.9)	0.1 (1.2)	1.2 (3.6)	2,77	0,04*

Two-way repeated-measures ANOVA \* $p < .05$ .

<sup>a</sup> at hospital admission before operation; <sup>b</sup> day after drain removal (approximately 1 week after operation); <sup>c</sup> 1 month after operation; <sup>d</sup> 3 months after operation.

Comparison of changes in arm function over time for patients with SLNB

	Intervention (n = 39)				Control (n = 30)				F	p
	Baseline <sup>a</sup>	1 week <sup>b</sup>	1 month <sup>c</sup>	3 months <sup>d</sup>	Baseline <sup>a</sup>	1 week <sup>b</sup>	1 month <sup>c</sup>	3 months <sup>d</sup>		
	Mean (s.d.)				Mean (s.d.)					
SPOFIA (0-15)	0,7(1,4)	3,7 (2,9)	1,7 (2,3)	1,1 (1,7)	0,3 (0,8)	3,2 (2,3)	1,4 (1,7)	1,1 (1,7)	0,28	0,81
DASH (0-100)	6,7 (11,6)	23,4 (18,5)	9,5 (13,3)	7,4 (11,8)	4,7 (9,0)	16,6 (16,3)	9,6 (11,3)	5,6 (6,1)	2,13	0,14
Upper arm girth	0. 1(1,2)	0.1 (0,9)	0.1 (0,8)	0.0 (0,9)	0,1 (1,0)	0.1 (1,2)	0.1 (1,0)	0.1 (1,3)	0,1	0,95
Forearm arm girth	0.1 (1,0)	0.1 (0,9)	0.0 (1,0)	0.1 (1,0)	0,0 (0,9)	0.1 (1,2)	0.0 (1,3)	- 0,1 (1,1)	0,66	0,57
Flexion shoulder	1.7 (8.1)	18,9 (26,3)	3,9 (9,3)	3,8(14,8)	2,1 (9,1)	20,1 (26,2)	8,1(14,4)	2,0 (10,7)	0,52	0,57
Abduction shoulder	-0,1 (8,9)	17,8 (28,8)	2,3 (8,5)	3,7 (11,5)	2,1 (8,9)	18,3 (26,8)	7,2 (16,7)	1,3 (12,1)	0,72	0,46
Horizontal extension shoulder	1,3 (5,3)	3,0 (8,1)	1,2 (3,8)	0,5 (4,9)	- 0,4 (7,0)	2,4 (7,5)	1,2 (6,9)	0,4 (4,9)	0,55	0,64
Grip strength	-0,3 (2,5)	01,1(3,5)	0,3 (2,9)	- 0,2 (2,4)	-0,6 (3,8)	2,2 (3,6)	- 0,4 (4,6)	- 0,2 (3,5)	2,12	0,11

Two-way repeated-measures ANOVA.

<sup>a</sup> at hospital admission before operation; <sup>b</sup> day after drain removal (approximately 1 week after operation); <sup>c</sup> 1 month after operation; <sup>d</sup> 3 months after operation

## Scaffidi 2012

### Outcome assessment

	Group A (N=25)	Group B (N=58)	P value
I follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	76 (19)	72 (42)	0,735
II follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	52 (13)	31 (18)	0,085
Constant-Murley Score, mean $\pm$ SD	76,9 $\pm$ 7,6	79,8 $\pm$ 7,1	0,106
Lymphostasys symptoms, % (N.)	8 (2)	1,7 (1)	0,605
Prescription of outpatient physiotherapy, % (N.)	40 (10)	17,2 (10)	0,190
III follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	44 (11)	12 (7)	0,001
Constant-Murley Score, mean $\pm$ SD	87,6 $\pm$ 8,8	92,3 $\pm$ 3,9	0,001
Lymphostasys symptoms, % (N.)	20 (5)	5,2 (3)	0,036
Prescription of outpatient physiotherapy, % (N.)	20 (5)	1,7 (1)	0,024

SD: standard deviation

### Group A vs Group B comparing patients subjected to mastectomy and reconstructive surgery

	Group A (N=25)	Group B (N=58)	P value
I follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	100 (11)	93,7 (15)	0,048
II follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	72,7 (8)	62,5(10)	0,597
Constant-Murley Score, mean $\pm$ SD	73,3 $\pm$ 8,7	74,3 $\pm$ 8,5	0,759
Lymphostasys symptoms, % (N.)	9,1 (1)	0 (0)	0,235
Prescription of outpatient physiotherapy, % (N.)	63,6 (7)	50 (8)	0,703
III follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	72,2 (8)	25 (4)	0,013
Constant-Murley Score, mean $\pm$ SD	82,5 $\pm$ 9,3	90,4 $\pm$ 4,2	0,006
Lymphostasys symptoms, % (N.)	27,3 (3)	12,5 (2)	0,351
Prescription of outpatient physiotherapy, % (N.)	36,4 (4)	0 (0)	0,048

SD: standard deviation

### Group A vs Group B comparing patients subjected to lumpectomy and to mastectomy

Group A	Lumpectomy (N=10)	Mastectomy (N=15)	P value
I follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	40 (4)	100 (15)	0,001
II follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	40 (4)	60(9)	0,347
Constant-Murley Score, mean $\pm$ SD	81,1 $\pm$ 5,0	74,1 $\pm$ 7,8	0,011
Lymphostasys symptoms, % (N.)	10 (1)	7 (1)	0,334
Prescription of outpatient physiotherapy, % (N.)	30 (3)	46 (7)	0,421
III follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	20 (2)	60 (9)	0,044
Constant-Murley Score, mean $\pm$ SD	92,1 $\pm$ 6,1	84,6 $\pm$ 9,2	0,022
Lymphostasys symptoms, % (N.)	10 (1)	27 (4)	0,328
Prescription of outpatient physiotherapy, % (N.)	10 (1)	27 (4)	0,328

<b>Group B</b>	Lumpectomy (N=35)	Mastectomy (N=23)	P value
I follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	66 (23)	83 (19)	0,165
II follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	17 (6)	52(12)	0,004
Constant-Murley Score, mean ± SD	82,5 ± 4,8	75,7 ± 8,1	0,001
Lymphostasis symptoms, % (N.)	0 (0)	4 (1)	0,328
Prescription of outpatient physiotherapy, % (N.)	3 (1)	39 (9)	0,001
III follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	6 (2)	22 (5)	0,069
Constant-Murley Score, mean ± SD	93,2 ± 3,3	90,9 ± 4,4	0,029
Lymphostasis symptoms, % (N.)	0 (0)	13 (3)	0,028
Prescription of outpatient physiotherapy, % (N.)	6 (2)	0 (0)	0,647

SD: standard deviation

#### Comparison within each group between the patients subjected to SLND and those subjected ALND

<b>Group A</b>	SLND (N=9)	ALND (N=16)	P value
I follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	56 (5)	87 (14)	0,003
II follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	44 (4)	56(9)	0,575
Constant-Murley Score, mean ± SD	80,3 ± 6,2	74,5 ± 7,6	0,075
Lymphostasis symptoms, % (N.)	0 (0)	12 (2)	0,333
Prescription of outpatient physiotherapy, % (N.)	11 (1)	50 (8)	0,083
III follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	22 (2)	56 (9)	0,240
Constant-Murley Score, mean ± SD	91,9± 6,9	84,8 ± 8,9	0,079
Lymphostasis symptoms, % (N.)	0 (0)	31 (5)	0,103
Prescription of outpatient physiotherapy, % (N.)	0 (0)	31 (5)	0,103

<b>Group B</b>	SLND (N=32)	ALND (N=26)	P value
I follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	69 (22)	77 (20)	0,597
II follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	19 (6)	46 (12)	0,031
Constant-Murley Score, mean ± SD	82,7 ± 4,3	77,0 ± 8,7	0,003
Lymphostasis symptoms, % (N.)	0 (0)	4 (1)	0,313
Prescription of outpatient physiotherapy, % (N.)	3 (1)	35 (9)	0,011
III follow-up			
Mobility of shoulder-arm, % (N.)	6 (2)	23 (6)	0,038
Constant-Murley Score, mean ± SD	92,8 ± 3,3	91,5 ± 4,6	0,266
Lymphostasis symptoms, % (N.)	0 (0)	12 (3)	0,071
Prescription of outpatient physiotherapy, % (N.)	3 (1)	4 (1)	0,133

SD: standard deviation

## Zimmermann 2012

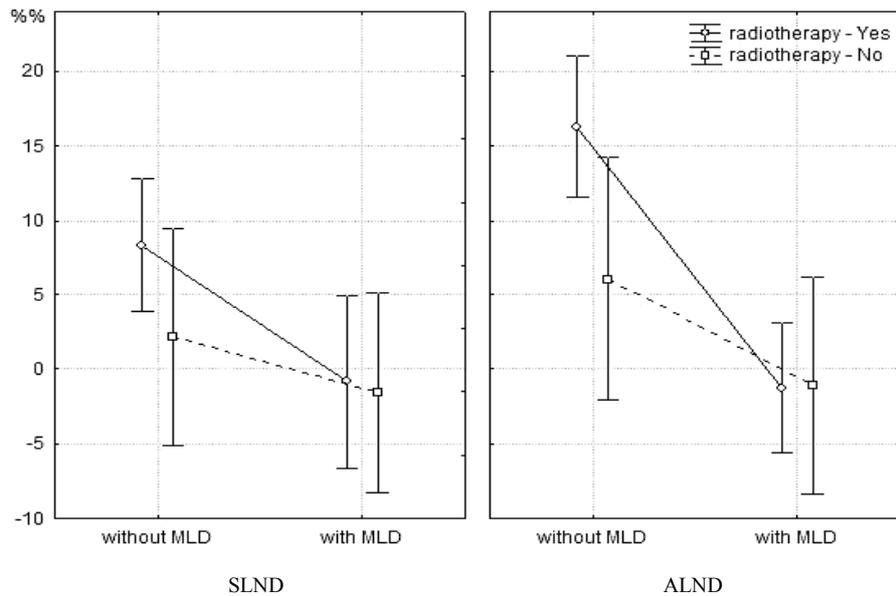
Mean values of arm volume with MLD and controls at consecutive examinations, and significance of differences between  $V_0$  before surgery (0 days) and  $V_0$  6 months after surgery

Time of examination	Women with MLD $V_0$ (ml)				Women without MLD $V_0$ (ml)			
	Non operated side		Non operated side		Non operated side		Non operated side	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0 day – before surgery	2113	482	2122	488	1914	348	1908	365
2 days after surgery	2103	487	2130	502	1904	337	1927	365
7 days after surgery	2112	482	2119	497	1922	342	1970	363
14 days after surgery	2109	483	2118	497	1938	367	1989	3369
3 months after surgery	2127	500	2115	506	1932	374	2036	391
6 months after surgery	2130	489	2108	502	1932	367	2124	470
P 0-6 mesi	P = 0,9089				P = 0,0033			

SD: standard deviation

p values were computed from two-sided test

The percent increase in volume due to lymphedema in women with either SNLD or ALND for breast cancer treatment with and without MLD treatment.



## Torres-Lacomba 2010

Comparison of secondary lymphoedema in groups

Group	Early physiotherapy group (n=59)	Control group (n=57)	Odds ratio (95% CI)	P value
N° (%) with lymphoedema	4 (7)	14 (25)		
Early physiotherapy vs control *	0,28 (0,110 to 0,79) ††		0,22 (0.07 to 0.73)	0,01
Early physiotherapy vs control †			0,22 (0.07 to 0.72)	0,01

\* crude effect

†adjusted for body mass index

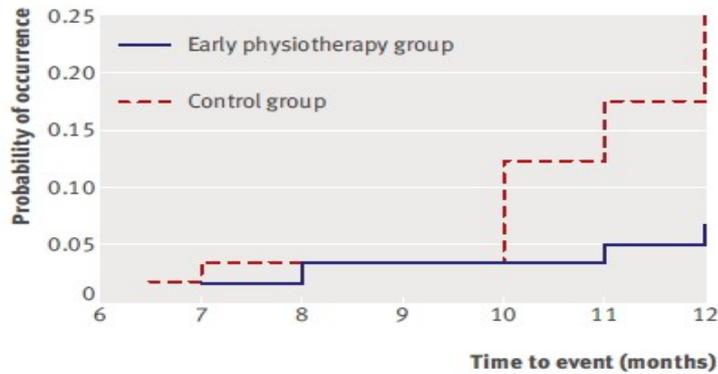
††risk ratio (95% confidence interval)

Continuous analysis of circumferential and volume measurements. Values are means (standard deviations) unless stated otherwise

Measures	Follow-up	Early physiotherapy group (n=59)	Control group (n=57)	P value *
Change in volume ratio	Baseline to 12 month	1,6 (5,6)	5,1 (7,6)	0,0065
Maximum circumference †	12 month	0,68 (0,91)	1,15 (1,21)	0,0207

\*student's test

† maximum difference measured between two adjacent points



Failure time for development of secondary lymphoedema by group

## Sagen 2009

Intention to treat analysis between the (NAR) no activity restrictions (n= 104) and the (AR) activity restrictions (n =100) groups.

Voldiff in ml, mean (Standard Deviation); difference between affected and control arm volume	
NAR	
3 months	20 (120)
6 months	32 (129)
2 years	52 (153)
AR	
3 months	49 (125)
6 months	64 (158)
2 years	82 (165)
NAR-AR, mean difference in ml	
3 months	-8
6 months	-15
2 years	-16

Pain in the affected arm durin physical activity for the no activity restrictions (NAR) and activity restrictions (AR) groups; percentages of subjects with no pain, pain between 1 and 20 mm, and pain above 21 mm on the VAS

VAS	No pain 0 mm (%)	Pain 1-20 mm (%)	Pain >21 mm (%)
3 months			
NAR	19 (22)	35 (40)	33 (38)
AR	47 (55)	16 (19)	22 (26)
6 months			
NAR	41 (40)	36 (35)	27 (25)
AR	64 (64)	23 (23)	13 (13)
2 years			
NAR	62 (61)	26 (24)	16 (15)

AR	64 (64)	20 (17)	16 (17)
----	---------	---------	---------

percentages, and degrees of pain in mm; VAS (visual analogue scale)= 0 -100 mm.

### Kilgour 2008

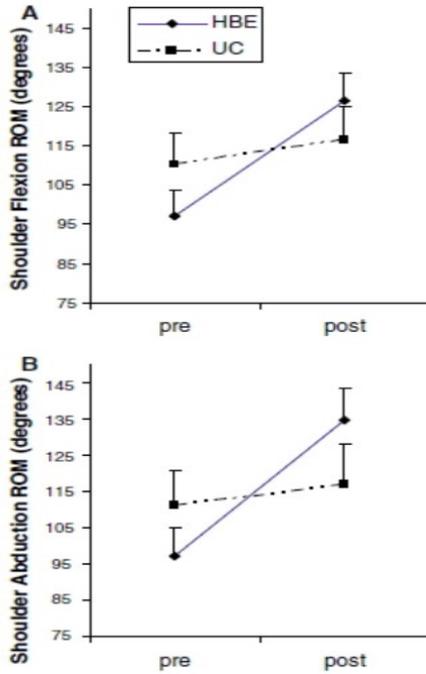


Fig. 2 A and B Changes in shoulder range of motion (A, flexion; B, abduction) in the UC (n = 11) and HBE (n = 16) over the 11-day intervention period. Note: pre = pre-intervention assessment on day 3 post-surgery; post = post-intervention assessment on day 14 postsurgery. There is a significant group · time interaction between the pre- and post-intervention

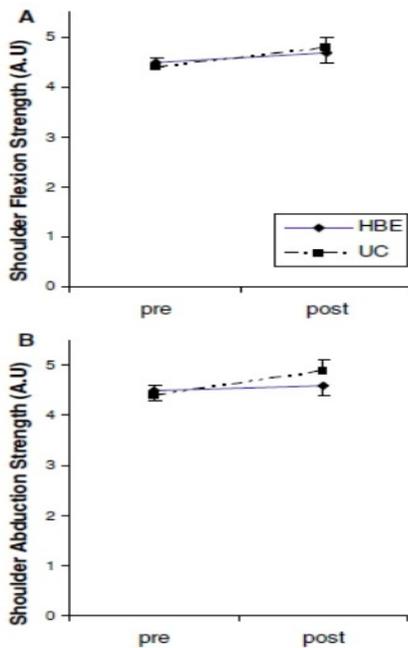


Fig. 3 A and B Changes in shoulder strength (A, flexion; B, abduction) in the UC (n = 11) and HBE (n = 16) groups over the 11-day intervention period. Note: pre = pre-intervention assessment on day 3 post-surgery; post = post-intervention assessment on day 14 post-surgery. There is a significant group · time interaction between the pre- and post-intervention. A.U. arbitrary units

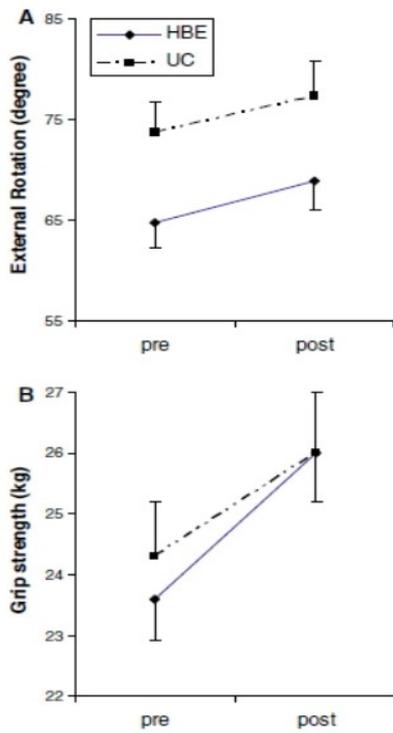


Fig. 4 A and B Changes in external rotation (A) and grip strength (B) in the UC (n = 11) and HBE (n = 16) groups over the 11-day intervention period. Note: pre = pre-intervention assessment on day 3 post-surgery; post = post-intervention assessment on day 14 postsurgery. There is a significant group  $\cdot$  time interaction between the pre- and post-intervention. There is a significant main effect of group and time for external rotation between the pre- and post-intervention. There is a significant main effect of time for grip strength

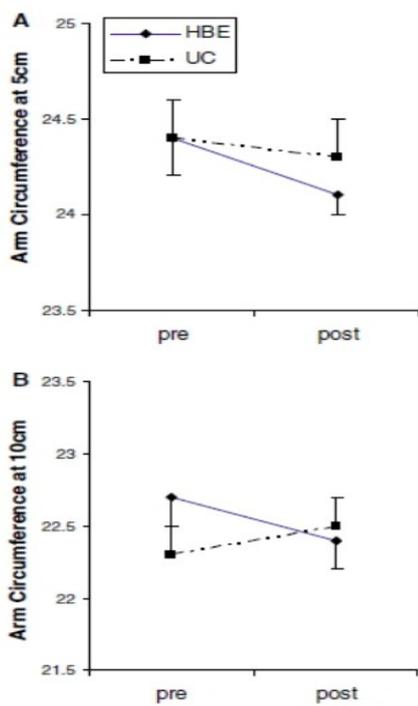


Fig. 5 A and B Changes in forearm circumference at 5 cm (A) and 10 cm (B) below the distal border of lateral epicondyle of the humerus in the UC (n = 11) and HBE (n = 16) groups over the 11-day intervention period. Note: pre = pre-intervention assessment on day 3 post-surgery; post = post-intervention assessment on day 14 post-surgery. There is a significant group  $\cdot$  time interaction between the pre- and post-intervention. There is a significant main effect of time at 5 and 10 cm between the pre- and post-intervention