



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Tesi Doctoral

**Efectes adversos dels tractaments del
càncer de mama sobre l'extremitat
superior**

M. Sandra Monleón Castelló

**Roser Belmonte Martínez,
directora**

**Juan Pedro Botet Montoya,
tutor**

Universitat Autònoma de Barcelona
Programa de doctorat en Medicina
Departament de Medicina
Facultat de Medicina
2016

TESI DOCTORAL

**EFFECTES ADVERSOS DELS TRACTAMENTS DEL
CÀNCER DE MAMA SOBRE L'EXTREMITAT
SUPERIOR**

M. SANDRA MONLEÓN CASTELLÓ

Roser Belmonte Martínez, directora
Servei de Medicina Física i Rehabilitació
Parc de Salut Mar, Barcelona

Juan Pedro Botet Montoya, tutor
Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina. Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
Programa de Doctorat en Medicina
2016

AGRAÏMENTS

Vull agrair a la Roser Belmonte l'oportunitat que em va donar per poder fer aquesta tesi. Si algú ha fet possible tot aquest treball, m'ha donat idees, m'ha ensenyat a planificar-me, a ser crítica amb la ciència i m'ha animat en tot moment ha estat la Roser!!! Mil gràcies per tantíssimes hores dedicades (festius inclosos...) i sobretot per la paciència que has tingut.

A la Cris Murta, la Montse Ferrer i l'Àngels Pons pel seu suport en l'anàlisi i tractament de les dades.

Al servei de Medicina Física i Rehabilitació de l'Hospital del Mar-Esperança, per la col·laboració i la formació rebuda durant aquests anys.

A la Iria Bascuas per ser la meva confident des del primer dia de la residència fins avui.

A les meves companyes de l'Hospital Son Llàtzer, per donar-me l'oportunitat de fer compatible la feina a Mallorca amb la tesi doctoral a Barcelona... Jefa amb tú sempre tot són facilitats!!!

A la meva família per recolzar-me i cuidar de la petita mentre jo feia coses de la tesis.

A totes les pacients que han volgut participar en aquests estudis, perquè sense elles aquest treball no tindria sentit.

Als meus pares, a la Iria i al Manu

SUMARI

0. LLISTAT D'ABREVIATURES	10
1. INTRODUCCIÓ	14
1.1 Càncer de mama	15
1.1.1 Incidència i mortalitat	15
1.1.2 Tractament	20
1.2. Limfedema	23
1.2.1 Fisiopatologia	23
1.2.2 Incidència i factors de risc	27
1.2.3 Diagnòstic	28
1.2.4 Tractament	30
1.3. Pèrdua de força muscular de l'espatlla	32
1.3.1 Fisiopatologia i incidència	32
1.3.2 Factors de risc	33
1.3.3 Grups musculars afectats i quantificació de la pèrdua de força	34
1.4. Escàpula alada	35
1.4.1 Fisiopatologia i clínica	35
1.4.2 Factors de risc	36
1.4.3 Diagnòstic	36
1.4.4 Tractament i pronòstic	38
2. JUSTIFICACIÓ DE LA UNITAT TEMÀTICA	39
3. OBJECTIUS	43
4. HIPÒTESIS	45
5. ARTICLES PUBLICATS	47
5.1 Lymphedema Predictor Factors after Breast Cancer Surgery: A Survival Analysis	48
5.2 Shoulder Strength Changes 1 Year After Axillary Lymph Node Dissection or Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Breast Cancer	56
5.3 Long Thoracic Nerve Injury in Breast Cancer Patients Treated with Axillary Lymph Node Dissection	68
6. RESUM DELS RESULTATS	77
7. DISCUSSIÓ	96
8. CONCLUSIONS	109
9. BIBLIOGRAFIA	111

LLISTAT D'ABREVIATURES

Biòpsia selectiva del gangli sentinella: **BSGS**

Electromiograma: **EMG**

Limfadenectomia axil·lar: **LA**

INTRODUCCIÓ

1.1 CÀNCER DE MAMA

1.1.1 Incidència i mortalitat

El càncer és un dels principals problemes de salut en els països desenvolupats, tant per la morbiditat i mortalitat que causa, com per la quantitat de recursos que es fan servir en el seu diagnòstic i tractament (Banqué Navarro and Macià Guilà 2015).

El càncer de mama és el segon càncer més comú en el món, i suposa un 25% de tots els càncers. El registre de l'any 2012 informa que anualment s'estima que 1,67 milions de dones arreu del món són diagnosticades de càncer de mama (Ferlay et al. 2015).

El càncer de mama és el tumor maligne més freqüent a la població femenina tant en els països desenvolupats com en aquells en vies de desenvolupament (Ferlay et al. 2015). La incidència estimada de càncer de mama de l'any 2012 va ser de 794.000 nous casos en països desenvolupats i 893.000 en països no desenvolupats (Figura.1).

El càncer de mama se situa com la cinquena causa de mort per càncer al món (522.000 morts/any) i és la causa més freqüent de mort per càncer en les dones en les regions menys desenvolupades (324.000 morts/any, 14,3% del total) (Figura 1). A més, és la segona causa de mort per càncer en les regions més desenvolupades (198.000 morts, 15,4% del total) després del càncer de pulmó. La supervivència del càncer de mama és més alta en les regions desenvolupades (Ferlay et al. 2015).

A Europa el càncer de mama és el més freqüent entre les dones i també és la primera causa de mort per càncer en dones (Ferlay et al. 2013). La figura 2 mostra les variacions geogràfiques de la incidència i mortalitat del càncer de mama a Europa l'any 2012. La taxa d'incidència varia de 49 per 100.000 dones de Bòsnia-Hercegovina a 148 per 100.000 dones a Bèlgica. Les taxes d'incidència de càncer de mama més altes d'Europa corresponen als països d' Europa Occidental i del Nord. En comparació, les taxes d'incidència en els països de l'Est d'Europa són molt més baixes. Les taxes de mortalitat més altes van correspondre a Macedònia (36/100.000), Sèrbia (31/100.000) i Bèlgica (29/100.000) (Ferlay et al. 2013).

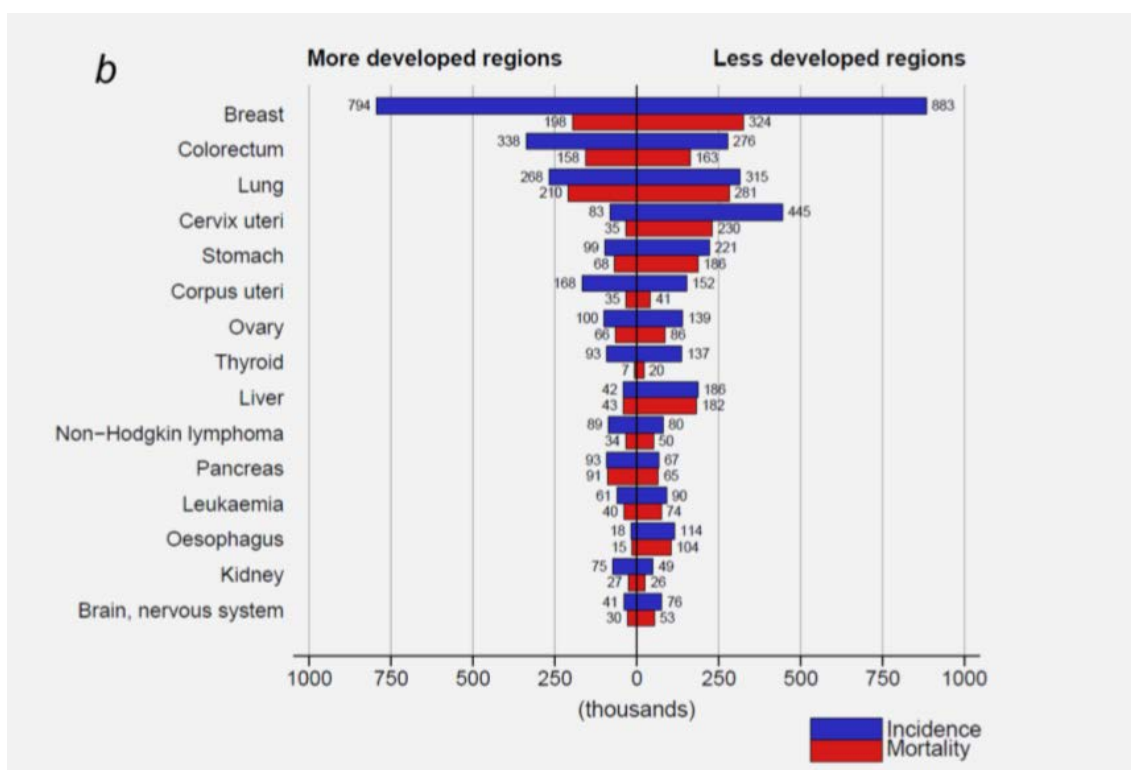


Figura 1. Incidència i mortalitat del càncer de mama en països desenvolupats i no desenvolupats l'any 2012 (Imatge de Ferlay et al. 2015)

Espanya no disposa d'un sistema nacional de registre de tumors per conèixer xifres exactes. S'estima que a Espanya es diagnostiquen 26.000 casos de càncer de mama a l'any, el que representa quasi el 30% de tots els tumors del sexe femení en el nostre país. La majoria dels casos es diagnostiquen entre els 35 i els 80 anys, amb un pic màxim entre els 45 i els 65 anys (Asociación Española Contra el Cáncer 2014).

La taxa d'incidència de càncer de mama a Espanya és 84,9/100.000 dones a l'any 2012 (Ferlay et al. 2013). La incidència de càncer de mama a Espanya és baixa si es compara amb la d'Estats Units i Canadà, Regne Unit, Països Baixos, Bèlgica, Alemanya, França i Suïssa. És similar a la resta de països d'Europa Mediterrània, Centre-europeus, Portugal i Irlanda. Igual que per la incidència, la mortalitat per càncer de mama a Espanya és de les més baixes. L'any 2012 la taxa de mortalitat estandarditzada per edat a Espanya va ser de 17/100.000 (Figura 2) (Ferlay et al. 2013).

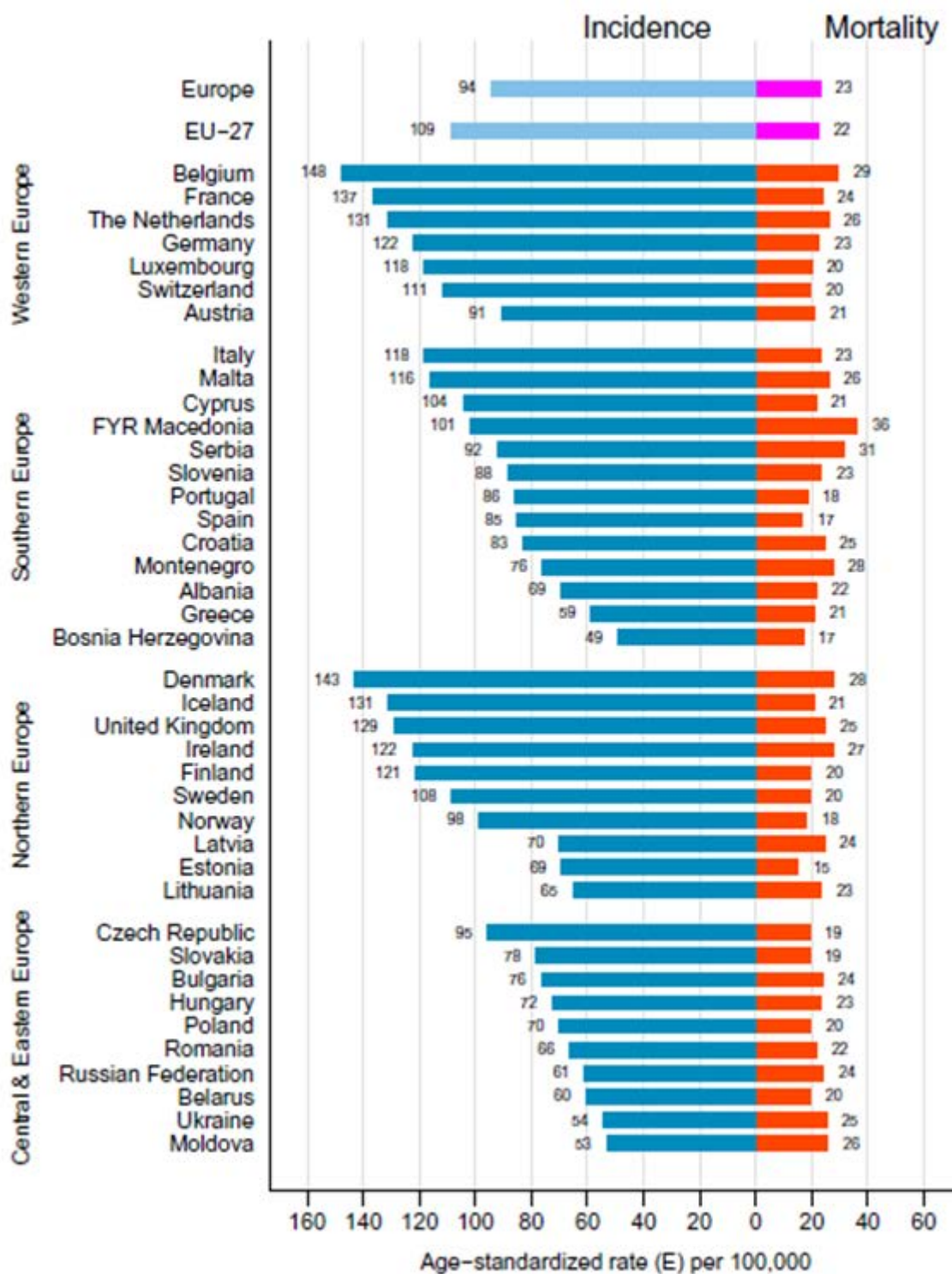


Figura 2. Taxes d'incidència i mortalitat de càncer de mama estandarditzada per edat a Europa l'any 2012. Imatge de Ferlay et al. 2013

A Espanya existeix una distribució geogràfica d'incidència de càncer de mama notablement variable segons les províncies. A Catalunya la taxa d'incidència de càncer

de mama és de 83,9/100.000 dones a l'any (Asociación Española Contra el Cáncer 2014).

En el nostre àmbit, disposem d'un Registre de Tumors de l'Hospital del Mar de Barcelona. Segons l'informe d'aquest Registre corresponent a l'any 2013, el càncer de mama va suposar el 29,1% de tots els càncers en les dones, i va ser la segona localització més freqüent avaluant conjuntament ambdós sexes (13.0%) (Banqué Navarro and Macià Guilà 2015).

Les pacients amb càncer de mama han presentat un augment significatiu de la supervivència en els països desenvolupats des dels anys 1990 (Cabanés et al. 2009, Ferlay et al. 2010, Verdecchia et al. 2007). Aquesta tendència també s'ha observat en el nostre entorn. La probabilitat de supervivència als 5 anys entre els casos amb tumors invasius diagnosticats en el període 2005-2009 va ser 81,1% (IC95% 78,4-83,8%), clarament superior als períodes anteriors (Figura 3) (Banqué Navarro and Macià Guilà 2015).

Molts països han desenvolupat programes de cribatge per tal de detectar el càncer de mama abans de que comenci la simptomatologia i així augmentar la possibilitat de que el tumor es trobi en estadis primerencs. A Europa per cada 1.000 dones de 50-69 anys cribades cada dos anys, es diagnostiquen 71 càncers de mama i es considera que s'eviten entre 7 i 9 morts per aquest tumor (Njor et al. 2012).

Està acceptat que la mamografia és la prova d'imatge d'elecció en els programes poblacionals de detecció precoç del càncer de mama. A Catalunya aquest programa consisteix en realitzar una mamografia cada dos anys a les dones entre 50 i 69 anys. (Canal Salut. Càncer. Generalitat de Catalunya 2010). Altres exploracions complementàries que es fan servir en el diagnòstic de càncer de mama són la ressonància magnètica, l'ecografia, la punció biòpsia, etc. (Canal Salut. Càncer. Generalitat de Catalunya 2010, OncoGuía de mama 2008).

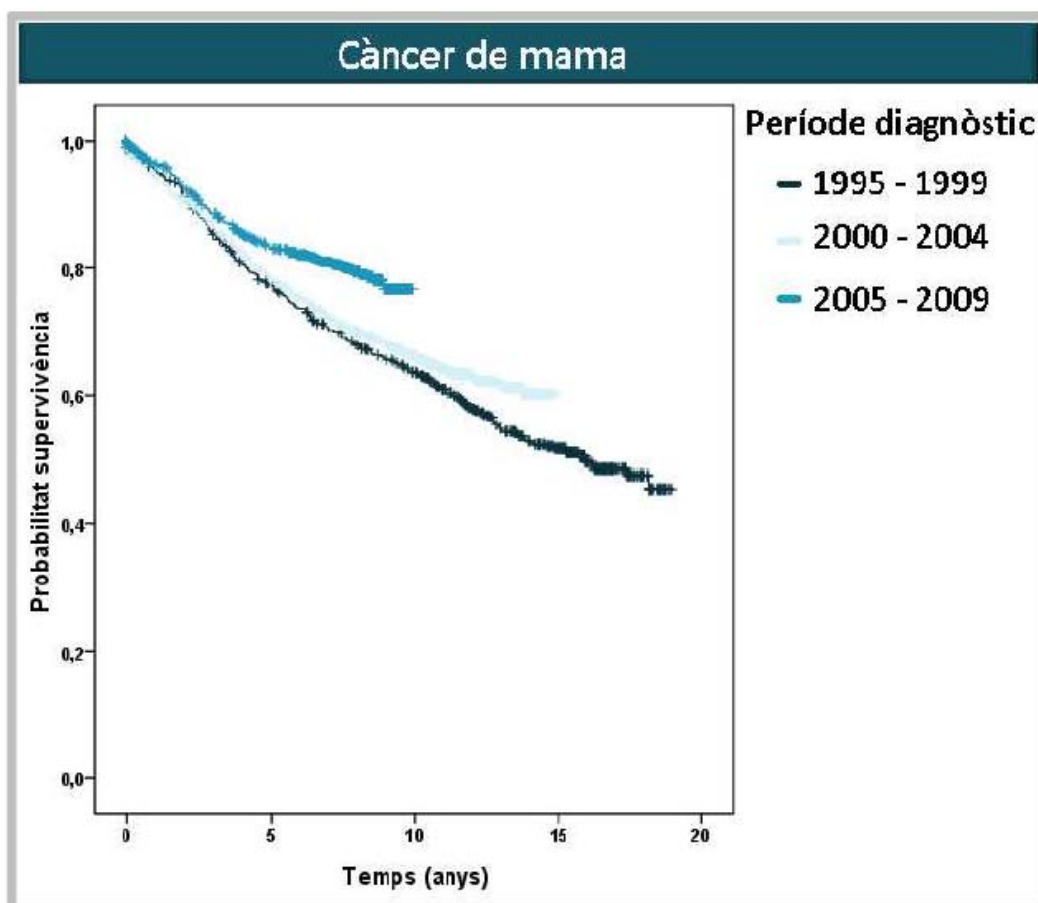


Figura 3. Corba de supervivència de Kaplan-Meier entre els anys 1995 i 2009 amb seguiment fins al 2014 per al càncer de mama. Imatge de l'Informe 2015 del Registre de Tumors de l'Hospital del Mar (Banqué Navarro and Macià Guilà 2015)

A l'Hospital del Mar de Barcelona el programa de cribratge de càncer de mama atén una població de més de 70.000 dones residents als districtes de Ciutat Vella, Sarrià-Sant Gervasi, Gràcia i Sant Martí. Un 33,6% dels casos de càncer de mama d'aquesta població es diagnostiquen a través d'aquest programa de cribratge poblacional (Banqué Navarro and Macià Guilà 2015).

1.1.2 Tractament

El tractament del càncer de mama es basa en la cirurgia, la radioteràpia, la quimioteràpia i l'hormonoteràpia. L'estratègia del tractament depèn fonamentalment de l'estadi del tumor al diagnòstic, la classificació TNM, l'expressió de bio-marcadors (receptors d'estrogen, receptors de progesterona, factor de creixement humà HER-2, etc.), i la presència de mutacions conegudes en el gens com el BRCA1 o BRCA2. Altres factors

implicats són les característiques individuals de la persona en relació amb la salut (edat, estat general, premenopausa, menopausa, preferències personals, etc.) (Figura 6) (OncoGuía de Mama 2008).

El tractament quirúrgic del càncer de mama pot comportar diferents abordatges pel que respecta a la mama i als ganglis axil·lars. La Figura 4 mostra l'algorisme a seguir en l'estadificació i el tractament de càncer de mama (OncoGuía de Mama 2008).

Diversos estudis aleatoritzats han demostrat que amb la cirurgia conservadora de mama seguida de radioteràpia s'aconsegueix la mateixa supervivència que amb la mastectomia (Kaufmann et al. 2010, OncoGuía de Mama 2008). Per tant, en estadis inicials (0, I, II, i IIIA) el tractament d'elecció recomanat és la cirurgia conservadora de la mama (extirpació de la lesió amb marges no afectats). La cirurgia conservadora de mama també estaria indicada en pacients que inicialment han fet quimioteràpia neoadjuvant per presentar tumors de mida gran (Kaufmann et al. 2010). La indicació de la mastectomia ha quedat limitada, amb el pas del temps, a un nombre cada vegada menor de situacions. Es recomana quan hi ha un alt risc de recidiva local, en presència de calcificacions difuses, quan hi ha contraindicació de radioteràpia, i quan s'aprecia persistència de marges positius després de la tumorectomia. També estaria indicada la mastectomia en casos de tumors grans en mames petites, així com quan la pacient tria la mastectomia com a opció de tractament (Kaufmann et al. 2010).

La disseminació ganglionar és un factor pronòstic molt important en el càncer de mama. Durant molts anys, el buidament ganglionar va ser una tècnica imprescindible en el tractament quirúrgic del càncer de mama, però en molts casos es comprovava que els ganglis extrets no estaven afectats. Per això, l'ús de la biòpsia selectiva del gangli sentinella (BSGS) s'ha estès des de la descripció d'aquesta tècnica per al melanoma en la dècada de 1990 (Morton et al. 1992). El gangli sentinella és el gangli o grup de ganglis limfàtics on primer drenen les cèl·lules tumorals quan el càncer es propaga. En una BSGS s'extreu el primer o primers ganglis on drena el tumor i s'examinen. Si no es detecten cèl·lules tumorals en el gangli sentinella, es pot considerar que la resta de ganglis no tenen metàstasis i que la limfadenectomia axil·lar (LA) no serà necessària (Bernet et al. 2013, Giuliano et al. 1995, Takei et al. 2007).

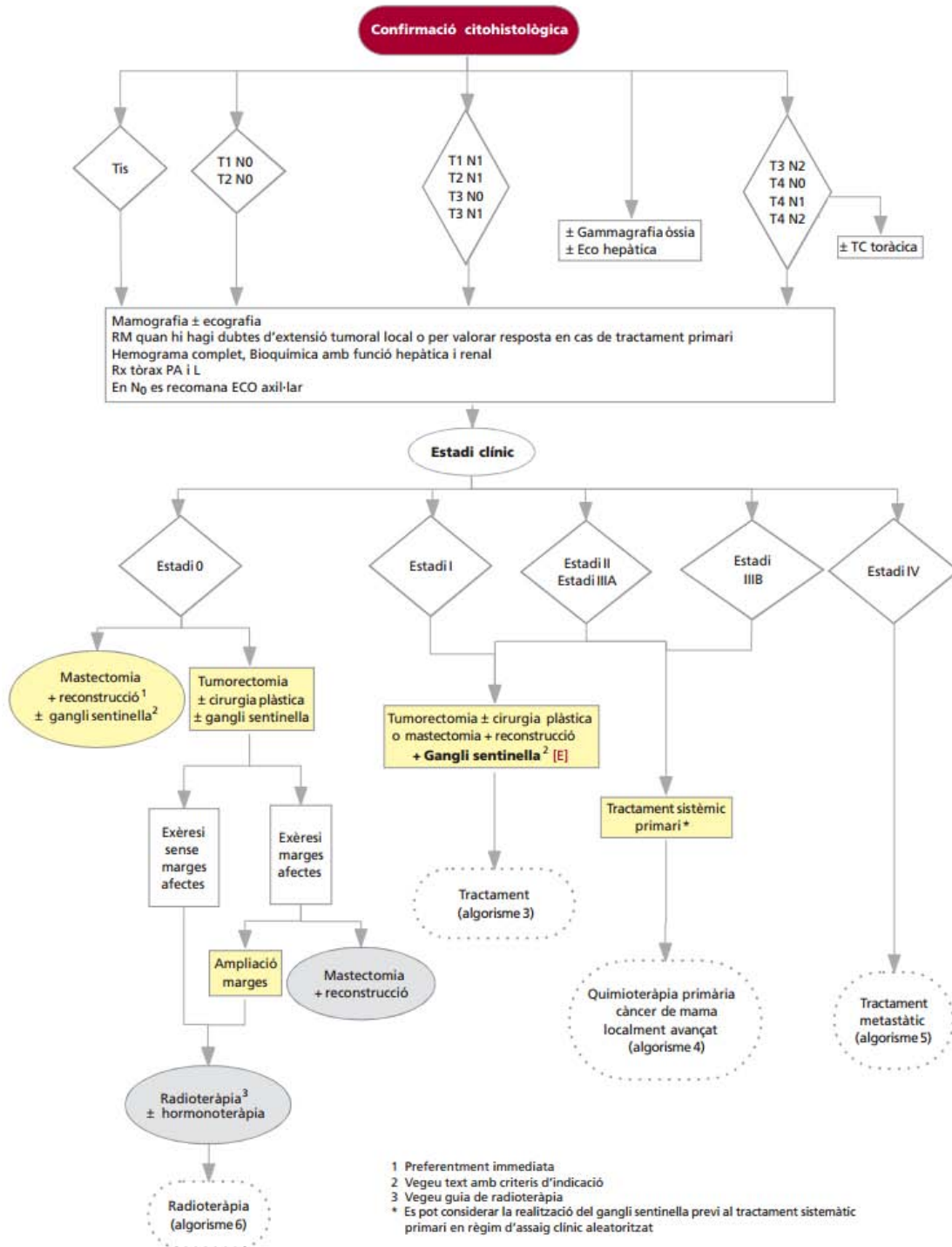


Figura 4. Estadificació i tractament de càncer de mama. Imatge de l'OncoGuía de Mama 2008

Quan l'exploració clínica i l'ecografia de l'aixella són negatives, la BSGS és el procediment d'elecció per l'estadificació axil·lar del càncer de mama. A més, permet seleccionar les pacients en què la LA no els hi aportarà cap tipus de benefici i evitar els efectes secundaris del buidament ganglionar axil·lar (Bernet et al. 2013, Takei et al. 2007). Tot i això, la LA segueix sent necessària per un número important de pacients amb càncer de mama. Està indicada quan a l'exploració clínica s'aprecia afectació ganglionar i quan la BSGS és positiva, així com quan no es pot practicar la BSGS (Bernet et al. 2013).

L'augment de la supervivència de les pacients amb càncer de mama, ha donat més rellevància als efectes adversos que se'n poden derivar dels tractaments aplicats. El coneixement, la prevenció i el tractament de la morbiditat són importants per tal d'evitar que, un cop superada la malaltia, la pacient hagi de fer front a seqüeles i al deteriorament de la seva qualitat de vida.

Les alteracions més importants de l'extremitat superior després del tractament del càncer de mama són el limfedema, la limitació de la mobilitat de l'espatlla, la pèrdua de força, el dolor i l'escàpula alada. (Ahmed et al. 2008).

1.2. LIMFEDEMA

El limfedema és la principal complicació del tractament quirúrgic del càncer de mama degut a la seva incidència i cronicitat (International Society of Lymphology 2013).

1.2.1 Fisiopatologia

El limfedema es classifica en primari i secundari. El limfedema primari es deu a alteracions del desenvolupament del sistema limfàtic i pot ser hereditari. El limfedema secundari es deu a condicions sobrevingudes sobre el sistema limfàtic. En el món la causa més important de limfedema secundari són les infeccions per filaria i tuberculosi, que afecten sobretot a països no desenvolupats. En el món desenvolupat la causa més important de limfedema secundari són els tractaments per càncer com els buidaments ganglionars i la radioteràpia (International Society of Lymphology 2013).

El limfedema és un augment anormal del líquid limfàtic a l'espai extracel·lular degut a una insuficiència en el transport i el drenatge del sistema limfàtic (International Society

of Lymphology 2013). El limfedema es produeix quan la capacitat de transport del sistema limfàtic cau per sota de la càrrega generada pel filtrat microvascular. Aquest filtrat conté proteïnes i cèl·lules que han passat dels vasos terminals a l'interstici. L'augment de volum o edema es produeix pel cúmul d'aigua, proteïnes plasmàtiques, cèl·lules i altres productes de degradació cel·lular a l'interstici (International Society of Lymphology 2013).

Quan el cúmul de líquid ric en proteïnes persisteix en una àrea específica, pot atreure més fluid i per tant empitjorar la inflor. A més de l'augment de líquid a la zona, es produeix una reacció inflamatòria que provoca fibrosi. La presència de teixit fibròtic fa encara més difícil que l'excés de líquid pugui ser eliminat de l'interstici. Com a resultat, l'augment del líquid i la fibrosi impedeix el subministrament de nutrients essencials i oxigen. El líquid es converteix en un medi de cultiu que afavoreix el creixement de bacteris i augmenta el risc d'infeccions com la limfangitis i les cel·lulitis de repetició (National Lymphedema Network). Aquestes complicacions provoquen més canvis inflamatoris que augmenten la fibrosi a l'espai intersticial, generant un cercle viciós en què l'edema és cada vegada més difícil de contenir i les complicacions més difícils de prevenir (International Society of Lymphology 2013).

El limfedema es classifica en un seguit d'estadis progressius. L'estadi 0 (o IA), és una condició latent o subclínica, on la inflor encara no és evident tot i haver deteriorament del transport limfàtic, canvis incipients en la composició del teixit i dels fluids, que generen símptomes, però no es pot comprovar clínicament. Pot existir mesos o anys abans que l'edema es manifesti obertament.

L'estadi I es caracteritza per una acumulació primerenca de fluid relativament alta en contingut de proteïna en comparació amb l'edema de tipus venós. En aquest estadi l'edema disminueix amb l'elevació de l'extremitat i amb el descans nocturn. Es pot observar el signe de la fòvea. En aquesta etapa el limfedema pot ser reversible. (National Lymphedema Network).

En l'estadi II (Figura 5) l'elevació del membre per si sol poques vegades redueix l'excés de volum de l'extremitat. El signe de la fòvea és evident a l'inici de l'estadi II però es va perdent a mesura que progressa el limfedema degut a l'augment del teixit fibrós i greixós. En aquest estadi el limfedema no sol ser reversible (National Lymphedema Network).

En l'estadi III o elefantiasi (Figura 6), la fibrosi i el cúmul de teixit greixós són extrems. Ja no es produeix el signe de la fòvea. La pell es torna molt seca, dura i escamosa i poden aparèixer canvis tròfics com l'acantosi. És freqüent l'aparició de vesícules i ampolles a la pell. Aquestes ampolles poden augmentar el risc d'infecció (cel·lulitis) (Figura 7). També, és possible que en aquesta fase hi hagi drenatge de líquid limfàtic a través la pell (limforrea). El pes de l'extremitat augmenta considerablement i pot ser molt invalidant (National Lymphedema Network).



Figura 5. Limfedema en estadi II a l'extremitat superior esquerre



Figura 6. Limfedema en fase III a l'extremitat superior esquerre



Figura 7. Cel·lulitis en pacient amb limfedema a l'extremitat superior dreta

Finalment, el limfedema crònic pot evolucionar a un tumor poc freqüent però molt agressiu, el limfangiosarcoma o síndrome Stewart-Treves (STEWART & N TREVES 1948) (Figura 8). Clínicament, sobre la pell edematosa de l'extremitat afectada van apareixent màcules i nòduls vermells o violacis, endurits, que en ocasions produeixen hemorràgies espontànies. Aquests nòduls es multipliquen i metastatitzen ràpidament, quasi sempre als pulmons i a la cavitat pleural. La supervivència als cinc anys és inferior al 5% (Maldonado-Fernández et al. 2002). La malignització del limfedema a limfangiosarcoma s'ha observat en aproximadament 0.03% dels casos (STEWART & N TREVES 1948, Styring et al. 2010, Wierzbicka-Hainaut and Guillet 2010).



Figura 8. Limfangiosarcoma en pacient amb mastectomia dreta i limfedema crònic a l'extremitat superior ipsilateral. Imatge reproduïda amb el permís de Pincus and Fox 2008, Copyright Massachusetts Medical Society

2.2 Incidència i factors de risc

La incidència del limfedema a l'extremitat superior relacionat amb el tractament del càncer de mama varia de l'11 al 65%. Aquesta oscil·lació en la incidència s'atribueix a que no hi ha una estandardització pel que fa a la definició, a les tècniques de mesura del limfedema, a la diversitat de les poblacions estudiades i als diferents períodes de

seguiment que han fet servir diferents autors (Hayes et al. 2008, Kwan et al. 2010, Paskett et al. 2007).

El limfedema relacionat amb el càncer de mama pot aparèixer en qualsevol moment, tant immediatament després de la cirurgia com al cap de molts anys, tot i que és més freqüent que aparegui durant els primers dotze mesos (Gärtner et al. 2010, Johansson et al. 2001, Petrek et al. 2001).

Els factors de risc per al limfedema després de la cirurgia de càncer de mama no estan ben establerts. Els més acceptats són la LA i la radioteràpia. Altres factors que s'han relacionat amb el risc de presentar limfedema després de la cirurgia per càncer de mama són el sobrepès i l'obesitat, la quimioteràpia i les complicacions postquirúrgiques com l'hematoma o el seroma, però encara hi ha certa controvèrsia sobre aquests factors de risc (Das et al. 2015, Gärtner et al. 2010, Hayes et al. 2008, Helyer et al. 2010, Kwan et al. 2010).

1.2.3 Diagnòstic

El limfedema es diagnostica fonamentalment per la clínica. El signe més important és l'augment de volum, que en el cas del càncer de mama pot afectar l'extremitat superior, el tòrax o la mama. L'edema provoca augment del plec cutani, tensió a la pell, dolor, disestèsies i pesadesa del membre superior.

En el limfedema relacionat amb el càncer de mama, es fa servir l'extremitat superior contralateral com a referència alhora de mesurar el limfedema. La diferència de volum entre l'extremitat amb limfedema i la contralateral determina si el limfedema és lleu (menys del 20%), moderat (20 a 40%) o sever (més del 40%) (International Society of Lymphology 2013).

El **desplaçament de l'aigua** és el mètode més fiable i precís per mesurar el limfedema (Petrek, Pressman, and Smith 2000, Sander et al. 2002). Consisteix en introduir l'extremitat afectada en un recipient amb aigua, el volum d'aigua desplaçat serà el volum total de l'extremitat. La diferència de volum d'aigua desplaçat de l'extremitat afectada i de l'extremitat contralateral serà el volum del limfedema. Aquesta tècnica té diversos inconvenients: és difícil establir el nivell d'immersió del membre superior, no

recomanable si hi ha ferides a la pell, mesura el volum total, motiu pel que els edemes localitzats són infravalorats, i requereix de temps. Aquests problemes fan que sigui un mètode poc pràctic per a la clínica habitual (Kaulsar Sukul et al. 1993).

La **perimetria** és el mètode més utilitzat per mesurar el limfedema. Consisteix en mesurar els perímetres de l'extremitat amb limfedema i comparar-los amb els perímetres de l'extremitat contralateral. Generalment, s'accepta com a criteri de limfedema una diferència de 2 o més cm en almenys un dels perímetres mesurats. Si el pes de la pacient s'ha mantingut estable en el temps, també es poden fer comparacions amb perímetres previs per saber l'evolució del limfedema. Aquesta tècnica té com a avantatges que és accessible a la pràctica clínica habitual donat que és una prova ràpida i només requereix una cinta mètrica flexible. A més, a partir dels perímetres es pot calcular el volum de l'extremitat (volumetria indirecta), a partir de la fórmula del conus truncat que es considera la més adequada (Sander et al. 2002, Taylor et al. 2006). Taylor et al. van demostrar la fiabilitat i la validesa del càlcul del volum del limfedema a partir de la perimetria obtinguda amb mesures preses utilitzant referències anatòmiques definides (Taylor et al. 2006). Els desavantatges de la perimetria són que poden existir errors derivats de la tensió de la cinta, i que no hi ha consens sobre les referències anatòmiques ni sobre el número de mesures que convé prendre.

Els **aparells optoelectrònics** a través d'un scanner electrònic òptic d'infrarrojos i un computador poden calcular el volum del limfedema d'un segment corporal. Els resultats són molt fiables, tenen bona reproductibilitat interobservador i intraobservador, a més mostren una bona correlació amb el desplaçament de l'aigua. Per contra, són equipaments cars i amb aparells que requereixen espai, pel que resulten difícils de fer servir a la pràctica clínica habitual (Czerniec et al. 2010).

Tot i que el diagnòstic del limfedema és fonamentalment clínic, poden ser necessàries exploracions complementàries. La limfografia isotòpica o limfogammagrafia mitjançant la injecció de Tecneci 99, permet l'exploració anatòmica i funcional del sistema limfàtic, així com mesurar la velocitat del fluxe. Aquesta tècnica es fa servir quan hi ha un dubte diagnòstic, quan el limfedema té indicació quirúrgica o quan es tracta d'un limfedema primari (International Society of Lymphology 2013).

En la **limfografia amb verd d'indocianina** (Figura 9), el colorant emet fluorescència en l'espectre de la llum infraroja. El colorant s'injecta en el teixit subcutani i permet visualitzar els canals i els ganglis limfàtics. La fluorescència es pot enregistrar amb una

càmera amb filtre d'infraroig. Aquesta tècnica permet l'avaluació qualitativa del limfedema, una classificació de severitat en base al reflux dèrmic i la identificació dels diferents patrons anatòmics del limfedema (Suami et al. 2011, Yamamoto et al. 2011).

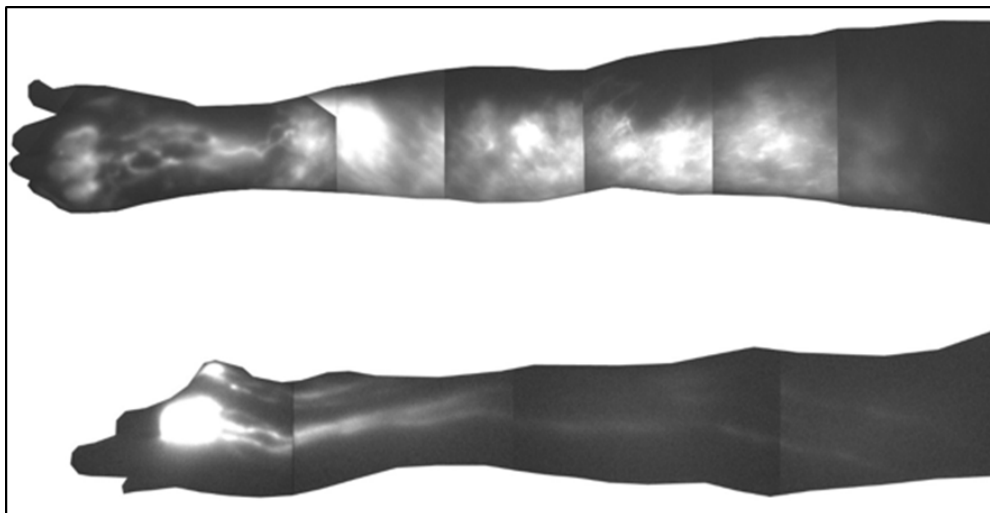


Figura 9. Limfografia amb verd d'indocianina. La figura mostra totes dues extremitats superiors de la mateixa pacient, la imatge de dalt està afectada de limfedema. Imatge cedida pel Dr. Julio Delgado

La **ressonància magnètica limfàtica** s'aplica amb un contrast intradèrmic. Posa en evidència la progressió del contrast dins els vasos i els ganglis limfàtics, i també serveix per fer una avaluació morfològica detallada que s'ha mostrat útil per al tractament microquirúrgic del limfedema (Liu and Zhang 2014).

La **bioimpedància** es basa en la mesura de la resistència de l'organisme al pas d'una corrent elèctrica de baixa intensitat. A través dels paràmetres obtinguts es pot calcular el volum de líquid intracel·lular i extracel·lular. Es considera una tècnica útil per a la detecció precoç del limfedema o per la monitorització dels primers estadis. També s'ha mostrat eficaç per avaluar canvis després dels programes de tractament (Czerniec et al. 2010, Shah et al. 2013, Warren et al. 2007).

1.2.4 Tractament

La tendència del limfedema és a la cronicitat, generalment no és curable i per això sol requerir atenció mèdica i suport psicosocial durant tota la vida.

Les pacients afectes de limfedema de l'extremitat superior poden presentar dolor, pesantor, alteracions de l'espatlla, dificultat per utilitzar l'extremitat i deteriorament de l'autoimatge que afecten negativament a la qualitat de vida. Els objectius del tractament són reduir o evitar que augmenti el volum del limfedema, prevenció o tractament de les complicacions derivades del limfedema i mantenir la funcionalitat de l'extremitat superior.

El tractament d'elecció del limfedema és la teràpia física complexa, que consisteix en la cura de la pell, exercicis, el drenatge limfàtic manual i sistemes de compressió (International Society of Lymphology 2013, Lasinski 2013). En una primera fase descongestiva s'intenta reduir al màxim el volum del limfedema, mentre que la fase de manteniment s'enfoca a evitar-l'augment de volum i les complicacions.

La cura de la pell es basa en una correcta higiene, prevenció de ferides, cremades, picades d'insecte, extracció de sang, o qualsevol altra agressió en l'extremitat afecta (International Society of Lymphology 2013, Lasinski 2013).

Pel que fa a l'exercici, la contracció dels grups musculars de l'extremitat superior provoca un efecte de compressió sobre el sistema limfàtic, que ajuda a empènyer el líquid en sentit centrípet. D'altra banda, la contracció diafragmàtica que provoquen els exercicis respiratoris genera una pressió negativa a la cavitat toràcica que produeix un efecte d'aspirat en el sistema limfàtic (International Society of Lymphology 2013).

El drenatge limfàtic manual és una tècnica de massatge que s'aplica sobre la pell seguint la localització anatòmica dels vasos limfàtics. El massatge s'ha d'exercir a baixa pressió (<40-60mmHg) i de proximal a distal, per provocar la contracció intrínseca de les cèl·lules dels vasos limfàtic i eliminar el líquid limfàtic congestionat. El massatge de drenatge limfàtic es fa servir en la fase d'inici o reductiva del tractament, tot i que també pot fer-se servir en la fase de manteniment (Kärki et al. 2009, Martín et al. 2011).

Els embenats multicapa s'apliquen amb benes de baixa elasticitat sobre l'extremitat afecta. Provoquen una pressió baixa en repòs i alta en moviment, per la contracció dels músculs englobats en l'embenat. La tècnica requereix habilitat per part de la persona que l'aplica per aconseguir l'efecte de pressió decreixent de distal a proximal. L'embenat multicapa es fa servir tant en la fase descongestiva com en la fase de manteniment (Lasinski 2013).

La pressoteràpia mecànica consisteix en crear un gradient de pressió decreixent de distal a proximal. Actualment el sistema més utilitzat són les càmeres d'aire multicompartimentals. S'aconsella l'aplicació d'aquesta tècnica després del massatge de drenatge limfàtic manual (Devoogdt et al. 2010, Lasinski 2013).

Les peces de compressió que es fan servir per al tractament del limfedema d'extremitat superior són mànigues i guants que s'apliquen al final de la fase descongèstiva del tractament, per tal de mantenir la reducció de volum que s'hagi aconseguit (International Society of Lymphology 2013).

El tractament quirúrgic del limfedema es reserva per a casos molt evolucionats en què el tractament amb teràpia física complexa fracassa. Tot i això, actualment s'estan estudiant noves tècniques quirúrgiques sobre el sistema limfàtic que podrien canviar aquestes indicacions (International Society of Lymphology 2013).

1.3. PÈRDUA DE FORÇA MUSCULAR DE L'ESPATLLA

1.3.1 Fisiopatologia i incidència

L'articulació de l'espatlla és essencial per orientar la mà a l'espai i col·locar-la en posicions funcionals. L'espatlla és l'articulació amb més amplitud de moviment de l'organisme gràcies a una cavitat glenoidea que és petita i poc profunda, el que permet al cap humeral una àmplia gamma de moviment. L'estabilitat d'aquesta articulació tant mòbil la proporcionen fonamentalment els músculs i lligaments (Hess 2000). El múscul infraespinós, el subescapular i el rodó menor deprimeixen el cap de l'húmer i mantenen l'estabilitat articular, oposant-se a les forces ascendents creades pel supraespinós i deltoïdes durant l'abducció (Escamilla et al.2016). D'altra banda, l'estabilització de l'escàpula depèn fonamentalment del múscul serrat anterior, trapezi i romboïdes (Martin and Fish 2008).

Pel que fa a les accions musculars de l'espatlla, els principals rotadors externs són els músculs infraespinós i el rodó menor. Els principals rotadors interns són el subescapular, el rodó major, el pectoral major, el dorsal ample. Els principals abductors són el deltoïdes i el supraespinós i en menor grau l'infraespinós i rodó menor. El principal adductor és el pectoral major. Els principals músculs flexors de l'espatlla són el deltoïdes i

coracobraquial, també participen en aquest moviment el pectoral major i supraespinós. L'extensió depèn fonamentalment del dorsal ample i del rodó major i les fibres posteriors del deltoïdes (Daniels & Worthingham's 2007, Escamilla et al. 2016).

Al voltant d'un 15-45% de les pacients amb càncer de mama presenten pèrdua de força i de mobilitat de l'espatlla un any després de la cirurgia (Hayes et al. 2008, Lee et al. 2008, Rietman et al. 2004). Aquestes seqüeles poden romandre fins a set anys després (Kootstra et al. 2013).

La debilitat i la pèrdua de mobilitat de l'espatlla després de la cirurgia de càncer de mama pot provocar dolor, problemes tendinosos, capsulitis adhesiva o artrosi precoç (Levangie and Drouin 2009, Levangie and Norkin 2011, Sagen et al. 2014). Tots aquests problemes poden dificultar les activitats bàsiques de la vida diària, endarrerir la reincorporació a la feina i afectar negativament a la qualitat de vida (Islam et al 2014, Rietman et al. 2003).

1.3.2 Factors de risc

S'han descrit diversos factors relacionats amb la pèrdua de força de l'extremitat superior. Pel que respecta a la cirurgia dels ganglis, s'ha observat que la LA comporta més morbiditat que la tècnica del buidament selectiu del gangli sentinella (Helms et al. 2009, Hidding et al 2014, Rietman et al. 2004, Schulze et al. 2006). La radioteràpia pot estar relacionada amb la pèrdua de força muscular de l'extremitat superior, que pot aparèixer després d'un període de latència de mesos a anys en alguns individus. Els pacients que reben radioteràpia axil·lar, en contraposició als que reben només radiació a la paret toràcica, tenen major risc de presentar morbiditat tardana sobre l'extremitat superior (Levangie and Drouin 2009).

Altres factors que s'han relacionat amb la pèrdua de força muscular a l'extremitat superior després de la cirurgia de càncer de mama són la quimioteràpia i l'exèresi de més de deu ganglis limfàtics (Hayes et al. 2010). Tot i això, aquests factors estan sota discussió, ja que altres autors no han trobat relació entre la pèrdua de força amb la radioteràpia, la quimioteràpia ni el tipus de cirurgia ganglionar (Kootstra et al. 2010).

1.3.3 Grups musculars afectats i quantificació de la pèrdua de força

La força de l'espatlla es pot mesurar amb dinamometria manual isomètrica, que presenta una alta fiabilitat per la força muscular de l'extremitat superior (Agre et al. 1987, McLaine et al. 2015, Wikholm and Bohannon 1991). Amb la dinamometria manual isomètrica s'han informat coeficients de correlació intraclasse de 0.87-0.99 per a la força muscular de flexors, extensors, rotadors interns i rotadors externs de l'espatlla.

Hi ha evidència que l'exercici físic disminueix el risc de patir molts tipus de càncer, (Holmes et al. 2009, Irwin et al. 2008, Meyerhardt, Giovannucci, et al. 2006, Meyerhardt, Heseltine, et al. 2006, Physical Activities Guidelines Advisory Committee 2008, World Cancer Research Fund 2007) i que es relaciona amb una millora en la capacitat aeròbica, la força muscular, la qualitat de vida i la fatiga en pacients amb càncer de mama (Schmitz et al. 2010). No obstant això, s'ha identificat la necessitat d'adaptar la prescripció de l'exercici físic d'acord amb el tipus de càncer i el tractament específic aplicat (Schmitz et al. 2010). En el cas del càncer de mama és recomanable l'avaluació de la morbiditat de l'extremitat superior abans de fer un programa d'entrenament físic, per tal de prevenir el risc de patir lesions (Schmitz et al. 2010).

Amb la informació disponible, és difícil concretar la força que es perd en cada grup muscular de l'espatlla després de la cirurgia per càncer de mama. Alguns autors han presentat els seus resultats fent servir escales subjectives (Kim 2015, Lang et al 2013) o genèriques (Constant and Murley 1987), amb les quals no es pot determinar l'afectació específica d'un grup muscular. D'altra banda, per determinar la magnitud de la pèrdua de força, és important conèixer la força prèvia, i són pocs els estudis que mesuren aquesta dada (Kootstra et al. 2010, Kootstra et al. 2013, Rietman et al. 2004, Springer et al. 2010). Finalment, per discernir entre els factors que influeixen sobre tot l'organisme (com la quimioteràpia o l'hormonoteràpia) i els que influeixen de manera localitzada (com la cirurgia o la radioteràpia), és interessant comparar l'extremitat afectada amb la no afectada (Kootstra et al. 2010, Kootstra et al. 2013, Merchant et al. 2008, Nesvold et al. 2010, Rietman et al. 2004, Schulze et al. 2006).

Una dificultat afegida per interpretar els resultats dels estudis disponibles sobre la pèrdua de força a l'extremitat en càncer de mama, és la diversitat de grups musculars avaluats pels diversos autors. Tot i que la cirurgia sol afectar la regió pectoral i l'axil·la, molts estudis fan servir la força de la urpa de la mà com a mesura de resultat (Hayes et

al. 2010, Rietman et al. 2004). Altres autors, estudien només un múscul o grup muscular com per exemple els abductors de l'espatlla (Helms et al. 2009, Rietman et al. 2004, Schulze et al. 2006). Tota aquesta variabilitat en les mesures de resultat fa difícil agregar dades per a l'anàlisi o per comparar-les.

1.4. ESCÀPULA ALADA

El tractament quirúrgic i la radioteràpia pel càncer de mama poden lesionar el nervi toràcic llarg. La manifestació clínica més comú de la lesió del nervi toràcic llarg és l'escàpula alada, provocada per la paràlisi del múscul serrat anterior (Duncan et al. 1983, Mastrella et al. 2013, Paci et al. 1996, Paim et al. 2008, Pereira et al. 2009, Siegel, Mayzel, and Love 1990, de Sousa Mastrella et al. 2009). La incidència d'escàpula alada després de cirurgia per càncer de mama s'ha informat entre el 0.6 i 74.7% (Mastrella et al. 2013, Mc Lean et al. 1998, Oliveira et al. 2009).

1.4.1 Fisiopatologia i clínica

El nervi toràcic llarg és un nervi motor pur que s'origina a les arrels nervioses cervicals C5, C6 i C7, descendeix posterior al plexe braquial per entrar a l'axil·la i descendir lateral i superficialment pel tòrax per innervar el múscul serrat anterior (Bertelli and Ghizoni 2005, Cuadros, Discroll and Rothkopf 1995, Horwitz and Tocantins 1938, Vallbuena 2014). El nervi toràcic llarg és susceptible de patir lesions degut al seu trajecte superficial, al seu llarg recorregut i al seu petit diàmetre (Cuadros, Discroll and Rothkopf 1995, Martin and Fish 2008, Salazar et al. 1998,).

Les principals funcions del múscul serrat anterior són fixar i estabilitzar l'escàpula. Quan hi ha una lesió del nervi toràcic llarg que afecta al serrat anterior, l'escàpula es torna inestable i es desplaça cap enrere i cap amunt. La inestabilitat de l'escàpula pot provocar dolor, trastorns musculars i tendinosos a l'articulació de l'espatlla (Adriaenssens et al. 2012), cervicàlgia, debilitat al fer el moviment d'abducció i incapacitat per elevar l'extremitat superior per sobre del cap (Meininger, Figuerres and Golberg 2011). La deformitat també pot tenir conseqüències estètiques (Martin and Fish 2008).

1.4.2 Factors de risc

Els factors de risc relacionats amb l'escàpula alada després de la cirurgia de càncer de mama encara no estan ben establerts. Alguns autors descriuen la LA, l'índex de massa corporal, l'edat i la radioteràpia (Adriaenssens et al. 2012; Paim et al. 2008; Pugliese, Green, and Antonacci 1987) mentre que d'altres no troben cap relació significativa d'aquests factors amb l'escàpula alada (Oliveira et al. 2009).

També, s'han descrit com a factors de risc de presentar escàpula alada aspectes relacionats amb l'acte quirúrgic, com són la posició del pacient a la taula de quiròfan, la hiperabducció del braç, la posició del cap i del coll durant la transferència del pacient quan està sota anestèsia i l'ús de drenatge a la paret toràcica (Ameri, Behtash, and Omid-Kashani 2009, Bizzarri et al. 2001, Freitas-Júnior et al. 2006, Oliveira et al. 2009).

1.4.3 Diagnòstic

El diagnòstic de l'escàpula alada es fa per l'exploració clínica. Es demana al pacient que faci una flexió anterior de 90° d'ambdues extremitats superiors i es pot observar la posició característica de l'escàpula desplaçada cap enrere i cap amunt. Una altra prova consisteix en demanar al pacient que pressioni la paret amb les mans mantenint les espatlles en abducció i els colzes semi-flexionats (Figura 11) (Ameri, Behtash, and Omid-Kashani 2009, Hoppenfeld).

L'electromiograma (EMG) és l'exploració complementària útil per estudiar la lesió neurològica en l'escàpula alada. Serveix per determinar quin és el nervi o l'estructura lesionada, per determinar el tipus de lesió (axonotmesi, neuroapraxia, neurotmesi), el pronòstic i, finalment, per ajudar a establir el diagnòstic diferencial amb lesions del nervi espinal accessori, les distròfies musculars i la radiculopatia cervical C7 (Figura 12) (Rodríguez et al. 2014).



Figura 11. Pacient intervinguda per càncer de mama amb escàpula alada esquerra

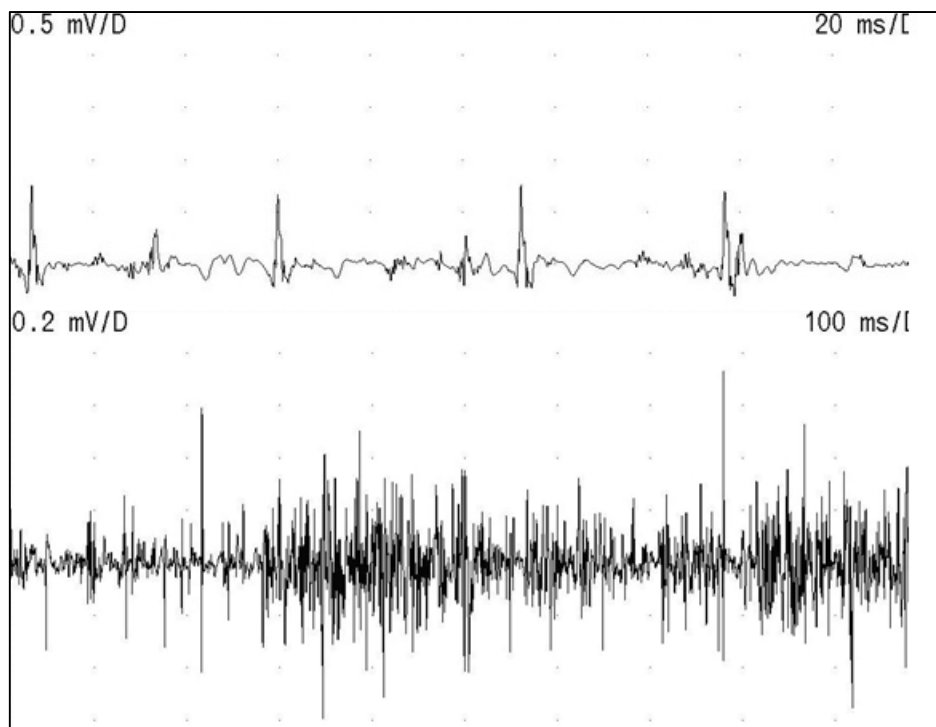


Figura 12. Electromiograma en l'escàpula alada. La imatge de d'alt correspon al múscul serrat anterior denervat, amb poques unitats motores. La imatge de sota correspon al múscul serrat anterior recuperat al cap d'un any

Altres exploracions complementàries que poden ser necessàries en el diagnòstic de l'escàpula alada són la radiografia, el TAC o la RMN. Les radiografies poden ajudar a descartar anomalies estructurals com podrien ser les fractures. El TAC o la RMN poden ser útils per descartar lesions com neurofibromatosis, patologies discals o lesions per tumors que puguin ocasionar una escàpula alada.

1.4.4. Tractament i pronòstic

Una vegada s'ha fet el diagnòstic de la lesió del nervi toràcic llarg el tractament acostuma a ser conservador. El tractament rehabilitador està orientat a prevenir o millorar el trofisme articular i muscular de l'espatlla i evitar la impotència funcional. Es pot requerir analgèsia en cas de dolor.

La deformitat de l'escàpula sol millorar espontàniament entre els tres i els nou primers mesos. Tot i això, alguns autors han informat de casos no resolts als 2 anys d'evolució; i alguns estudis han reportat que al voltant del 20-30% dels pacients presenten dolor o deformitat que no millora amb el tractament conservador (Oliveira et al. 2009, Pereira et al. 2009, Vastamäki and Kauppila 1993).

JUSTIFICACIÓ DE LA UNITAT TEMÀTICA

El limfedema, la pèrdua de força a l'espatlla i l'escàpula alada formen part dels principals problemes a l'extremitat superior després de la cirurgia per càncer de mama. Es tracta de patologies que poden ser cròniques i que provoquen dolor, impotència funcional i pèrdua de qualitat de vida en les pacients. D'altra banda són patologies que es poden beneficiar de tractament que minimitza els efectes o evita l'empitjorament.

El limfedema és la principal complicació del tractament quirúrgic del càncer de mama degut a la seva incidència i cronicitat. La incidència del limfedema a l'extremitat superior s'ha informat fins el 65% en aquestes pacients. Els factors de risc per al limfedema després de la cirurgia de càncer de mama no estan ben establerts. En el primer treball, es va estudiar la incidència i els factors de risc associats amb el desenvolupament de limfedema en càncer de mama. Es tracta d'un estudi prospectiu en una cohort de 371 pacients seguides durant una mitjana de 2 anys. Es va avaluar la presència de limfedema per metges especialistes. Es van fer servir mètodes objectius de diagnòstic.

Els factors associats a la pèrdua de força a l'espatlla després de la cirurgia per càncer de mama estan sota discussió. A la literatura és difícil trobar informació sobre la magnitud de la pèrdua de força ni sobre els grups musculars afectats després de la cirurgia per càncer de mama. En el segon treball es van incloure 112 pacients, a les quals es va fer una avaluació prospectiva des de just abans de la cirurgia fins completar el primer any de seguiment. Es van estudiar cada un dels principals grups musculars de l'espatlla (rotadors interns, rotadors externs, abductors i serrat anterior). Les mesures de força es van fer amb dinamometria isomètrica, amb un protocol validat i estandarditzat.

Tant el tractament quirúrgic com la radioteràpia pel càncer de mama poden lesionar el nervi toràcic llarg, provocant escàpula alada. La incidència d'escàpula alada després de cirurgia per càncer de mama s'ha informat fins el 74.7%. Hi ha poca informació disponible sobre els factors de risc relacionats amb l'escàpula alada en aquestes pacients, així com tampoc hi ha informació sobre les característiques de les lesions del nervi toràcic llarg ni el seu pronòstic. En el tercer treball es va estudiar la presència d'escàpula alada en una mostra de 264 pacients, després de cirurgia per càncer de mama, així com els factors de risc associats. Es va practicar estudi electromiogràfic per diagnosticar i fer el seguiment evolutiu de les lesions del nervi toràcic llarg causant d'aquesta entitat.

Aquesta tesi aporta informació rellevant a nivell internacional sobre les seqüeles de la cirurgia per càncer de mama, estudiades en una població del nostre entorn. El coneixement de la incidència, els factors de risc i el pronòstic de les alteracions de l'extremitat superior després de cirurgia per càncer de mama, pot ajudar a millorar la prevenció i el tractament d'aquestes lesions, així com a planificar els recursos necessaris per fer-ne front.

OBJECTIUS

- Estudiar la incidència i els factors de risc de limfedema en una cohort de pacients tractades amb cirurgia per càncer de mama.
- Estudiar els canvis en la força muscular dels rotadors externs, rotadors interns, abductors de l'espatlla i serrat anterior durant el primer any de la cirurgia per càncer de mama.
- Comparar l'impacte de la biòpsia selectiva del gangli sentinella amb la limfadenectomia axil·lar en la força dels grups musculars anteriorment esmentats en pacients amb càncer de mama.
- Descriure les lesions del nervi toràcic llarg en les pacients que presenten escàpula alada després de cirurgia per càncer de mama.
- Estudiar els factors de risc associats a l'escàpula alada després de cirurgia per càncer de mama.

HIPÒTESIS

- Les pacients tractades quirúrgicament per càncer de mama poden presentar efectes adversos com limfedema, escàpula alada i pèrdua de força a l'extremitat superior del costat afectat.
- Els factors de risc associats a aquests efectes adversos estan relacionats amb característiques pròpies de la pacient i amb els tractaments aplicats.
- El coneixement de la incidència, els factors de risc i la repercussió d'aquestes alteracions, pot ajudar a la planificació de la prevenció i dels recursos necessaris per al seu tractament.
- Els procediments quirúrgics sobre la mama i sobre els ganglis en pacients amb càncer de mama són factors de risc de presentar limfedema.
- La radioteràpia és un factor de risc de presentar limfedema en pacients amb càncer de mama.
- El sobrepès és un factor de risc de presentar limfedema en pacients amb càncer de mama.
- Després de cirurgia per càncer de mama hi ha una pèrdua inicial de força a l'espatlla que es recupera durant el primer any.
- La limfadenectomia axil·lar provoca una major pèrdua de força a l'espatlla que la biòpsia selectiva del gangli sentinella en pacients amb càncer de mama.
- La escàpula alada posterior a la cirurgia en càncer de mama es deu a una lesió lleu del nervi toràcic llarg.
- La escàpula alada posterior a la cirurgia en càncer de mama es resol espontàniament durant el primer any.
- Les complicacions quirúrgiques són factors de risc de presentar escàpula alada en càncer de mama.

ARTICLES PUBLICATS

Sandra Monleon; Cristiane Murta-Nascimento; Iria Bascuas; Francesc Macià; Esther Duarte; Roser Belmonte. ***Lymphedema Predictor Factors after Breast Cancer Surgery: A Survival Analysis***, Lymphatic Research and Biology, 2015 Dec,13(4):268-74. DOI: 10.1089/lrb.2013.0042. Epub 2014 May 16.

Lymphedema Predictor Factors after Breast Cancer Surgery: A Survival Analysis

Sandra Monleon, MD,^{1,2} Cristiane Murta-Nascimento, PhD,^{3,4} Iria Bascuas, MD,^{1,2}
Francesc Macià, PhD,^{3,4} Esther Duarte, PhD,^{1,2} and Roser Belmonte, PhD^{1,2}

Abstract

Background: Factors associated with lymphedema development after breast cancer surgery are not well established. The purpose is to assess the value of patient, disease and treatment-related factors predicting lymphedema development.

Methods and Results: This study included 371 women with primary invasive breast cancer treated surgically between 2005 and 2009 with follow-up until December 2011. At each follow-up visit, both upper limb circumferences were measured at seven points to calculate the upper limb volume. Kaplan-Meier and Cox regression models for survival were applied. By the end of the follow-up period, 33.4% of women ($n = 124$) had developed lymphedema. According to volume, lymphedema at diagnosis was mild in 78.5%, moderate in 19.0%, and severe in 2.5% of them. A 77.4% of lymphedema had enough clinical relevance to be treated. The probability of developing lymphedema within 12, 24, and 36 months post-surgery was 28.7% (95%CI 24.1–34.0%), 34.6% (95%CI 29.5–40.2%), and 38.3% (95%CI 32.8–44.3%), respectively. High stages, axillary lymph node dissection, chemotherapy, radiotherapy, and postoperative seroma were predictors of lymphedema in the bivariate survival analysis. Only axillary lymph node dissection and radiotherapy maintained their significance in the multivariate model. When the analysis was restricted to patients who underwent axillary lymph node dissection, the number of nodes excised did not influence the occurrence of lymphedema.

Conclusions: Axillary lymph node dissection and radiotherapy affected lymphedema development. This study provides support that breast cancer patients with such characteristics should be closely monitored, especially during the first year after surgery.

Introduction

IT IS ESTIMATED THAT ALMOST 1,400,000 WOMEN worldwide are diagnosed with breast cancer each year, and nearly 500,000 of them die from the disease.¹ However, over the last few decades, breast cancer survival rates have been improving. With an increasing number of breast cancer survivors, it becomes important to identify factors, such as lymphedema, that could affect the morbidity of these patients.

Lymphedema is a chronic condition that tends to progress and cause physical, functional, psychological, and social morbidity in breast cancer patients.^{2–5} The frequency of upper limb lymphedema varies according to the population studied, the definition of the outcome, assessment methods,

and the follow up period. For this reason, the incidence of this condition varies from 11 to 65%.^{3,6–11}

The factors associated with lymphedema development after breast cancer surgery are not well established. The most widely accepted is the nodal surgical approach, while there is still some controversy surrounding factors such as overweight/obesity,^{3,6,10–18} radiotherapy,^{3,6,7,9–11,13–17,19,20} and chemotherapy.^{3,6,9–11,16,17,19,20} In addition, few studies focus on the effect of postoperative hematoma, seroma, or infection.^{21,22}

Numerous publications have demonstrated the importance of axillary lymph node dissection in lymphedema development (ALND).^{6,8,9} Moreover, some authors report that the number of excised nodes is related to the risk of developing lymphedema,^{3,6,11,17,19,20} but this point is still controversial.^{14,23} Other authors suggest that the risk of developing lymphedema after

Servei de ¹Medicina Física i Rehabilitació, e ³d'Epidemiologia i Avaluació, Hospital Mar-Esperança Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain.

²Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola Del Valles, Barcelona, Spain.

⁴Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Spain.

breast cancer surgery varies according to the combination of exposures to sentinel lymph node biopsy (SLNB) or ALND, chemotherapy, and radiotherapy treatments.^{9,16}

This article aims to investigate patient, disease, and treatment-related characteristics of the development of lymphedema in a cohort of breast cancer patients admitted to an outpatient rehabilitation setting.

Patients and Method

This study was approved by the hospital Ethics Committee and was conducted in accordance with the Declaration of the World Medical Association.

This retrospective longitudinal study was carried out in a general teaching hospital primarily serving a population of more than 300,000 inhabitants. In this center, we have a multidisciplinary breast cancer unit that includes follow-up in the rehabilitation ward after ALND, and more recently (since 2007–2009) after SLNB.

Eligible patients were women diagnosed for primary breast cancer, operated on between January 2005 and December 2009, and having at least one visit in the rehabilitation setting after surgery. Patients were excluded when they had a stage IV tumor ($n=6$) or bilateral synchronous disease ($n=17$). A total of 371 patients were finally included.

All data were extracted from the hospital records by the breast cancer rehabilitation specialist and by a trainee in rehabilitation medicine, except for tumor and treatment characteristics that were obtained from the hospital-based cancer registry.

The tumor stage at diagnosis was classified according to the version of the pathological TNM classification used at the time of diagnosis. Information on biomarker expression (estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and Ki67 index) was retrieved from the clinical chart. Immunostaining for ER, PR, and HER2 was carried out as previously reported.²⁵ An immunohistochemical test was performed to identify cells stained for Ki67 (MIB-1 clone, Dako, Glostrup, Denmark). The positivity index (%) was determined by the number of Ki-67 positive cells among the total number of tumor cells counted. Based on the expression of these biomarkers, tumors were classified into four subtypes. Tumors expressing ER and/or PR and HER2-negative and low Ki67 index ($<20\%$) were classified as Luminal A type. Tumors expressing ER and/or PR and HER2-negative and a high Ki67 index ($\geq 20\%$) were considered as Luminal B type. Tumors that were ER-negative, PR-negative, and HER2-negative were considered triple negative type, and finally HER2-positive tumors, irrespective of the ER or PR results, were considered HER2-positive.

The post-surgical complications considered were hematoma, infection, seroma, or other wound problems. The seroma diagnostic criterion was a persistent liquid collection that required aspiration after removal of surgical drains.

Patients who attended the rehabilitation program were evaluated by the same specialist at the 1st, 6th, and 12th postoperative months and yearly thereafter. The rehabilitation controls followed a protocol and included: height and weight, symptoms referred to upper limb and surgical area, and a clinical examination specially directed to surgical scars and skin condition, upper limb neurological assessment,

shoulder range of motion, and lymphedema. Lymphedema was determined by measuring the circumference of both upper limbs at seven points. Lymphedema was then diagnosed when there was a difference of 2 cm or more at any circumference point, except for the hand and chest where lymphedema was considered in the event of a thicker skin fold and congruent symptoms. The upper limb volume was calculated using the pyramid frustum formula as described by Taylor et al.²⁶ The excess volume was the difference between the affected and unaffected arm, expressed in mL and as a percentage of unaffected arm volume. Lymphedema was classified according to severity as mild (excess volume $<20\%$), moderate (20% to 40%), and severe ($>40\%$).²⁷ All moderate and severe lymphedema were treated with complex decongestive therapy, whereas mild lymphedema was treated whenever the symptoms were clinically relevant or when there were infectious complications.

Statistical methods

The beginning of follow-up was the date of surgery. The main outcome of interest was development of lymphedema. The end of follow-up for those who developed lymphedema was the date when the patient noticed it, or if this was not possible, the date when the doctor diagnosed the lymphedema. Patients were censored if they were lost to follow-up or died, or had not presented lymphedema at 31 December 2011. If, during follow-up, a woman was diagnosed with contralateral breast cancer ($n=6$), she was censored at that time.

In order to investigate the effect of the number of dissected lymph nodes in the development of lymphedema, we also performed an analysis including only cases that underwent ALND.

The baseline covariates studied were age, body mass index, tumor stage, histological grade, cancer subtype, side of treatment, type of breast cancer surgery, SLNB or ALND, post-surgical complications, chemotherapy, radiotherapy, and hormone therapy. In order to investigate the prognostic effect of radiation dose, an analysis was added including only cases undergoing radiotherapy.

Kaplan-Meier survival curves were plotted. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95%CI) were estimated using Cox models. All variables that reached p value <0.15 in the bivariate analysis were considered for the multivariate model. A variable had to have a p value <0.05 to remain in the model. All analyses were performed using Stata version 8.0 (Stata Corporation, College Station, TX).

Results

The patients' median age at cancer diagnosis was 59.1 years (range 28–88 years). Their median body mass index was 27.0 kg/m² (range 13.4–48.2 kg/m²). Approximately half the women (51.2%) had stage II breast cancer at diagnosis. The great majority of patients were treated with conservative breast surgery (78.7%). 295 women underwent ALND (79.5%) and 76 patients underwent SLNB. The median number of excised nodes in the SLNB group was 2 (range, 1–7 nodes) and for those submitted to ALND the median number of lymph nodes dissected was 15 (range 1–43 nodes). Patient, tumor, and treatment characteristics are listed in Table 1.

Among the 371 women included, 124 (33.4%) developed breast cancer-related lymphedema at the end of the follow-

TABLE 1. PATIENT CHARACTERISTICS AND BIVARIATE COX ANALYSIS FOR PREDICTORS OF LYMPHEDEMA DEVELOPMENT AFTER BREAST CANCER SURGERY

	<i>Women</i>		<i>Lymphedema</i>				<i>P value</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>HR</i>	<i>95%CI</i>	
Total	371	100	124	33.4			
Age group (years)							0.657
<50	100	27.0	33	33.0	1.00	–	
50–69	187	50.4	66	35.3	1.04	0.69–1.59	
≥70	84	22.6	25	29.3	0.97	0.58–1.63	
BMI ^a							0.239
<25	130	35.9	42	32.3	1.00	–	
25–29	111	30.7	36	32.4	1.14	0.73–1.78	
≥30	121	33.4	44	36.4	1.17	0.77–1.79	
Missing	9						
Stage grouping at diagnosis							<0.001
I	82	22.1	11	13.4	1.00	–	
II	190	51.2	73	38.4	3.54	1.88–6.68	
III	99	26.7	40	40.4	4.00	2.05–7.79	
Histological grade							0.847
Low (I)	78	21.8	19	29.5	1.00	–	
Intermediate (II)	126	35.3	32	35.7	1.07	0.61–1.89	
High (III)	105	29.4	29	33.3	1.25	0.72–2.24	
Not applicable	48	13.5	11	31.3	0.99	0.47–2.07	
Missing	14						
Cancer subtype							0.303
Luminal A	150	47.5	43	28.7	1.00	–	
Luminal B	62	19.6	23	37.1	1.28	0.77–2.13	
Triple negative	49	15.5	20	40.8	1.61	0.95–2.74	
HER2 positive	55	17.4	22	40.0	1.40	0.83–2.33	
Missing	55						
Side of treatment							0.354
Nondominant side	180	53.4	64	35.6	1.00	–	
Dominant side	157	46.6	49	31.2	0.84	0.58–1.22	
Missing	34						
Type of surgery							0.235
Breast conserving	292	78.7	93	31.8	1.00	–	
Mastectomy	79	21.3	31	39.2	1.29	0.86–1.93	
Axillary lymph node dissection							<0.001
No	76	20.5	3	4.0	1.00	–	
Yes	295	79.5	121	41.0	13.53	4.30–42.55	
Number of lymph nodes excised*							0.285
<10	33	11.3	14	57.6	1.00	–	
11–19	187	64.0	82	56.1	0.94	0.53–1.66	
≥20	72	24.7	23	68.1	0.67	0.34–1.30	
Missing	3						
Chemotherapy							<0.001
No	90	24.3	12	13.3	1.00	–	
Yes	281	75.7	112	39.9	3.46	1.91–6.27	
Radiotherapy**							<0.001
No	46	12.5	7	15.2	1.00	–	
Breast/chest only	169	45.8	46	27.2	2.02	0.91–4.48	
Breast/chest wall + SCF ^b	72	19.5	35	48.6	4.41	1.96–9.95	
Breast/chestwall + SCF ^b + axilla	82	22.2	35	42.7	3.39	1.50–7.64	
Missing	2						
Radiation dose (Gy)							0.190
<40	49	15.9	16	32.7	1.00	–	
41–48	178	57.6	60	33.7	0.75	0.42–1.36	
>48	82	26.5	37	45.1	0.68	0.45–1.02	
Missing	15						

(continued)

TABLE 1. (CONTINUED)

	Women		Lymphedema				P value
	n	%	n	%	HR	95%CI	
Hormonotherapy							0.098
No	78	21.1	32	41.0	1.00	–	
Yes	292	78.9	92	31.5	0.70	0.47–1.05	
Missing	1						
Postoperative seroma							0.014
No	256	69.0	76	29.7	1.00	–	
Yes	115	31.0	48	41.7	1.59	1.11–2.28	
Postoperative hematoma							0.616
No	353	95.1	119	33.7	1.00	–	
Yes	18	4.9	5	27.8	0.80	0.33–1.96	
Postoperative infection							0.091
No	337	90.8	109	32.3	1.00	–	
Yes	34	9.2	15	44.1	1.64	0.96–2.82	
Other surgical complications							0.445
No	347	93.5	114	32.8	1.00	–	
Yes	24	6.5	10	41.7	1.30	0.68–2.48	

^aBMI, body mass index (kg/m²); ^bSCF, supraclavicular fossa.

*cases submitted to axillary lymph node dissection; **cases submitted to radiotherapy.

up. Ninety-six of these patients (77.4%) received lymphedema treatment. Table 2 shows lymphedema characteristics according to treatment (2 cases with thoracic lymphedema and 1 case of upper limb lymphedema with no data available are not included in the table). Among the remaining 121 cases, there were 95 mild, 23 moderate, and 3 severe cases of lymphedema.

A total of 83.4% of lymphedema appeared during the first year after surgery. The median follow-up period for those who did not present the outcome was 24.4 months (range, 0.7–75.6 months). The probability of developing lymphedema within 12, 24, and 36 months post-treatment was 28.7% (95%CI 24.1–34.0%), 34.6% (95%CI 29.5–40.2%), and 38.3% (95%CI 32.8–44.3%), respectively (Fig. 1).

The bivariate Cox analysis is shown in Table 1. Patients with breast cancer in higher stages, those who underwent ALND, chemotherapy, radiotherapy, and presence of seroma after surgery, presented an increased risk of developing lymphedema. Age at diagnosis of breast cancer, baseline body mass index, histopathological grading, breast cancer subtype, surgery on the dominant side, type of breast surgery, and dose of radiation therapy did not affect lymphedema development. Surgical complications such as hematoma,

infections, and other complications also did not affect the occurrence of lymphedema.

Table 3 shows the results for multivariate analysis. Only ALND and radiotherapy maintained their significance in the Cox model. Patients who underwent ALND presented an increased risk of developing lymphedema (HR = 13.53, 95%CI 4.30–42.45) compared to those without ALND. A higher risk of developing lymphedema was also observed for patients who received radiotherapy, irrespective of its location.

The results were very similar when survival analysis was performed using lymphedema needing treatment as the outcome (data not shown). The number of excised nodes did not affect the excess lymphedema volume (*p* value = 0.401, Fisher's exact test).

Among patients with ALND, 41.0% developed lymphedema, whereas for SLNB there were only 4.0% (3 patients). Among the SLNB patients who developed lymphedema, all 3 cases were mild. The patients' body mass indexes were 26.89, 34.13, and 34.34 kg/m², respectively, and none of them had post-surgical complications. Two were treated with breast conserving surgery and breast radiotherapy and the third one was treated by mastectomy and did not receive radiotherapy.

TABLE 2. LYMPHEDEMA CHARACTERISTICS

	Treated lymphedema			Untreated lymphedema			All lymphedema		
	n	Excess volume mL	Excess volume %	n	Excess volume mL	Excess volume %	n	Excess volume mL	Excess volume %
		Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	
Mild	69	223.97 (151.25)	9.74 (6.29)	26	114.43 (133.88)	5.47 (6.50)	95	193.99 (154.03)	8.57 (6.60)
Moderate	21	557.38 (132.57)	27.68 (3.94)	2	412.31 (98.27)	20.95 (0.17)	23	544.77 (134.77)	27.09 (4.22)
Severe	3	884.22 (242.35)	47.19 (6.98)	–			3	884.22 (242.35)	47.19 (6.98)
Total	93	320.55 (228.40)	14.10 (11.18)	28	135.7 (151.85)	6.57 (7.46)	121	277.78 (226.52)	13.05 (10.10)

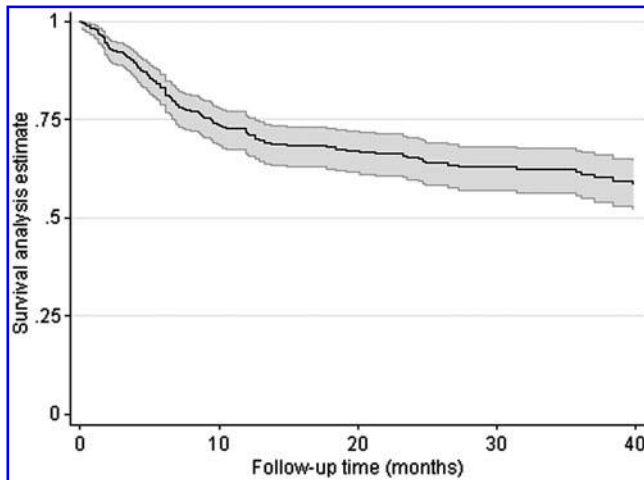


FIG. 1. Kaplan-Meier estimated probability of detecting lymphedema following breast cancer surgery.

Discussion

In this study 124 women developed lymphedema at the end of the follow-up (33.4%). The predictors of breast cancer-related lymphedema were ALND and radiotherapy. In most cases (83.4%), lymphedema appeared in the first year after surgery. Most of the lymphedema diagnosed (77.4%) had enough clinical relevance to be treated.

The frequency of lymphedema registered in this study (33.4%) was similar to that reported previously. In a systematic review performed by Lee et al.,⁷ the frequency of lymphedema ranged from 0 to 34% when arm lymphedema was defined as a difference between upper limbs of ≥ 2 cm in circumference at any reference point. In a more recent study, Norman et al.⁸ observed that the 5-year cumulative incidence of lymphedema was 42%.

In regard to the axillary procedure, only 3 cases of lymphedema were observed in the SLNB group (3.95%), and 121 in the ALND group (41.0%). These results are in line with those reported by Wernicke et al.²⁸ with 4.6% for SLNB and 34.8% for ALND, and those described by Goldberg et al.¹⁴ with 5% lymphedema after SLNB, although their follow-ups were longer. However, Gartner et al.⁹ reported a higher in-

cidence of lymphedema for SLNB patients at 26 months after surgery (13% had lymphedema after SLNB and 36% after ALND).

Among the studies reviewed, there was a tendency to report a higher incidence of lymphedema when the studies were questionnaire-based^{3,9,12,16} than when they were performed by clinical measurements.^{6,10,13-15,19,20,29,30} In this case, although we measured perimeters, our estimates were closer to the studies performed by self-reported information. This difference may have been due to the diagnostic criteria we applied that included lymphedema in hand, wrist, and chest wall. The diagnostic criteria for lymphedema based on a difference 2 cm or more in a perimeter measure, is one of the most widely accepted and used because it is easy to obtain in clinical settings and is reliable. However, this criterion enabled distal lymphedema, which affects the hand and wrist, to be underdiagnosed because, in this area, differences of less than 2 cm could correspond to clinical relevant lymphedema. At the other extreme, differences of 2 cm above the elbow are not always lymphedema and, if so, very often do not have clinical relevance. Finally, chest wall lymphedema could not be measured by perimeter comparison.

Most of the lymphedema detected were on the upper limb of the affected side. In three cases there was lymphedema in the chest area. One of them affecting the upper limb and chest area, while the other two lymphedemas only affected the chest area. All three cases received ALND and radiotherapy, 2 involved mastectomy, and 1 was breast conserving.

Regarding excess volume, it is interesting to note that 21.5% of cases with lymphedema were either mild to severe at diagnosis. The mean excess volume for the whole sample was 277.78 mL (SD 226.52 mL), which means 13.05% (SD10.10 mL). Few authors gave information about lymphedema measurements. Among them, Helyer et al.¹⁰ reported a mean change of 286 mL at 20 months of follow-up, which is very close to our results. Herd-Smith et al.²⁰ observed a mean measured perimeter excess of 23.7% in patients with lymphedema.

The predictor factors associated with lymphedema in the multivariate analysis were ALND and radiotherapy. We obtained a HR of 13.83 (95%CI 4.30-44.47) for ALND patients to develop lymphedema compared to SLNB. In a systematic review, Lee et al.⁷ reported that the prevalence of lymphedema was lower in patients treated with SLNB than ALND. Our results are in accordance with this, and other recent studies.^{6,9,16} However, other authors reported no association between lymphedema and the axillary surgical approach.^{3,10,11,15}

On the other hand, in this study the number of dissected nodes did not show any significant association with lymphedema. To date there is still a controversy over whether the number of lymph nodes removed is or not an independent predictor for lymphedema, while some authors reported significant association,^{3,6,11,17,19,20} others did not find any effect.^{10,13,14} Goldberg et al.¹⁴ suggested that lymphedema could be more closely associated with the global disruption of the lymphatic channels, rather than with the number of nodes dissected.

Radiotherapy was the other predictor factor for lymphedema identified in this study. The effect of radiotherapy on lymphedema development is not consistent. While various authors observed a significant effect,^{7,9,15,20} others found no association.^{3,6,10,11,13,14,16,17} In their review, Lee et al.⁷

TABLE 3. MULTIVARIATE COX ANALYSIS FOR PREDICTORS OF LYMPHEDEMA DEVELOPMENT AFTER BREAST CANCER SURGERY

	Lymphedema		
	HR	95%CI	P value
Axillary lymph node dissection			<0.001
No	1.00	–	
Yes	13.83	4.30–44.47	
Radiotherapy			0.003
No	1.00	–	
Breast/chest wall	3.18	1.43–7.06	
Breast/chest wall + SCF ^a	3.82	1.70–8.62	
Breast/chest wall + SCF ^a + axilla	3.02	1.34–6.80	

^aSCF, supraclavicular fossa.

concentrated on the influence of radiotherapy and reported that patients treated with radiation had an Odds Ratio of 1.46 (95%CI 1.16–1.84) compared to those not treated with radiation. In our study, patients who underwent radiotherapy showed a HR of more than 3 compared to those not radiated. When the different radiated areas were analyzed, the results were very similar. No significant differences were observed for radiotherapy doses.

We did not find prognostic effect of other analyzed variables. We could not explain why BMI did not achieve significance in the present study. We considered baseline the best time point to compare BMI patients with and without lymphedema, because BMI was recorded at the same time point for both groups. However, the time point when lymphedema was diagnosed was different for every patient, and it would not have had an equivalent time point to compare to the group without lymphedema. Petrek et al.¹² followed a cohort for 20 years and found that weight gain since surgery was a predictive factor for lymphedema, and that current body weight strongly correlated with weight at cancer diagnosis. Ridner et al.¹⁸ stated the value of baseline BMI as independent risk factor for lymphedema; they found that breast cancer survivors whose BMI was ≥ 30 at the time of breast cancer treatment were approximately 3.6 times more likely to develop lymphedema than those with a BMI < 30 . In our study, we used an equivalent BMI classification; however it should be taken into consideration that our patients had lower median baseline BMI than those of Ridner et al.¹⁸ study (27.0 vs. 28.8 kg/m²).

In an attempt to jointly assess the severity of lymphedema by objective measures as well as by the symptoms it causes, patients were classified into those who needed treatment and those who did not. However, the survival analysis did not differ substantially from the results obtained with all lymphedema patients.

This study has limitations. It was not possible to include all women who underwent surgery in our center. A comparison of both groups showed that those included in this study were younger (58.97 vs. 62.02 years, $p=0.001$), presented tumors in a more advanced stage, and a larger proportion of them underwent mastectomy, ALND, chemotherapy, and radiotherapy (data not shown). In an attempt to exclude selection bias, we analyzed only those cases that underwent ALND as almost all of these cases are referred to rehabilitation. Radiotherapy continued to be significant and no other factor was identified.

To our knowledge, this is the first study that investigates factors associated with the development of lymphedema in our setting. The lymphedema was assessed by specialists using objective measurement methods and graded according to severity and need for treatment.

Both ALND and radiotherapy increased the risk of lymphedema in breast cancer patients, which should be taken in consideration. These patients should know they have an increased risk of lymphedema and should be instructed about lifelong measures to avoid it. Certified lymphedema specialists must systematically follow-up these patients, at least in the first year, in order to detect and treat lymphedema as soon as possible.

The fact that lymphedema appeared during the first year in 83.4% of cases, and the fact that 77.4% of lymphedema needed to be treated, underlines the importance of systematic monitoring of these patients.

Conclusions

In conclusion, most lymphedema developed during the first year after surgery. Only ALND and radiotherapy were associated with the development of lymphedema. Identification of these factors could help understand and plan the prevention and control of lymphedema in breast cancer survivors.

Acknowledgments

The authors wish to thank Dr. Josep Corominas, who helped us with the subtype classification of breast tumors; and Dr. Javier Sanz, who helped with radiotherapy information.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893–2917.
2. Kwan W, Jackson J, Weir LM, Dingee C, McGregor G, Olivotto IA. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: Prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2002;20:4242–4248.
3. Paskett ED, Naughton MJ, McCoy TP, Case LD, Abbott JM. The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:775–782.
4. Ahmed RL, Prizment A, Lazovich D, Schmitz KH, Folsom AR. Lymphedema and quality of life in breast cancer survivors: The Iowa Women's Health Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:5689–5696.
5. Nesvold IL, Reinertsen KV, Fosså SD, Dahl AA. The relation between arm/shoulder problems and quality of life in breast cancer survivors: A cross-sectional and longitudinal study. *J Cancer Surviv* 2011;5:62–72.
6. Hayes SC, Janda M, Cornish B, Battistutta D, Newman B. Lymphedema after breast cancer: Incidence, risk factors, and effect on upper body function. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3536–3542.
7. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Herbert RD, Beith JM. Prognosis of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110:19–37.
8. Norman SA, Localio AR, Potashnik SL, et al. Lymphedema in breast cancer survivors: Incidence, degree, time course, treatment, and symptoms. *J Clin Oncol* 2009;27:390–397.
9. Gärtner R, Jensen MB, Kronborg L, Ewertz M, Kehlet H, Kroman N. Self-reported arm-lymphedema and functional impairment after breast cancer treatment—A nationwide study of prevalence and associated factors. *Breast* 2010;19: 506–515.
10. Helyer LK, Varnic M, Le LW, Leong W, McCready D. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J* 2010;16:48–54.
11. Kwan ML, Darbinian J, Schmitz KH, Citron R, Partee P, Kutner SE, Kushi LH. Risk factors for lymphedema in a prospective breast cancer survivorship study: The Pathways Study. *Arch Surg* 2010;145:1055–1063.
12. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001;92:1368–1377.

13. Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: A three-year follow-up study. *QJM* 2005;98:343–348.
14. Goldberg JI, Wiechmann LI, Riedel ER, Morrow M, Van Zee KJ. Morbidity of sentinel node biopsy in breast cancer: The relationship between the number of excised lymph nodes and lymphedema. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3278–3286.
15. Haddad P, Farzin M, Amouzegar-Hashemi F, et al. A multicentre cross-sectional study of arm lymphedema four or more years after breast cancer treatment in Iranian patients. *Breast Cancer* 2010;17:281–285.
16. Norman SA, Localio AR, Kallan MJ, et al. Risk factors for lymphedema after breast cancer treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2734–2746.
17. Ahmed RL, Schmitz KH, Prizment AE, Folsom AR. Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors, the Iowa Women's Health Study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130:981–991.
18. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer* 2011;19:853–857.
19. Kiel KD, Rademacker AW. Early-stage breast cancer: Arm edema after wide excision and breast irradiation. *Radiology* 1996;198:279–283.
20. Herd-Smith A, Russo A, Muraca MG, Del Turco MR, Cardona G. Prognostic factors for lymphedema after primary treatment of breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:1783–1787.
21. Golshan M, Smith B. Prevention and management of arm lymphedema in the patient with breast cancer. *J Support Oncol* 2006;4:381–386.
22. Fu MR, Guth AA, Cleland CM, Lima EDRP, Kayal M, Haber J, Gallup L, Axelrod D. The effects of symptomatic seroma on lymphedema symptoms following breast cancer treatment. *Lymphology* 2011;44:134–143.
23. Szuba A, Chachaj Z, Koba-Wszedybylb M, et al. Axillary lymph nodes and arm lymphatic drainage pathways are spared during routine complete axillary clearance in majority of women undergoing breast cancer surgery. *Lymphology* 2011;44:103–112.
24. Kaufmann M, Puszta L, Members B.E.P. Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: Consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2011;117:1575–1582.
25. Domingo L, Sala M, Servitja S, et al. Phenotypic characterization and risk factors for interval breast cancers in a population-based breast cancer screening program in Barcelona, Spain. *Cancer Causes Control* 2010;21:1155–1164.
26. Taylor R, Jayasinghe UW, Koelmeyer L, Ung O, Boyages J. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Phys Ther* 2006;86:205–214.
27. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2009;42:51–60.
28. Wernicke AG, Goodman RL, Turner BC, et al. A 10-year follow-up of treatment outcomes in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes treated with tangential breast irradiation following sentinel lymph node dissection or axillary clearance. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:893–902.
29. Wernicke AG, Shamis M, Sidhu KK, et al. Complication rates in patients with negative axillary nodes 10 years after local breast radiotherapy after either sentinel lymph node dissection or axillary clearance. *Am J Clin Oncol* 2013;36:12–19.
30. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: Objective measurements. *J Clin Oncol* 2008;26:5213–5219.

Address correspondence to:

Roser Belmonte, PhD

Hospital Mar-Esperança Parc de Salut Mar

C/ Sant Josep de la Muntanya, 12

08024 Barcelona

Spain

E-mail: Rbelmonte@parcdesalutmar.cat

Monleon, Sandra; Montse Ferrer; Marta Tejero; Angels Pont; Merce Piqueras; Roser Belmonte. ***Shoulder Strength Changes 1 Year After Axillary Lymph Node Dissection or Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Breast Cancer***, Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2016. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.12.014.

ORIGINAL RESEARCH

Shoulder Strength Changes One Year After Axillary Lymph Node Dissection or Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Breast Cancer



Sandra Monleon, MD,^a Montse Ferrer, PhD, MD,^{b,c,d} Marta Tejero, MD,^e
Angels Pont, BSc, MBS,^{c,d} Merce Piqueras, PT,^e Roser Belmonte, PhD, MD^{a,e,f}

From the ^aDepartament de Medicina, Facultat de Medicina, and ^bDepartament de Ginecologia y Obstetricia, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès); ^cHealth Services Research Unit, Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona; ^dCentro de Investigación Biomédica En Red, Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP); ^eMedicina Física i Rehabilitació, Hospital del Mar, Barcelona; and ^fHospital del Mar Research Institute, Barcelona, Spain.

Abstract

Objectives: To assess the changes in shoulder strength of patients with breast cancer during the first year after surgery; and to compare the effect of sentinel lymph node biopsy (SLNB) and axillary lymph node dissection (ALND) on shoulder strength.

Design: Prospective longitudinal observational study from presurgery to 1 year after.

Setting: Tertiary hospital.

Participants: Of 129 consecutive patients examined for eligibility, a sample of women (N = 112) with breast cancer were included (44 underwent ALND, and 68 underwent SLNB).

Interventions: Not applicable.

Main Outcomes Measures: Difference between the affected and unaffected arm in strength of shoulder external rotators, internal rotators, abductors, and serratus anterior, measured by dynamometry. Evaluations were performed prior to surgery and at 1, 6, and 12 months after surgery.

Results: After breast cancer ALND surgery, strength decreased significantly at the first month for internal rotators, without having recovered presurgery values after 1 year of follow-up, with a mean difference of 2.26 kg ($P = .011$). There was no significant loss of strength for patients treated with SLNB. The loss of shoulder range of motion was only significant the first month for the ALND group. The factors identified as associated with strength loss in the general estimating equation models were the ALND surgery and having received physical/occupational therapy during follow-up.

Conclusions: One year after breast cancer surgery, patients treated with ALND had not recovered their previous shoulder internal rotators strength, whereas those who underwent SLNB presented no significant loss of strength. This provides important information for designing rehabilitation programs targeted specifically at the affected muscle group after nodal surgical approach.

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2016;97:953-63

© 2016 by the American Congress of Rehabilitation Medicine

Over the last few decades, parallel to the improvement in breast cancer survival rates, the morbidity and persistent impairments caused by treatments have been recognized as an important aspect to consider. Several studies demonstrated that 1 year after breast cancer surgery, patients still suffer from upper-limb impairment

that negatively influences their health-related quality of life. Among the most persistent upper-limb impairments are pain, numbness, lymphedema, and loss of shoulder function.¹⁻¹⁰

There is a growing body of evidence suggesting that exercise decreases the risk of many cancers^{11,12} and data supporting the premise that exercise may extend life expectancy for breast and colon cancer survivors.¹³⁻¹⁶ Exercise training is safe during and after cancer treatments and results in improvements in aerobic fitness, muscular strength, health-related quality of life, and fatigue in breast, prostate, and hematologic cancer survivors.¹⁷

Supported by the Instituto de Salud Carlos III Fondo Europeo de Desarrollo Regional (grant no. PI06/90070).

Disclosures: none.

However, a panel of experts has identified the need to tailor exercise prescription according to the specific cancer and treatment. They recommend the evaluation for arm/shoulder morbidity before planning upper-body exercise for patients with breast cancer in order to prevent specific risk of injuries.¹⁷

Some authors have reported a loss of shoulder strength of the affected side compared with the unaffected side after surgery in patients with breast cancer.⁴⁻¹⁸ In addition, longitudinal studies have found a loss of shoulder strength of the affected side during follow-up.^{19,20} In general, sentinel lymph node biopsy (SLNB) generates less morbidity than axillary lymph node dissection (ALND).²¹ Some studies have shown differences in how the surgical node approach affects shoulder strength, the magnitude of the changes, and health-related quality of life.^{5,9,19,22} However, there are very few studies reporting results for specific muscle groups (eg, shoulder rotators, abductors, serratus anterior).

The objective of this study was to assess the changes in shoulder strength of internal rotators, external rotators, abductors, and serratus anterior of patients with breast cancer during the first year after surgery and to compare the effect of SLNB and ALND on shoulder strength of these muscle groups.

Methods

This study was approved by the Hospital del Mar Clinical Research Ethics Committee and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all of the participants prior to inclusion.

This was a prospective longitudinal observational study of patients surgically treated for breast cancer. From October 2006 to May 2009, consecutive patients of all ages were recruited from the breast cancer unit of the Hospital del Mar, Barcelona, Spain, a general university hospital with a community-based screening program for breast cancer. Inclusion criteria were having recently diagnosed breast cancer and to be considered for surgery. Exclusion criteria were preexisting severe disorders of the upper limb of the involved side (eg, nerve damage, amputation), active shoulder pain disorders (eg, subacromial impingement), or cognitive impairment, which could interfere with collaboration.

The patients underwent breast conserving surgery or mastectomy with SLNB or ALND. Surgery, neoadjuvant systemic chemotherapy, adjuvant systemic chemotherapy, hormonal treatment, and radiotherapy were applied according to the national oncologic guidelines, which follow international consensus.^{23,24} Information on biopsy results and treatments applied were obtained from medical records. Patients self-reported sociodemographic information (education level and employment status) and upper-limb dominance at baseline.

According to the program of the breast cancer unit, the first week after surgery, patients with ALND were instructed about performing some exercises at home to restore shoulder range of motion and to maintain arm function. Physical therapy (PT) or occupational therapy (OT) was only prescribed during follow-up if required for a specific problem. Patients were classified into

3 PT/OT categories: no treatment; treatment for lymphedema; and treatment for shoulder pain, motion restriction, or functional impairment.

Patients were evaluated at the rehabilitation setting of the breast cancer unit into the 3 weeks prior to surgery and at 1, 6, and 12 months after surgery. At each follow-up, patients were examined by a physician who systematically asked about symptoms. The clinical examination included weight, height, assessment of muscle strength, and passive shoulder range of motion degrees (flexion, abduction, external rotation, and internal rotation). The total degrees summary score was obtained by adding all the degrees of shoulder range motion.

The isometric muscular strength was tested on both shoulders by a hand-held dynamometer^a at each clinical examination. We followed the protocol described by Donatelli et al.²⁵ The test positions described in this protocol were chosen to obtain good test-retest reliability, avoiding pain and minimizing synergist contribution. The examined muscle groups were shoulder external rotators, internal rotators, abductors, and serratus anterior. A wedged-shaped cushion was used to obtain the positions described by Donatelli.²⁵ Each group of muscle strength was evaluated in 3 active isometric tests. The nonaffected shoulder was assessed before the affected side. The subject was instructed to increase force gradually until maximum contraction was achieved. The dynamometer records the maximum force exerted on each test. The shoulder muscular strength of each group was calculated by the average of the 3 tests.

Analysis

The statistical analyses were carried out using SPSS 12.0 software.^b A total of 110 patients were estimated necessary to detect a difference between the SLNB and ALND groups (with half of the patients in each group) of 0.5 SD in the abductors strength, with a statistical power of at least 80% at a significance level of 5%.

Normality was checked examining the histogram of the variables and using the Kolmogorov-Smirnov test. Characteristics of patients treated with SLNB and ALND were compared by unpaired *t* test or chi-square test, according to the nature of the variables. The difference in shoulder measurements between affected and unaffected sides was used in the analyses. Graphs were plotted showing the evolution of this difference on shoulder muscular strength and range of motion during follow-up. Differences between the SLNB and ALND groups were compared at each evaluation by unpaired *t* test.

Intragroup changes were assessed using univariate repeated-measures analysis of variance. Post hoc pairwise comparisons comparing each follow-up evaluation with presurgery were made using the paired *t* test with Bonferroni method to adjust for multiple comparisons.

Bivariate analysis to test differences in changes (from presurgery to 12mo) among groups defined by clinical and treatment variables was performed with 1-way analysis of variance. Generalized estimating equation models were constructed with the difference in strength between affected and unaffected sides as the dependent variable to assess the effect of nodal treatment (SLNB or ALND) and PT/OT, while accounting for correlations among repeated measures. Variables with statistical association in the bivariate analysis were included in the models as adjusting factors. Time was included in the model as a categorical variable with 4 categories: presurgery and months 1, 6, and 12, to prevent assuming a linear association. Interactions of time with nodal

List of abbreviations:

ALND	axillary lymph node dissection
OT	occupational therapy
PT	physical therapy
SLNB	sentinel lymph node biopsy

Table 1 Patient characteristics

Characteristic	All (N=112)	SLNB Group (n=68)	ALND Group (n=44)	P
Age (y), mean \pm SD	59.5 \pm 9.0	59.6 \pm 8.7	59.3 \pm 9.5	.888
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Body mass index (kg/m ²)				.006
Healthy (18.5–24.9)	21 (21.4)	18 (26.9)	3 (9.7)	
Overweight (25–29.9)	39 (39.8)	30 (44.8)	9 (29.0)	
Obese (\geq 30)	38 (38.8)	19 (28.4)	19 (61.3)	
Missing	14 (12.5)	1 (1.5)	13 (29.5)	
Affected dominant side				.964
No	48 (45.3)	30 (45.5)	18 (45.0)	
Yes	58 (54.7)	36 (54.5)	22 (55.0)	
Missing	6 (5.4)	2 (2.9)	4 (9.1)	
Breast surgery				<.001
Breast conserving	103 (92.0)	68 (100.0)	35 (79.5)	
Mastectomy	9 (8.0)	0 (0.0)	9 (20.5)	
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Nodes excised, mean \pm SD	6.9 \pm 7.2	1.7 \pm 0.9	14.5 \pm 5.5	<.001
Missing	4 (3.6)	4 (5.9)	0 (0.0)	
Tumor size category				<.001
In situ	11 (9.8)	11 (16.2)	0 (0.0)	
1	67 (59.8)	48 (70.6)	19 (43.2)	
2	25 (22.3)	9 (13.2)	16 (36.4)	
3	7 (6.3)	0 (0.0)	7 (15.9)	
4	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (4.5)	
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Histology				.120
Ductal carcinoma	101 (90.2)	63 (92.6)	38 (86.4)	
Lobular carcinoma	9 (8.0)	3 (4.4)	6 (13.6)	
Other	2 (1.8)	2 (2.9)	0 (0.0)	
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Chemotherapy	64 (57.1)	23 (33.8)	41 (93.2)	<.001
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Radiotherapy	102 (91.1)	61 (89.7)	41 (93.2)	.529
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Hormonotherapy	80 (71.4)	50 (73.5)	30 (68.2)	.541
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
PT/OT				.183
Shoulder	21 (23.1)	13 (24.1)	8 (21.6)	
Lymphedema	5 (5.5)	1 (1.9)	4 (10.8)	
No	65 (71.4)	40 (74.1)	25 (67.6)	
Missing	21 (18.8)	14 (20.6)	7 (15.9)	
Education				.346
Primary incomplete	19 (31.1)	7 (22.6)	26 (28.3)	
Primary complete	24 (39.3)	14 (45.2)	38 (41.3)	
Secondary	11 (18.0)	3 (9.7)	14 (15.2)	
University	7 (11.5)	7 (22.6)	14 (15.2)	
Missing	20 (17.9)	7 (10.3)	13 (29.5)	
Employment status				.926
Employed	24 (38.7)	11 (35.5)	35 (37.6)	
Unemployed	4 (6.5)	1 (3.2)	5 (5.4)	
Housewife	19 (30.6)	12 (38.7)	31 (33.3)	
Permanently incapacitated	2 (3.2)	1 (3.2)	3 (3.2)	
Retired	13 (21.0)	6 (19.4)	19 (20.4)	
Missing	19 (17.0)	6 (8.8)	13 (29.5)	

NOTE. Values are n (%) or as otherwise indicated.

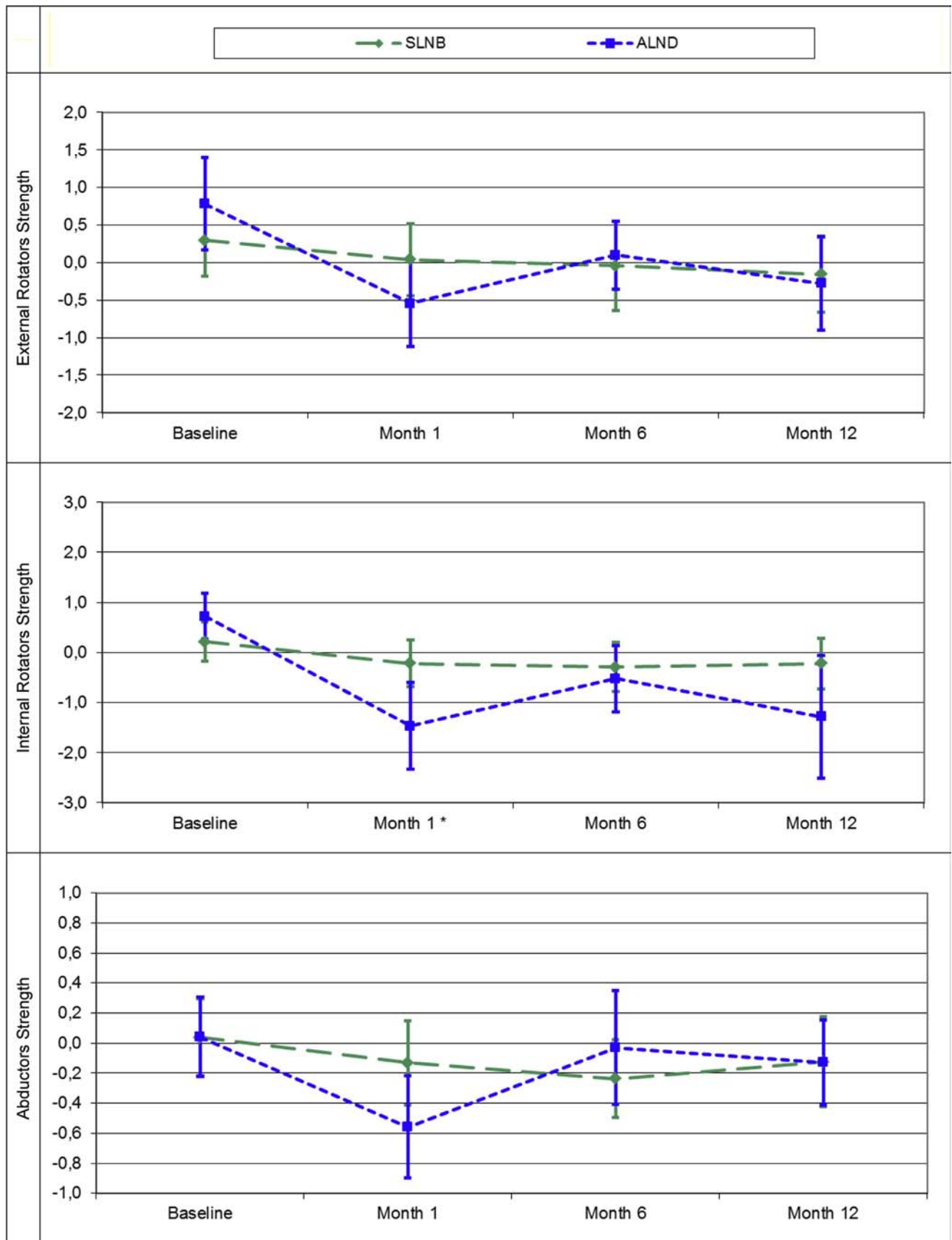


Fig 1 Means and 95% confidence intervals of the difference between the affected and unaffected sides on shoulder measurements at each evaluation by treatment group. Strength was measured in kilograms, and range of motion was measured in degrees. * Unpaired *t* test comparing SLNB and ALND with *P*<.05.

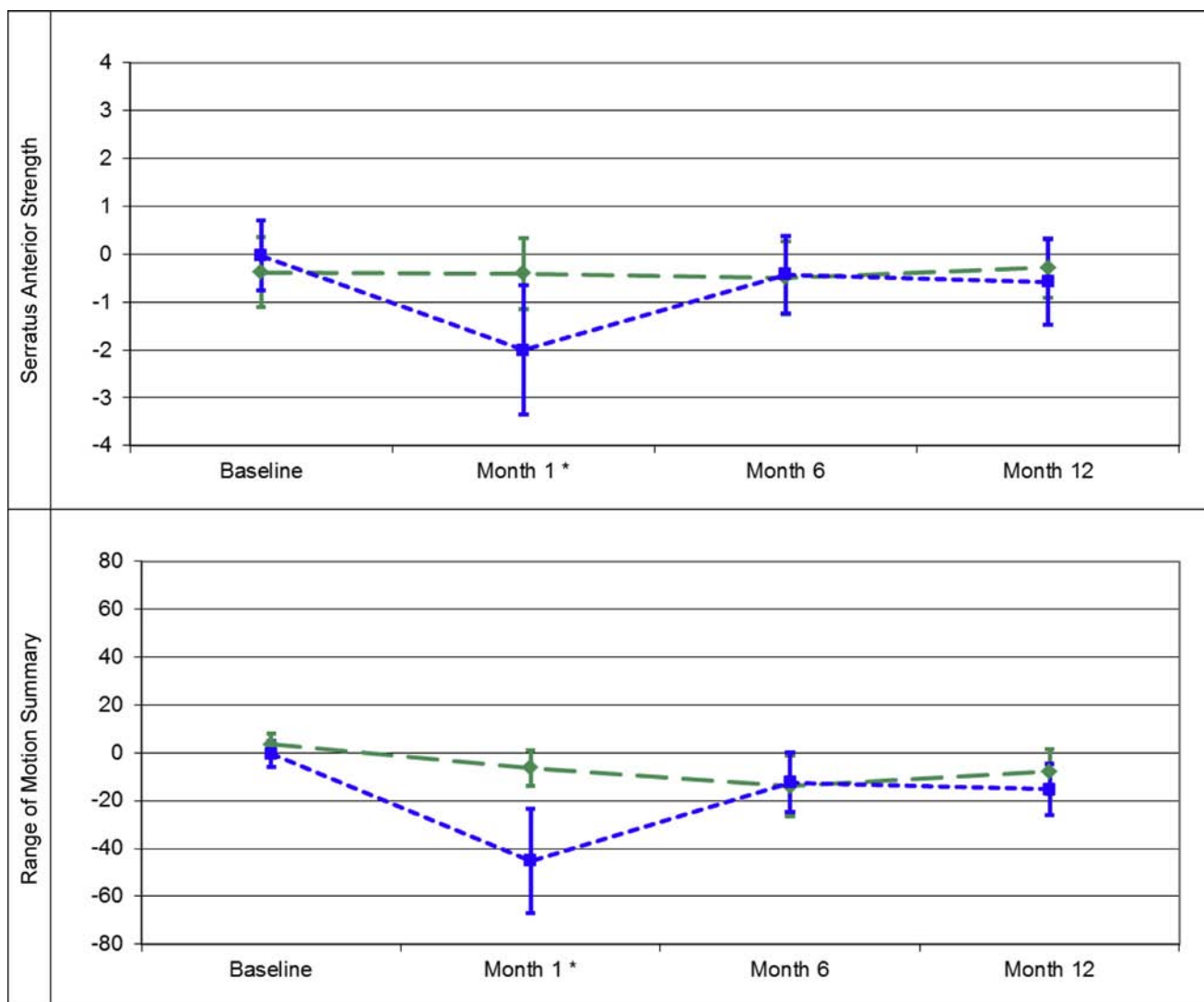


Fig 1 (continued)

treatment and PT/OT were also included, and the group of SLNB without PT/OT was used as reference.

To test the clinical relevance of the changes in the measurements, the patients of both ALND and SLNB groups who had loss of function $\geq 20\%$ were compared by unpaired *t* test.

Results

From October 2006 to May 2009, 129 patients were examined for eligibility. Three patients declined to participate in the study, 2 patients were excluded because of active shoulder problems, 3 patients could not complete the baseline examination, and 9 patients did not attend follow-up. Among the 112 analyzed patients, 100 were followed-up at 1 month, 94 were followed-up at 6 months, and 89 were followed-up at 1 year.

Baseline examination was done a median of 14.5 days before surgery (interquartile range, 8–22). After surgery, the first follow-up was done at a median of 34 days (interquartile range, 27–35); second follow-up was done at a median of 188 days (interquartile range, 181–202); and last examination was done at a median of 370 days (interquartile range, 363–384).

Of the 112 women included in the study (table 1); 68 (60.7%) underwent SLNB and 44 (39.3%) underwent ALND. The median age at cancer diagnosis was 59.5 ± 9.0 years. There were statistically significant differences in the baseline characteristics between the SLNB and ALND groups for body mass index (overweight, 44.8% and 29.0%, respectively; $P = .006$); type of surgery (breast conserving, 100% vs 79.5%, respectively; $P < .001$); tumor size category (86.8% in situ or 1 vs 43.2%, respectively; $P < .001$); excised nodes (1.7 vs 14.5, respectively; $P < .001$); and chemotherapy (33.8% vs 93.2%, respectively; $P < .001$). No significant differences between groups were observed among PT/OT categories (21 patients received treatment for shoulder problems, and 5 received treatment for upper-limb lymphedema) or among education level (29.5% completed secondary or university studies). There were no significant differences among groups for employment status (38.7% were employed, and 30.6% were housewives).

Figure 1 shows that the ALND group had greater loss of function than the SLNB group, with statistically significant differences in the first month for strength in the internal rotator and serratus anterior and shoulder range of motion. At this evaluation,

patients in the ALND group had less strength and less shoulder range of motion than patients who had undergone SLNB.

Table 2 shows that patients treated with ALND presented a statistically significant reduction in internal rotator strength at each follow-up, with a mean loss of 2.26kg at 12 months ($P=.011$). In addition, the mean loss of shoulder range of motion summary was 12.07° at month 1 ($P=.003$). However, there were no significant differences for any of the outcomes among women treated with SLNB.

The variables significantly associated with shoulder strength reduction during follow-up in the 1-way analysis of variance were the affected dominant side, the nodal surgery type, the tumor size category, the breast surgery type, and PT/OT (table 3).

Table 4 shows the results of the generalized estimating equation models constructed with the shoulder strength difference between affected and unaffected sides as the dependent variable. In the external rotator model, the reference group (SLNB without PT/OT) showed no statistically significant change at any follow-up. The ALND group showed 1.3kg of additional loss compared with the reference group at 1-month follow-up ($P<.001$) and 0.8kg loss at 12-month follow-up ($P=.046$). Patients who received PT/OT for shoulder problems showed 1.2kg of additional loss at 12 months compared with those who did not receive treatment ($P=.036$). Patients who received PT/OT only for lymphedema did not show statistically significant differences. The model of the internal rotators also showed no statistically significant change at any follow-up in the reference group (SLNB without PT/OT). This model showed a significant strength loss for the ALND group of 1.9 and 1.4kg at 1 and 12 months, respectively, compared with the reference group. Patients who received PT/OT for shoulder problems showed an additional loss of 2kg at 12 months compared with those who did not receive treatment ($P=.006$). Patients who received PT/OT only for lymphedema showed a significant additional loss of 2.2 and 1.7kg at 1 and 6 months, respectively, compared with those who did not receive treatment.

No statistically significant change at any follow-up in the reference group (SLNB without PT/OT) was observed in the abductor model. Compared with the reference group, the ALND group only showed a significant loss of 0.7kg at 1-month follow-up. Patients who received PT/OT for shoulder problems showed an additional loss of 0.9kg at 12 months compared with the reference group. Finally, the serratus anterior model showed baseline statistically significant differences among the PT/OT groups: patients receiving PT/OT for shoulder and lymphedema problems had -2.2 and -4 kg less strength than those not receiving PT/OT. The reference group (SLNB without PT/OT) presented a significant loss of strength of 2.4kg at 12 months ($P=.001$), and the ALND group showed an additional loss of 2.9kg at 1-month follow-up compared with the reference group.

Table 5 shows the number and percentage of women with a loss of shoulder function $\geq 20\%$ at 12-months presurgery. The values ranged from 11.1% to 34.3%. There was no significant difference between the ALND and SLNB groups.

Discussion

After breast cancer ALND surgery, strength of the internal rotators decreased significantly at the first month, and it did not recover to presurgery values during the first year of follow-up. Furthermore, patients treated with ALND presented a significant loss of shoulder range of motion at month 1. In contrast, patients treated with SLNB had no significant decrements in shoulder strength or range of motion at any of the follow-up time points.

Other authors have also reported higher loss in shoulder strength after ALND than SLNB.^{5,19,26} It seems reasonable to attribute varying effects on muscle function to different surgical procedures. ALND is normally a more extensive procedure and has a greater effect on the axilla than SLNB. The differences in surgical damage and soft tissue healing could play a role in muscle function. More research is required to answer this

Table 2 Intragroup analysis of variance of the difference between the affected and unaffected sides on shoulder measurements for each nodal surgery

Strength or Range of Motion	n	Mean \pm SD				P ANOVA	P (comparison with presurgery)*		
		Presurgery	1mo	6mo	12mo		1mo	6mo	12mo
ALND									
External rotators strength	31	0.52 \pm 2.2	-0.77 \pm 1.7	0.01 \pm 1.5	-0.45 \pm 2.0	.055	—	—	—
Internal rotators strength	31	0.80 \pm 1.4	-1.53 \pm 2.6	-0.69 \pm 2.2	-1.46 \pm 4.0	.001	<.001	.004	.011
Abductors strength	30	-0.07 \pm 0.7	-0.60 \pm 1.1	-0.21 \pm 1.0	-0.19 \pm 0.8	.101	—	—	—
Serratus anterior strength	30	-0.08 \pm 2.1	-2.15 \pm 3.7	-0.26 \pm 2.6	-0.54 \pm 2.9	.070	—	—	—
Range of motion summary	29	-0.34 \pm 17.2	-50.17 \pm 70.6	-11.72 \pm 43.8	-12.41 \pm 23.4	.008	.003	.900	.170
SLNB									
External rotators strength	47	0.20 \pm 2.0	-0.15 \pm 1.9	-0.10 \pm 2.2	-0.24 \pm 1.9	.430	—	—	—
Internal rotators strength	47	0.34 \pm 1.6	-0.32 \pm 1.7	-0.34 \pm 1.8	-0.16 \pm 1.6	.176	—	—	—
Abductors strength	46	-0.05 \pm 1.1	-0.26 \pm 1.2	-0.25 \pm 0.9	-0.13 \pm 1.2	.683	—	—	—
Serratus anterior strength	45	-0.36 \pm 3.2	-0.55 \pm 3.1	-0.48 \pm 2.8	-0.27 \pm 2.3	.961	—	—	—
Range of motion summary	47	4.04 \pm 21.5	-6.91 \pm 33.0	-8.62 \pm 37.4	-7.02 \pm 33.9	.192	—	—	—

NOTE. Strength is measured in kilograms, and range of motion is measured in degrees.

Abbreviation: ANOVA, analysis of variance.

* Bonferroni adjustment for multiple comparison.

Table 3 Change (from presurgery to 12mo) of the difference between the affected and unaffected sides on the shoulder measurements according to clinical and treatment characteristics

Characteristic	External Rotators	Internal Rotators	Abductors	Serratus Anterior
Body mass index (kg/m ²)				
Healthy (18.5–24.9)	−0.28±1.75	−0.96±1.63	0.52±2.69	−0.14±0.78
Overweight (25–29.9)	−0.93±2.63	−0.91±2.71	−0.05±4.12	−0.12±1.27
Obese (≥30)	−0.03±2.44	−0.51±1.93	−0.49±3.11	0.28±1.78
<i>P</i>	.347	.750	.493	.674
Affected dominant side				
No	0.04±2.75	−0.68±2.67	−0.03±3.37	−0.09±1.57
Yes	−1.08±2.22	−1.07±2.12	−0.21±3.61	−0.04±1.23
<i>P</i>	.043	.450	.884	.816
Tumor size category				
In situ	−0.01±1.20	−1.26±1.43	−1.73±1.65	0.35±0.78
1	−0.40±2.60	−0.46±2.38	0.28±3.49	−0.08±1.48
2	−1.17±2.64	−2.10±2.38	−0.63±3.95	−0.06±1.34
3	−1.21±2.03	−0.56±1.11	0.74±1.82	−0.21±1.02
4	−0.57±0.80	−9.72±12.85	−3.80±1.23	−0.93±0.09
<i>P</i>	.697	<.000	.805	.235
Breast conserving surgery				
Yes	−0.52±2.51	−0.82±2.33	−0.15±3.34	−0.08±1.34
No	−1.53±1.32	−4.60±6.40	−0.55±4.58	0.07±1.56
<i>P</i>	.300	.001	.784	.766
Nodal surgery				
SLNB	−0.41±2.43	−0.44±2.43	0.02±3.65	−0.05±1.55
ALND	−0.88±2.48	−2.12±3.43	−0.46±3.12	−0.09±1.01
<i>P</i>	.379	.009	.911	.528
Nodes excised				
1	−0.43±2.05	−0.80±2.30	−0.20±3.41	−0.11±1.74
2–9	−0.82±2.85	−0.89±4.30	0.40±3.94	0.05±1.33
≥10	−0.60±2.58	−1.71±2.07	−0.50±2.94	−0.14±0.92
<i>P</i>	.843	.447	.849	.616
Chemotherapy				
No	−0.55±2.24	−0.58±2.32	0.26±3.86	−0.04±1.70
Yes	−0.64±2.61	−1.52±3.34	−0.50±3.06	−0.09±1.04
<i>P</i>	.878	.143	.845	.306
Hormonotherapy				
No	−0.72±2.42	−2.11±4.46	−0.19±3.65	−0.20±1.00
Yes	−0.56±2.48	−0.81±2.30	−0.18±3.38	−0.03±1.45
<i>P</i>	.803	.082	.605	.990
PT/OT				
Shoulder	−1.62±2.66	−3.10±4.62	−1.66±4.04	−0.52±1.30
Lymphedema	−0.03±1.32	−1.17±0.89	−0.13±2.09	−0.33±0.28
No	−0.36±2.42	−0.56±2.15	0.19±3.25	0.08±1.40
<i>P</i>	.126	.004	.218	.129
Shoulder range of motion				
≤115	−0.82±1.61	−2.00±3.94	−0.05±3.30	−0.22±0.95
120–135	−0.20±3.26	−0.45±2.95	−0.92±3.98	0.13±1.65
≥140	−0.64±2.50	−0.91±2.25	0.05±3.29	−0.06±1.42
<i>P</i>	.710	.193	.708	.586

NOTE. Values are mean ± SD or as otherwise indicated. Strength was measured in kilograms.

question. Springer et al²⁷ reported that all function measurements were significantly reduced 1 month postsurgery in a sample of women treated with ALND or SLNB, but most recovered baseline levels at 1 year postsurgery. Strength in this case was measured as a composite score defined as the sum of 6 individual shoulder strength tests. The differences in strength

measurements between studies preclude a more detailed comparison of results.

In the present study, the only significant loss of strength was observed for the internal rotators. Kootstra et al^{9,20} reported some loss of strength for abductors, but all of the patients recovered their preoperative strength level at 2-year follow-up. Rietman et al²⁶

Table 4 Generalized estimating equation models constructed to assess the effect of nodal surgery and PT/OT on shoulder muscle strength (adjusted by age, tumor size category, affected dominant side, and breast conserving surgery)

Independent Variables	External Rotators Strength			Internal Rotators Strength			Abductors Strength			Serratus Anterior Strength		
	β	(95% CI)	P	β	(95% CI)	P	β	(95% CI)	P	β	(95% CI)	P
Intercept	10.7	(8.1 to 13.4)	<.001	11.8	(9.1 to 14.6)	<.001	6.5	(4.6 to 8.5)	<.001	22.5	(18.7 to 26.2)	<.001
Age (y)	0.0	(-0.1 to 0.0)	.023	0.0	(-0.1 to 0.0)	.039	0.0	(0.0 to 0.0)	.242	-0.2	(-0.2 to -0.1)	<.001
Tumor size category												
In situ	(ref)			(ref)			(ref)			(ref)		
1	0.8	(-0.2 to 1.9)	.102	0.9	(0.0 to 1.8)	.051	0.1	(-0.8 to 1.1)	.766	0.7	(-1.4 to 2.7)	.539
2	0.7	(-0.5 to 1.8)	.242	0.6	(-0.5 to 1.8)	.284	0.3	(-0.7 to 1.3)	.612	0.4	(-1.9 to 2.7)	.741
3	0.7	(-1.2 to 2.6)	.455	0.6	(-1.6 to 2.7)	.592	0.6	(-0.8 to 2.0)	.370	2.4	(-1.0 to 5.9)	.170
4	-1.4	(-4.6 to 1.9)	.418	-3.9	(-6.2 to -1.7)	.001	-1.6	(-3.4 to 0.3)	.092	-4.6	(-8.5 to -0.6)	.023
Affected dominant side												
No	(ref)			(ref)			(ref)			(ref)		
Yes	-0.1	(-0.2 to 0.0)	.108	0.0	(-0.2 to 0.2)	.800	-0.1	(-0.2 to 0.0)	.014	0.2	(0.0 to 0.5)	.105
Breast conserving surgery												
No	(ref)			(ref)			(ref)			(ref)		
Yes	0.8	(-0.4 to 2.0)	.179	0.6	(-0.9 to 2.2)	.418	0.7	(-0.2 to 1.6)	.117	0.1	(-2.3 to 2.5)	.940
PT/OT												
No	(ref)			(ref)			(ref)			(ref)		
Shoulder	-0.8	(-1.5 to 0.0)	.054	-0.3	(-1.3 to 0.6)	.475	0.1	(-0.6 to 0.8)	.772	-2.2	(-4.0 to -0.5)	.013
Lymphedema	-1.2	(-2.5 to 0.2)	.092	-0.2	(-1.8 to 1.5)	.828	-0.3	(-1.5 to 0.9)	.621	-4.0	(-6.5 to -1.5)	.001
Nodal surgery												
SLNB	(ref)			(ref)			(ref)			(ref)		
ALND	0.8	(-0.3 to 1.8)	.166	0.9	(-0.3 to 2.0)	.149	-0.1	(-0.7 to 0.6)	.829	0.6	(-1.4 to 2.5)	.555
Interaction time and nodal surgery												
Change from baseline of the reference (group of SLNB without PT/OT)												
Baseline	(ref)			(ref)			(ref)			(ref)		
1mo	0.2	(-0.2 to 0.6)	.307	-0.2	(-0.7 to 0.3)	.487	0.2	(-0.3 to 0.7)	.503	0.6	(-0.6 to 1.8)	.356
6mo	0.0	(-0.5 to 0.6)	.903	-0.3	(-0.8 to 0.3)	.396	-0.1	(-0.5 to 0.2)	.472	-1.0	(-2.2 to 0.2)	.111
12mo	0.0	(-0.5 to 0.5)	.991	-0.2	(-0.7 to 0.4)	.591	-0.2	(-0.6 to 0.1)	.139	-2.4	(-3.8 to -1.0)	.001
Difference in change from baseline of ALND group compared with reference group												
Baseline	(ref)			(ref)			(ref)			(ref)		
1mo	-1.3	(-1.9 to -0.7)	<.001	-1.9	(-2.8 to -1.1)	<.001	-0.7	(-1.4 to -0.1)	.018	-2.9	(-4.9 to -0.9)	.005
6mo	-0.5	(-1.4 to 0.4)	.269	-1.0	(-2.0 to 0.0)	.056	0.1	(-0.5 to 0.8)	.705	-1.1	(-3.0 to 0.7)	.234
12mo	-0.8	(-1.6 to 0.0)	.046	-1.4	(-2.3 to -0.4)	.004	0.2	(-0.4 to 0.8)	.495	-0.4	(-2.4 to 1.6)	.710
Interaction time and PT/OT												
Difference in change from baseline of shoulder group compared with reference group												
Baseline	(ref)			(ref)			(ref)			(ref)		
1mo	-0.1	(-0.8 to 0.6)	.728	-0.5	(-1.4 to 0.4)	0.261	-0.4	(-1.1 to 0.2)	.192	0.5	(-1.4 to 2.4)	.602
6mo	-0.9	(-2.2 to 0.4)	.163	-1.2	(-2.6 to 0.2)	0.104	-0.6	(-1.4 to 0.2)	.158	-1.5	(-3.5 to 0.6)	.162
12mo	-1.2	(-2.3 to -0.1)	.036	-2.0	(-3.5 to -0.6)	0.006	-0.9	(-1.6 to -0.2)	.009	0.5	(-2.0 to 3.0)	.704

(continued on next page)

indicates that patients requiring rehabilitation treatment for shoulder problems would present a clinically relevant decrease in strength 12 months after surgery. Therefore, we should try to specifically improve shoulder strength in patients requiring PT/OT for shoulder problems in this period.

Regarding the relevance of the observed loss of strength, Kootstra²⁰ addressed this aspect considering that it is clinically important when the difference between presurgery and after surgery was >20% for the difference of subtracting the affected to the unaffected side strength. Taking into consideration this approach, we did not find significant differences between the ALND and SLNB groups on the percentage of women with clinically relevant impairment. This finding is consistent with results of Kootstra,²⁰ who also showed no statistically significant differences on strength of abduction, elbow flexion, and grip for shoulder range of motion.

Study limitations

Some limitations of this study should be taken into account. Regarding internal validity, first of all, this is an observational study, and participants were not randomly assigned to treatment groups. Second, the evaluation of the main outcome, strength in each muscle group, always presents an associated error. However, in our study it was minimized by using a validated hand-held dynamometer, applying a previously described protocol to obtain good test-retest reliability, evaluating each muscle group 3 times, and calculating the mean. In terms of external validity, the results are not generalizable to patients who do not meet the inclusion and exclusion criteria applied in this study.

Among the strengths of this study was the prospective design, ranging from the presurgical evaluation to 1 year postsurgery. The comparison between shoulders of the affected and unaffected sides for the principal outcomes (strength and range of motion) allows the neutralization of other factors that could cause generalized weakness in patients with breast cancer (eg, chemotherapy, hormone therapy, the disease itself). Therefore, the differences between both sides could be related to factors that act locally (eg, surgery, radiotherapy).

This study provides information on how shoulder strength decreases after ALND. If these findings are confirmed, preventive programs for patients undergoing ALND should emphasize exercises to strengthen the shoulder internal rotator muscles. We should also establish a particular emphasis on this aspect for patients with breast cancer who received rehabilitation treatment for shoulder impairments.

Conclusions

The strength of the shoulder internal rotators in patients treated with ALND decreased significantly the first month, and the loss was maintained until a year after breast cancer surgery. Patients who underwent SLNB presented no significant loss of strength. Finally, patients who received PT/OT for specific problems during the follow-up (eg, pain, severe restriction of motion) presented a clinically relevant additional strength loss of 1 to 2 kg in internal and external rotators and abductors 1 year after surgery.

Suppliers

- a. Nicholas Manual Muscle Tester; Lafayette Instrument.
- b. SPSS 12.0; SPSS.

Keywords

Breast neoplasms; Lymph node excision; Muscle strength; Rehabilitation; Shoulder

Corresponding author

Roser Belmonte, PhD, MD, Hospital del Mar, Pg Marítim, 25, 08003, Barcelona, Spain. *E-mail address:* rbelmonte@parcdesalutmar.cat.

References

1. Verbelen H, Gebruers N, Eeckhout FM, Verlinden K, Tjalma W. Shoulder and arm morbidity in sentinel node-negative breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144:21-31.
2. Belmonte R, Garin O, Segura M, Pont A, Escalada F, Ferrer M. Quality-of-life impact of sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer patients. *Value Health* 2012;15:907-15.
3. Hayes SC, Rye S, Battistutta D, DiSipio T, Newman B. Upper-body morbidity following breast cancer treatment is common, may persist longer-term and adversely influences quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:92.
4. Nesvold IL, Fosså SD, Holm I, Naume B, Dahl AA. Arm/shoulder problems in breast cancer survivors are associated with reduced health and poorer physical quality of life. *Acta Oncol* 2010;49:347-53.
5. Schulze T, Mucke J, Markwardt J, Schlag PM, Bembek A. Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2006;93:109-19.
6. Monleon S, Murta-Nascimento C, Bascuas I, Macià F, Duarte E, Belmonte R. Lymphedema predictor factors after breast cancer surgery: a survival analysis. *Lymphat Res Biol* 2015;13:268-74.
7. Hayes SC, Janda M, Cornish B, Battistutta D, Newman B. Lymphedema after breast cancer: incidence, risk factors, and effect on upper body function. *J Clin Oncol* 2008;26:3536-42.
8. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23:4312-21.
9. Kootstra JJ, Hoekstra-Weebers JE, Rietman JS, et al. A longitudinal comparison of arm morbidity in stage I-II breast cancer patients treated with sentinel lymph node biopsy, sentinel lymph node biopsy followed by completion lymph node dissection, or axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2384-94.
10. Harrington S, Padua D, Battaglini C, et al. Comparison of shoulder flexibility, strength, and function between breast cancer survivors and healthy participants. *J Cancer Surviv* 2011;5:167-74.
11. Physical Activities Guidelines Advisory Committee. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008*. Washington (DC): U.S. Department of Health and Human Services; 2008.
12. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington (DC): American Institute for Cancer Research; 2007. p 198-209.
13. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:3527-34.
14. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006;24:3535-41.

15. Holmes MD, Chen WY, Hankinson SE, Willett WC. Physical activity's impact on the association of fat and fiber intake with survival after breast cancer. *Am J Epidemiol* 2009;170:1250-6.
16. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, et al. Influence of pre- and post-diagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2008;26:3958-64.
17. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:1409-26.
18. Merchant CR, Chapman T, Kilbreath SL, Refshauge KM, Krupa K. Decreased muscle strength following management of breast cancer. *Disabil Rehabil* 2008;30:1098-105.
19. Helms G, Kühn T, Moser L, Rimmel E, Kreienberg R. Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection—data from a prospective randomised trial. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:696-701.
20. Kootstra JJ, Dijkstra PU, Rietman H, et al. A longitudinal study of shoulder and arm morbidity in breast cancer survivors 7 years after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139:125-34.
21. Hidding JT, Beurskens CH, van der Wees PJ, van Laarhoven HW, Nijhuis-van der Sanden MW. Treatment related impairments in arm and shoulder in patients with breast cancer: a systematic review. *PLoS One* 2014;9:e96748.
22. Rietman JS, Geertzen JH, Hoekstra HJ, et al. Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:148-52.
23. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.
24. OncoGuía de mama: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 2003 (OG04/2003). Available at: <http://www.gencat.cat/salut/depsan/pdf/og0304es.pdf>. Accessed January 24, 2016.
25. Donatelli R, Ellenbecker TS, Ekedahl SR, Wilkes JS, Kocher K, Adam J. Assessment of shoulder strength in professional baseball pitchers. *J Orthop Sports Phys Ther* 2000;30:544-51.
26. Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JH, et al. Treatment-related upper limb morbidity 1 year after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:1018-24.
27. Springer BA, Levy E, McGarvey C, et al. Pre-operative assessment enables early diagnosis and recovery of shoulder function in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:135-47.

Belmonte, Roser; **Sandra Monleon**; Neus Bofill; Martha Ligia Alvarado; Josep Espadaler; Inmaculada Royo, ***Long Thoracic Nerve Injury in Breast Cancer Patients Treated with Axillary Lymph Node Dissection***, *Supportive Care in Cancer*, 2015 Jan;23 (1): 169-75. DOI: 10.1007/s00520-014-2338-5. Epub 2014 Jul 18.

Long thoracic nerve injury in breast cancer patients treated with axillary lymph node dissection

Roser Belmonte · Sandra Monleon · Neus Bofill ·
Martha Ligia Alvarado · Josep Espadaler ·
Inmaculada Royo

Received: 20 February 2014 / Accepted: 23 June 2014 / Published online: 18 July 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract

Purpose The objectives of this study were to electromyographically (EMG) describe and analyze factors associated with long thoracic nerve injuries in breast cancer patients after axillary lymph node dissection.

Methods This was a prospective longitudinal observational study. Two hundred sixty-four women with primary invasive breast cancer were included between 2008 and 2011. All of them were treated by axillary lymph node dissection. Patients were evaluated at 1, 6, and 12 months following surgery. The presence of winged scapula was systematically tested at each follow-up and an EMG performed whenever it was observed. Affected and unaffected groups were compared for demographic, tumour, and treatment variables. Student *t* test, Mann–Whitney *U* test, chi-squared or Fisher test were computed as appropriate.

Results Among the 36 (13.6 %) winged scapula observed, the EMG confirmed long thoracic nerve injury in 30 (11.3 %) of them, 27 were partial axonotmesis and three were severe axonotmesis. At 12 months, the EMG showed that injury

persisted in six (2.27 %) patients. Patients with long thoracic nerve injury had a lower body mass index than unaffected patients (26.2 vs. 28.2, $p=0.045$). Age, tumour stage, type of breast surgery, nodes excised, surgical complications, previous chemotherapy and previous hormonotherapy were not factors associated with winged scapula.

Conclusions A lower body mass index was the only factor associated to long thoracic nerve injury. In most of the patients, the EMG showed partial axonotmesis. At 12 months, 2.27 % of studied patients remained with an unsolved long thoracic nerve injury.

Keywords Winged scapula · Lymph node excision · Breast neoplasm · Electromyography · Long thoracic nerve

Introduction

Axillary lymph node dissection (ALND) is required in the treatment of many patients with breast cancer. This surgical procedure may involve the long thoracic nerve injury [1–9].

The long thoracic nerve arises from fifth, sixth and seventh roots of the cervical nerve, passes behind the brachial plexus to enter the axilla and descends on the surface of the lateral chest wall to innervate the serratus anterior muscle. Due to its long and superficial course, it is vulnerable to damage at different levels [10, 11].

The most common clinical feature in long thoracic nerve injury is winged scapula or scapula alata, related to palsy of the serratus anterior muscle. The scapula becomes unstable and appears displaced backwards and upwards. The instability of the scapula could cause pain, muscle disorders or tendinitis on the shoulder joint, decreased shoulder abduction [8], neck and upper back pain, and may be debilitating when associated with abduction and overhead activities [12].

R. Belmonte (✉) · S. Monleon · N. Bofill · M. L. Alvarado
Servei de Medicina Física i Rehabilitació, Hospital Mar-Esperança,
C/ Sant Josep de la Muntanya, 12, 08024 Barcelona, Spain
e-mail: Rbelmonte@parcdesalutmar.cat

R. Belmonte · S. Monleon
Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona,
Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, 08193 Barcelona, Spain

R. Belmonte
IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona,
Spain

J. Espadaler · I. Royo
Servei de Neurologia i Neurofisiologia Clínica, Hospital del Mar,
Passeig Marítim de la Barceloneta, 24, 08003 Barcelona, Spain

The incidence of winged scapula related to breast cancer surgery has been reported with ranges from 0.6 to 74.7 % [4] but few of these studies included an electromyography (EMG) examination.

The risk factors involved in winged scapula related to breast cancer are under discussion in the literature. Some authors reported axillary lymph node dissection, body mass index, age and radiotherapy [1, 8, 13] as risk factors, while others did not find any significant relationship between these risk factors and winged scapula [14].

Other risk factors described for winged scapula are the position of the patient on the operating table: arm hyperabduction, head and neck position, the method for transferring the patient from one bed to another when under anaesthesia and use of drainage on the thoracic wall [5, 6, 14–17].

Knowledge of the factors associated with winged scapula would be helpful to prevent this lesion and to elaborate a specific protocol for its clinical management. The electro neurophysiological study of these lesions may help gain a better understanding of the natural history of the disease and establish its prognosis.

The objectives of this study were to describe long thoracic nerve lesions by EMG after breast cancer surgery and analyze their associated factors.

Methods

This was a prospective longitudinal observational study of women with breast cancer surgically treated. The Medical Research Ethics Committee authorized the study, and all patients signed the written informed consent form.

The patients were recruited from 2008 to 2011 in the breast cancer unit of a general university hospital. The hospital has implemented a community-based screening program for breast cancer. All patients recently treated by axillary lymph node dissection for breast cancer were included. The exclusion criteria were more than 2 months since surgery at the baseline visit, previous severe disorders of the upper limb on the side involved (i.e. nerve damage, amputations, severe shoulder limitations) and cognitive impairment which might interfere with collaboration.

The patients underwent breast-conserving surgery or mastectomy with axillary lymph node dissection when sentinel node was positive or when the pre-surgical, perioperative or definitive node study was metastatic [18, 19].

The socio-demographic data was self-reported at the baseline visit. The type of breast and axillary surgery, number of lymph nodes excised, tumour stage, histological grade, cancer subtype, chemotherapy, hormonal therapy and radiotherapy were obtained from the hospital-based cancer registry. Post-surgical complications were obtained from the medical

records and included haematoma, infection, seroma or other wound problems.

Patients were evaluated about the first, sixth and 12th months following surgery. Both upper limb sides were assessed at each control visit. The clinical examination systematically included scars and skin condition, upper limb neurological assessment, shoulder range of motion (flexion, abduction, external rotation and internal rotation), signs of lymphoedema (the perimeters of upper limbs were measured at seven points, and the affected and unaffected sides were compared) and shoulder muscular strength (tested by a handheld isometric dynamometer). The presence of winged scapula was systematically tested by asking the patient to move the arms to a flexed anterior position of 90°. In the event of doubt, the patient was asked to push the wall with their hands while keeping the shoulders abducted and the elbows semi-flexed. The diagnosis of winged scapula was considered when the scapula appeared in a backward and/or upward position. All patients with winged scapula were trained in performing exercises to maintain and/or improve joint mobility and muscle strength.

An EMG study was performed on all patients with winged scapula. Data acquisition was performed with a four-channel EMG device and disposable concentric needles (37 mm × 0.46 mm, 26G). The anterior serratus muscle of the axillary lymph node dissection side was assessed (fifth rib level, mid axillary line). Spontaneous activity, morphology of motor unit potentials and maximum effort patterns were visually and digitally analyzed. Depending on the individual clinical findings, EMG exams were extended to other muscles in order to discard more extensive lesions. Studies were repeated at 6 and 12 months whenever abnormalities were detected in the first examination.

Statistical analysis

Continuous variables were summarized as mean and standard deviation or, if they did not follow a normal distribution, as median and percentiles 25 and 75, and categorical variables were described as proportions. Normality plots were made to check whether a continuous variable followed a normal distribution.

Student's *t* test or the Mann–Whitney *U* test was computed to compare the means or medians between groups, respectively. For categorical variables, proportions were compared using the chi-squared or Fisher test as appropriate. Significance was set at $p < 0.05$.

Results

In the period studied, a total of 306 women with breast cancer were treated with axillary lymph node dissection. Forty-two

patients did not attend the baseline visit within 1 month following surgery, and so, these patients were excluded. There were no differences between included and excluded groups regarding age, body mass index, affected side, surgical procedures, number of nodes excised, tumour characteristics or previous treatments (Table 1).

Among the 264 patients included, there were 36 with winged scapula (13.6 %). No electromyographic study was performed on three of the winged scapula cases. The long thoracic nerve injury was confirmed by EMG in 30 patients (11.3 %), 27 of them showed partial axonotmesis and three had severe axonotmesis. In three cases, the first EMG showed no nerve injury.

The group with thoracic nerve injury had a significantly lower body mass index (26.2 vs. 28.2, $p=0.045$). There were no significant differences between both groups for any other characteristic (Table 2). A second analysis was carried out to include all clinically diagnosed cases of winged scapula. This implied adding the six cases without EMG confirmation of injury of the long thoracic nerve. The results were similar, and only the body mass index showed a significant difference (26.2 vs. 28.2, $p=0.030$). (Table 2).

At 6 months after axillary lymph node dissection, the EMG was normalized in 17 cases (56.7 % of nerve injuries). At 12 months after axillary lymph node dissection, the EMG was normalized in 21 cases (70.0 % of nerves injuries), the long thoracic nerve injury persisted in six cases (20 % of nerve injuries, 2.27 % of the total studied sample) and three cases (10 % of nerve injuries) were lost to EMG follow-up (Table 3). We compared the group recovered at 12 months by the group not recovered at 12 months. The group with recovery at 12 months was almost significantly younger than the group with no recovery by a mean of 13.5 years (95 % confidence interval (CI) $-27.263-0.211$, $p=0.053$).

Among the patients with an EMG-confirmed injury of the long thoracic nerve, at 12 months, the winged scapula persisted in the physical examination in nine patients, was solved in 15 and there were six cases lost for follow-up (Table 4).

Discussion

After axillary lymph node dissection, 11.6 % of long thoracic nerve injury was observed in this sample of 264 breast cancer patients. A lower body mass index was the only associated

Table 1 Baseline patient characteristics

	Included $n=264$	Excluded $n=42$	p value
Age (years) ^a	58.1 (13.2)	60.6 (13.4)	0.265
Body mass index (kg/m ²) ^a	28.0 (5.82)	28.1 (5.42)	0.901
Affected side ^b			1.00
Right	119 (45.1 %)	19 (45.2 %)	
Left	145 (54.9 %)	23 (54.8 %)	
Stage grouping ^b			0.366
In situ	1 (0.38 %)	1 (2.44 %)	
I	23 (8.78 %)	4 (9.76 %)	
II	165 (63.0 %)	22 (53.7 %)	
III	72 (27.5 %)	14 (34.1 %)	
IV	1 (0.38 %)	0 (0.00 %)	
Type of surgery ^b			0.280
Breast conserving	177 (67.0 %)	24 (57.1 %)	
Mastectomy	87 (33.0 %)	18 (42.9 %)	
Nodes excised ^b			0.341
<10	37 (14.0 %)	9 (21.4 %)	
11–19	142 (53.8 %)	23 (54.8 %)	
≥20	85 (32.2 %)	10 (23.8 %)	
Total nodes excised ^c	16.0 [13.0;21.0]	15.0 [11.0;19.0]	0.156
Previous chemotherapy ^b			0.316
No	182 (68.9 %)	32 (78.0 %)	
Yes	82 (31.1 %)	9 (22.0 %)	
Previous hormonotherapy ^b			0.239
No	242 (91.7 %)	35 (85.4 %)	
Yes	22 (8.33 %)	6 (14.6 %)	

^a Mean (standard deviation)

^b n (percent)

^c Median (quartiles)

Table 2 Comparison between patients with and without winged scapula

	No winged scapula <i>n</i> =228	All winged scapula <i>n</i> =36	<i>p</i> value ^d	Winged scapula with EMG confirmed-injury <i>n</i> =30	<i>p</i> value ^d
Age (years) ^a	58.3 (13.0)	56.8 (14.3)	0.565	56.5 (14.6)	0.532
Body mass index (kg/m ²) ^a	28.2 (5.91)	26.2 (4.87)	0.030	26.2 (5.05)	0.045
Affected side ^b			0.793		0.967
Right	104 (45.6 %)	15 (41.7 %)		13 (43.3 %)	
Left	124 (54.4 %)	21 (58.3 %)		17 (56.7 %)	
Stage grouping ^b			0.439		0.381
In situ	1 (0.44 %)	0 (0.0 %)		0 (0.00 %)	
I	21 (9.21 %)	2 (5.88 %)		2 (7.14 %)	
II	139 (61.0 %)	26 (76.5 %)		22 (78.6)	
III	66 (28.9 %)	6 (17.6 %)		4 (14.3 %)	
IV	1 (0.44 %)	0 (0.0 %)		0 (0.00 %)	
Type of surgery ^b			0.808		1.00
Breast conserving	154 (67.5 %)	23 (63.9 %)		20 (66.7 %)	
Mastectomy	74 (32.5 %)	13 (36.1 %)		10 (33.3 %)	
Surgical complications ^b			0.922		1.00
No	126 (55.3 %)	19 (52.8 %)		17 (56.7 %)	
Yes	102 (44.7 %)	17 (47.2 %)		13 (43.3 %)	
Nodes excised ^b			0.690		0.451
<10	31 (13.6 %)	6 (16.7 %)		5 (16.7 %)	
11–19	125 (54.8 %)	17 (47.2 %)		13 (43.3 %)	
≥20	72 (31.6 %)	13 (36.1 %)		12 (40.0 %)	
Total nodes excised ^c	16.0 [13.0;21.0]	16.0 [12.0;21.2]	0.831	17.5 [12.2;21.8]	0.805
Previous chemotherapy ^b			0.609		1.00
No	159 (69.7 %)	23 (63.9 %)		21 (70.0 %)	
Yes	69 (30.3 %)	13 (36.1 %)		9 (30.0 %)	
Previous hormonotherapy ^b			0.516		0.301
No	210 (92.1 %)	32 (88.9 %)		26 (86.7 %)	
Yes	18 (7.89 %)	4 (11.1 %)		4 (13.3 %)	

^a Mean (standard deviation)^b *n* (percent)^c Median (quartiles)^d Compared to non-winged scapula group

factor identified. In 90.0 % of cases, the injury was a partial axonotmesis, and in 70.0 % of cases, the EMG was normalized within the first year after surgery.

Winged scapula has been reported with a wide range of incidence after axillary lymph node dissection in breast cancer patients, but there are few recent studies on the subject and most of them have been conducted with relatively small samples. Pereira et al. [9] reported an incidence of 64.9 % of winged scapula at 3 months in a sample of 74 patients. The incidence of winged scapula described by Oliveira et al. [14] in a sample of 90 patients was 73.3 % at the first day after surgery, 65.6 % at 90 days, and 27.7 % at the end of the follow-up (416 days). Nevola Teixeira et al. [20] found 27.2 % of winged

scapula in a sample of 187 patients within the 24 h after axillary lymph node dissection. Adriaenssens et al. [8] reported a prevalence of 21.3 % of winged scapula in a sample of 47 patients after a mean of 50.5 days following axillary lymph node dissection. Paci et al. [6] found 12.4 % of long thoracic nerve injuries diagnosed among a sample of 476 patients, which is similar to the incidence of winged scapula in this study. Although there are differences in follow-up and diagnostic methods among these studies which make comparisons difficult, there are probably some causes for the wide range of incidence rates which should be more deeply investigated.

The body mass index is controversial as risk factor for winged scapula after axillary lymph node dissection. Nevola

Table 3 Resolution of the long thoracic nerve injury

	≤12 months <i>n</i> =21	>12 months <i>n</i> =6	<i>p</i> value
Age (years) ^a	54.2 (13.1)	67.7 (18.6)	0.053
Body mass index (kg/m ²) ^a	26.7 (5.60)	25.7 (4.05)	0.623
Affected side ^b			0.662
Right	10 (47.6 %)	2 (33.3 %)	
Left	11 (52.4 %)	4 (66.7 %)	
Stage grouping ^b			0.198
In situ	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	
I	2 (10.0 %)	0 (0.00 %)	
II	16 (80.0 %)	3 (60.0 %)	
III	2 (10.0 %)	2 (40.0 %)	
IV	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	
Type of surgery ^b			0.057
Breast conserving	11 (52.4 %)	6 (100 %)	
Mastectomy	10 (47.6 %)	0 (0.00 %)	
Surgical complications ^b			0.638
No	13 (61.9 %)	3 (50.0 %)	
Yes	8 (38.1 %)	3 (50.0 %)	
Nodes excised ^b			0.567
<10	4 (19.0 %)	0 (0.00 %)	
11–19	9 (42.9 %)	2 (33.3 %)	
≥20	8 (38.1 %)	4 (66.7 %)	
Total nodes excised ^c	16 [12.0; 21.0]	21.5 [18.8; 23.5]	0.209
Previous chemotherapy ^b			0.588
No	17 (81.0 %)	4 (66.7 %)	
Yes	4 (19.0 %)	2 (33.3 %)	
Previous hormonotherapy ^b			0.204
No	19 (90.5 %)	4 (66.7 %)	
Yes	2 (9.52 %)	2 (33.3 %)	

^a Mean (standard deviation)^b *n* (percent)^c Median (quartiles)

Teixera et al. [20] did not find the body mass index was associated with winged scapula, when body mass index was grouped in three categories (<18.5, 18.5–24.9 and ≥25.0 kg/m²). Adriaenssens et al. [8] reported that patients with a body mass index of less than 25 kg/m² were more associated with winged scapula with an odds ratio of 6.1. The results of the present study were similar of those presented by the last author: the group with long thoracic nerve injury had a significantly lower body mass index than the unaffected group

(26.2 vs. 28.2 kg/m², *p*=0.045). However, in the present study, the body mass index was analyzed as a continuous variable, which gives greater accuracy in the cut point. We agree with Adriaenssens et al. [8] when they suggest two possible explanations for this finding: firstly, patients having less fat and muscle tissue have the long thoracic nerve more exposed and less protected from possible surgical injuries. The second one is that the winged scapula could be not so clinically evident in obese patients, resulting in under-

Table 4 Patients with abnormal physical examination (winged scapula) and changes in the EMG at 12 months after surgery

	EMG recovery	No recovery in EMG	No EMG follow-up
Persistent winged scapula	5	2	2
No winged scapula	10	4	1
No clinical follow-up	6	0	0
Total	21	6	3

diagnosis. In our series, there were six cases with a body mass index over 30, and no case with a body mass index over 40.

Axillary lymph node dissection is a well-known risk factor for winged scapula compared to sentinel lymph node biopsy. Adriaenssens et al. [8] reported an odds ratio of 6.1 for winged scapula in axillary lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy group (21.3 vs. 4.3 % cases). However, in the Paim [1] cross-sectional study, winged scapula only occurred among the women in the axillary lymph node dissection group. Our study only included patients treated by axillary lymph node dissection, so the comparison with sentinel lymph node biopsy could not be made. In any case, during 2008 and 2009, all patients treated with sentinel lymph node biopsy underwent follow-up by the same research team and no case of winged scapula was detected.

Age has been related to winged scapula by Adriaenssens et al. [8] who found that younger ages were related to an increased risk of winged scapula (relative risk of 0.53). Just like in our study, Oliveira et al. did not find that age was related to winged scapula.

There are few studies about EMG changes in breast cancer patients with winged scapula after axillary lymph node dissection. Moreover, some of these studies have been done with surface electrodes [9] which are not able to record acute spontaneous activity of denervated muscle. This study, however, used wire needle electrodes which provide a better indication of the real muscle pathophysiological process as they are able to record acute denervation signals. The injury observed in the EMG study was partial axonotmesis of long thoracic nerve in 90 % of patients, and severe axonotmesis in the other 10 %. Axonotmesis suggests a compression mechanism being more probable than a traction mechanism [21, 22].

Although most patients recovered, there were 20.0 % persistent injuries at 12 months, similar to the unrecovered patients reported by Pereira et al. [9] and Oliveira et al. [14] (27.0 and 27.7 %, respectively). In our study, the age of the patients was related to the prognosis of the nerve injury. Patients whose nerve injuries took longer than 12 months to regain a normal EMG were older than those recovered at 12 months in a marginally significant way (mean of 67, 67 vs. 54.19 years old, $p=0.053$). This finding is consistent with the decreased rate of physiological reinnervation patterns in older patients [21, 23, 24].

Some inconsistencies between the clinical winged scapula and the EMG assessment were found in this study. Three patients were clinically diagnosed for winged scapula, but the EMG did not confirm a nerve injury. This disagreement between clinical and electromyographic findings could be explained by different reasons. First of all, it could be due to a clinical error related to asymmetries such

as patients with scoliosis, or related to a difficult to identify scapula in obese patients. Secondly, the winged scapula could be due to a cause other than long thoracic nerve injury. Thirdly, a mainly demyelinating conduction block (neuropraxia) of the long thoracic nerve without axonal damage could result in no evidence from needle EMG. Finally, incorrect needle insertion in the serratus anterior muscle as it is a deep muscle and the risk of entering the chest cavity should be avoided.

Furthermore, the persistent winged scapula at 12 months with recovery in the EMG study could be related to a delay in the muscle strength recovery (Table 4). In the contrary, at 12 months, there were four patients recovered from winged scapula and not recovered in the EMG study. This could be related to certain capacity for clinical compensation from unaffected structures. In any case, more studies of the winged scapula including clinical and electromyography are required to answer this question.

In a recent publication with 186 patients [20], the authors found that physical therapy was related to the complete recovery of winged scapula. Our data are not comparable with this study because all our patients were trained in performing exercises to maintain and/or improve joint mobility and muscle strength. Only in the case of shoulder range of motion decrease, pain or other specific cause, patients were sent to treat with physical therapy. Anyway, we compared group recovered and not recovered at 12 months, and there were no differences related to the physical therapy (data not shown).

Some limitations in this study must be mentioned. No EMG was performed on three of the winged scapula cases, and in another three cases, the first EMG showed no nerve injury. This limitation was partially compensated by performing a second analysis including these cases, but the results did not change. Another limitation is that only axillary lymph node dissection patients were included; so, these results could not be generalized to patients with selective node biopsy.

The incidence of long thoracic nerve injury observed in this study and the fact that one fifth of injuries had not been solved 1 year later highlight the need to systematically control winged scapula in breast cancer patients after axillary lymph node dissection.

Conclusions

In conclusion, 13.6 % of patients presented winged scapula, and in 11.3 %, a long thoracic nerve injury was confirmed by EMG. Having a lower body mass index was the only factor associated with long thoracic nerve injury. In most of the affected patients, EMG showed a partial axonotmesis. Twenty

percent of long thoracic nerve injuries had not recovered 1 year after surgery.

Conflict of interest Authors declare that they have no conflict of interest.

Authors certify that no party having a direct interest in the results of the research supporting this article has or will confer a benefit on us or on any organization with which we are associated. This study was sponsored by the hospital where authors work; there was any other external financial support.

Authors agree to allow the journal to review our data if requested.

References

- Paim CR, de Paula Lima EDR, Fu MR, de Paula LA, Cassali GD (2008) Post lymphadenectomy complications and quality of life among breast cancer patients in Brazil. *Cancer Nurs* 31:302–309. doi:10.1097/01
- De Sousa MA, Freitas-Junior R, Soares LR (2009) Escápula alada pós-linfadenectomia no tratamento do câncer de mama. *Rev Bras Cancerol* 55:397–404
- Duncan MA, Lotze MT, Gerber LH, Rosenberg SA (1983) Incidence, recovery, and management of serratus anterior muscle palsy after axillary node dissection. *Phys Ther* 63:1243–1247
- Mc Lean LH, Vuoto HD, Uriburu JL, Bernabó OL, Santillán FB, Mc Lean IL (1998) Linfadenectomia axilar en cáncer de mama: técnica y resultados. *Rev Argent Cir* 75:186–191
- Siegel BM, Mayzel KA, Love SM (1990) Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg Chic Ill* 125:1144–1147
- Paci E, Cariddi A, Barchielli A, Bianchi S, Cardona G, Distanti V, Giorgi D, Pacini P, Zappa M, Del Turco MR (1996) Long-term sequelae of breast cancer surgery. *Tumori* 82:321–324
- Mastrella A, Freitas-Junior R, Paulinelli RR, Soares LR (2013) Incidence and risk factors for winged scapula after surgical treatment for breast cancer. *J Clin Nurs*. doi:10.1111/jocn.12443
- Adriaenssens N, De Ridder M, Lievens P, Van Parijs H, Vanhoeij M, Miedema G, Voordeckers M, Versmessen H, Storme G, Lamote J et al (2012) Scapula alata in early breast cancer patients enrolled in a randomized clinical trial of post-surgery short-course image-guided radiotherapy. *World J Surg Oncol* 10:86. doi:10.1186/1477-7819-10-86
- Pereira TB, Bergmann A, Ribeiro A, Da Silva JG, Dias R, Ribeiro MJP, Thuler LCS (2009) Myoelectric activity pattern of scapular muscles after axillary lymphadenectomy in breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet* 31:224–229
- Salazar JD, Doty JR, Tseng EE, Marin PC, Giroto JA, Roseborough GS, Yang SC, Heitmiller RF (1998) Relationship of the long thoracic nerve to the scapular tip: an aid to prevention of proximal nerve injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:960–964
- Cuadros CL, Driscoll CL, Rothkopf DM (1995) The anatomy of the lower serratus anterior muscle: a fresh cadaver study. *Plast Reconstr Surg* 95:93–97, discussion 98–99
- Meininger AK, Figuerres BF, Goldberg BA (2011) Scapular winging: an update. *J Am Acad Orthop Surg* 19:453–462
- Pugliese GN, Green RF, Antonacci A (1987) Radiation-induced long thoracic nerve palsy. *Cancer* 60:1247–1248
- Oliveira JF, Bezerra T, Ribeiro ACP, Dias RA, Abrahão F, Silva JG, Bergmann A (2009) Incidence and risk factors of winged scapula after axillary lymph node dissection in breast cancer surgery. *Appl Cancer Res* 29:69–73
- Ameri E, Behtash H, Omid-Kashani F (2009) Isolated long thoracic nerve paralysis—a rare complication of anterior spinal surgery: a case report. *J Med Case Rep* 3:7366. doi:10.4076/1752-1947-3-7366
- Bizzarri F, Davoli G, Bouklas D, Oncchio L, Frati G, Neri E (2001) Latrogenic injury to the longthoracic nerve: an underestimated cause of morbidity after cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 28:315–317
- Freitas-Júnior R, Oliveira ELC, Pereira RJ, Silva MAC, Esperidião MD, Zamprona RAC, Ribeiro LFJ, Queiroz GS, Jorge EA, Rahal RMS et al (2006) Modified radical mastectomy sparing one or both pectoral muscles in the treatment of breast cancer: intra and postoperative complications. *Sao Paulo Med J* 124:130–134
- OncoGuía de mama: Agència d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Noviembre 2003 (OG04/2003). <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/og0304es.pdf>. Accessed 07 december 2013
- Asociación Española de Cirujanos. http://www.aecirujanos.es/secciones/patologiadela mama/Consenso_Salamanca.doc. Accessed 07 december 2013
- Nevola Teixeira LF, Lohsiriwat V, Schorr MC, Luini A, Galimberti V, Rietjens M, Garusi C, Gandini S, Sarian LO, Sandrin F et al (2014) Incidence, predictive factors, and prognosis for winged scapula in breast cancer patients after axillary dissection. *Support Care Cancer* 22:1611–1617. doi:10.1007/s00520-014-2125-3
- Navarro X (2009) Chapter 27: neural plasticity after nerve injury and regeneration. *Int Rev Neurobiol* 87:483–505. doi:10.1016/S0074-7742(09)87027-X
- Campbell WW (2008) Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin Neurophysiol* 119:1951–1965. doi:10.1016/j.clinph.2008.03.018
- Verdú E, Ceballos D, Vilches JJ, Navarro X (2000) Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *J Peripher Nerv Syst* 5:191–208
- Kawabuchi M, Tan H, Wang S (2011) Age affects reciprocal cellular interactions in neuromuscular synapses following peripheral nerve injury. *Ageing Res Rev* 10:43–53. doi:10.1016/j.arr.2010.10.003

RESUM DELS RESULTATS

A continuació s'exposen els principals resultats ordenats segons els articles publicats i fent referència a les taules i figures que apareixen en les publicacions.

6.1 FACTORS PREDICTIUS DEL LIMFEDEMA DESPRÉS DE LA CIRURGIA DE CÀNCER DE MAMA: UNA ANÀLISI DE SUPERVIVÈNCIA

La mediana de l'edat de les 371 pacients en el moment del diagnòstic del càncer va ser 59,1 anys (rang 28-88 anys). La mediana de l'índex de massa corporal va ser 27.0 kg/m² (rang 13.4-48.2 kg/m²). Aproximadament la meitat de les dones (51.2%) es trobaven en estadi II en el moment del diagnòstic del càncer de mama. La gran majoria de pacients van ser tractades amb cirurgia conservadora (78,7%). 295 (79.5%) dones van ser sotmeses a LA i a 76 (20,5%) dones se'ls hi va aplicar la tècnica de la BSGC. La mediana del número de ganglis extirpats en la BSGS va ser 2 (rang 1-7 ganglis) i per les pacients sotmeses a la LA va ser 15 (rang 1-43 ganglis) (Table 1).

Entre les 371 dones incloses, 124 (33.4%) van desenvolupar limfedema al final del seguiment. D'aquestes pacients 96 (77.4%) van rebre tractament pel limfedema. La Table 2 mostra les característiques del limfedema segons el tractament (2 casos amb limfedema toràcic i 1 cas de limfedema de l'extremitat superior no estan inclosos a la taula per no tenir dades disponibles). Entre les 121 pacients restants, hi havia 95 amb limfedema lleu, 23 amb limfedema moderat i 3 amb limfedema sever.

TABLE 2. LYMPHEDEMA CHARACTERISTICS

	<i>Treated lymphedema</i>			<i>Untreated lymphedema</i>			<i>All lymphedema</i>		
		<i>Excess volume mL</i>	<i>Excess volume %</i>		<i>Excess volume mL</i>	<i>Excess volume %</i>		<i>Excess volume mL</i>	<i>Excess volume %</i>
	n	<i>Mean (SD)</i>	<i>Mean (SD)</i>	n	<i>Mean (SD)</i>	<i>Mean (SD)</i>	n	<i>Mean (SD)</i>	<i>Mean (SD)</i>
Mild	69	223.97 (151.25)	9.74 (6.29)	26	114.43 (133.88)	5.47 (6.50)	95	193.99 (154.03)	8.57 (6.60)
Moderate	21	557.38 (132.57)	27.68 (3.94)	2	412.31 (98.27)	20.95 (0.17)	23	544.77 (134.77)	27.09 (4.22)
Severe	3	884.22 (242.35)	47.19 (6.98)	–			3	884.22 (242.35)	47.19 (6.98)
Total	93	320.55 (228.40)	14.10 (11.18)	28	135.7 (151.85)	6.57 (7.46)	121	277.78 (226.52)	13.05 (10.10)

Table 1. Patient characteristics and bivariate Cox analysis for predictors of lymphedema development following breast cancer surgery

	Women		Lymphedema				
	n	%	N	%	HR	95%CI	p-value
Total	371	100	124	33.4			
Age group (years)							0.657
<50	100	27.0	33	33.0	1.00	-	
50-69	187	50.4	66	35.3	1.04	0.69-1.59	
≥70	84	22.6	25	29.3	0.97	0.58-1.63	
BMI ^a							0.239
<25	130	35.9	42	32.3	1.00	-	
25-29	111	30.7	36	32.4	1.14	0.73-1.78	
≥30	121	33.4	44	36.4	1.17	0.77-1.79	
Missing	9						
Stage grouping at diagnosis							<0.001
I	82	22.1	11	13.4	1.00	-	
II	190	51.2	73	38.4	3.54	1.88-6.68	
III	99	26.7	40	40.4	4.00	2.05-7.79	
Histological grade							0.847
Low (I)	78	21.8	19	29.5	1.00	-	
Intermediate (II)	126	35.3	32	35.7	1.07	0.61-1.89	
High (III)	105	29.4	29	33.3	1.25	0.72-2.24	
Not applicable	48	13.5	11	31.3	0.99	0.47-2.07	
Missing	14						
Cancer subtype							0.303
Luminal A	150	47.5	43	28.7	1.00	-	
Luminal B	62	19.6	23	37.1	1.28	0.77-2.13	
Triple negative	49	15.5	20	40.8	1.61	0.95-2.74	
HER2 positive	55	17.4	22	40.0	1.40	0.83-2.33	
Missing	55						
Side of treatment							0.354
Non-dominant side	180	53.4	64	35.6	1.00	-	
Dominant side	157	46.6	49	31.2	0.84	0.58-1.22	
Missing	34						
Type of surgery							0.235
Breast conserving	292	78.7	93	31.8	1.00	-	
Mastectomy	79	21.3	31	39.2	1.29	0.86-1.93	
Axillary lymph node dissection							<0.001
No	76	20.5	3	4.0	1.00	-	

Resum dels resultats

Yes	295	79.5	121	41.0	13.53	4.30-42.55	
Number of lymph nodes excised*							0.285
<10	33	11.3	14	57.6	1.00		
11-19	187	64.0	82	56.1	0.94	0.53-1.66	
≥20	72	24.7	23	68.1	0.67	0.34-1.30	
Missing	3						
Chemotherapy							<0.001
No	90	24.3	12	13.3	1.00	-	
Yes	281	75.7	112	39.9	3.46	1.91-6.27	
Radiotherapy**							<0.001
No	46	12.5	7	15.2	1.00	-	
Breast/chest only	169	45.8	46	27.2	2.02	0.91-4.48	
Breast/chest wall +SCF ^b	72	19.5	35	48.6	4.41	1.96-9.95	
Breast/chestwall+SCF ^b +axilla	82	22.2	35	42.7	3.39	1.50-7.64	
Missing	2						
Radiation dose (Gy)							0.190
<40	49	15.9	16	32.7	1.00		
41-48	178	57.6	60	33.7	0.75	0.42-1.36	
>48	82	26.5	37	45.1	0.68	0.45-1.02	
Missing	15						
Hormonotherapy							0.098
No	78	21.1	32	41.0	1.00	-	
Yes	292	78.9	92	31.5	0.70	0.47-1.05	
Missing	1						
Postoperative seroma							0.014
No	256	69.0	76	29.7	1.00	-	
Yes	115	31.0	48	41.7	1.59	1.11-2.28	
Postoperative hematoma							
No	353	95.1	119	33.7	1.00	-	
Yes	18	4.9	5	27.8	0.80	0.33-1.96	
Postoperative infection							0.091
No	337	90.8	109	32.3	1.00	-	
Yes	34	9.2	15	44.1	1.64	0.96-2.82	
Other surgical complications							0.445
No	347	93.5	114	32.8	1.00	-	
Yes	24	6.5	10	41.7	1.30	0.68-2.48	

^aBMI=body mass index (kg/m²); ^bSCF=supraclavicular fossa

*cases submitted to axillary lymph node dissection

**cases submitted to radiotherapy

Un total de 83.4% dels limfedemes van aparèixer durant el primer any després de la cirurgia. La mediana de seguiment per aquelles pacients que no van presentar limfedema fou 24.4 mesos (rang 0.7-75.6 mesos). La probabilitat de desenvolupar el limfedema als 12 mesos de la cirurgia va ser del 28.7% (95%CI 24.1-34.0%), als 24 mesos del 34.6% (95%IC 29.5-40.2%) i als 36 mesos del 38.3% (95%IC 32.8-44.3%) (Fig. 1).

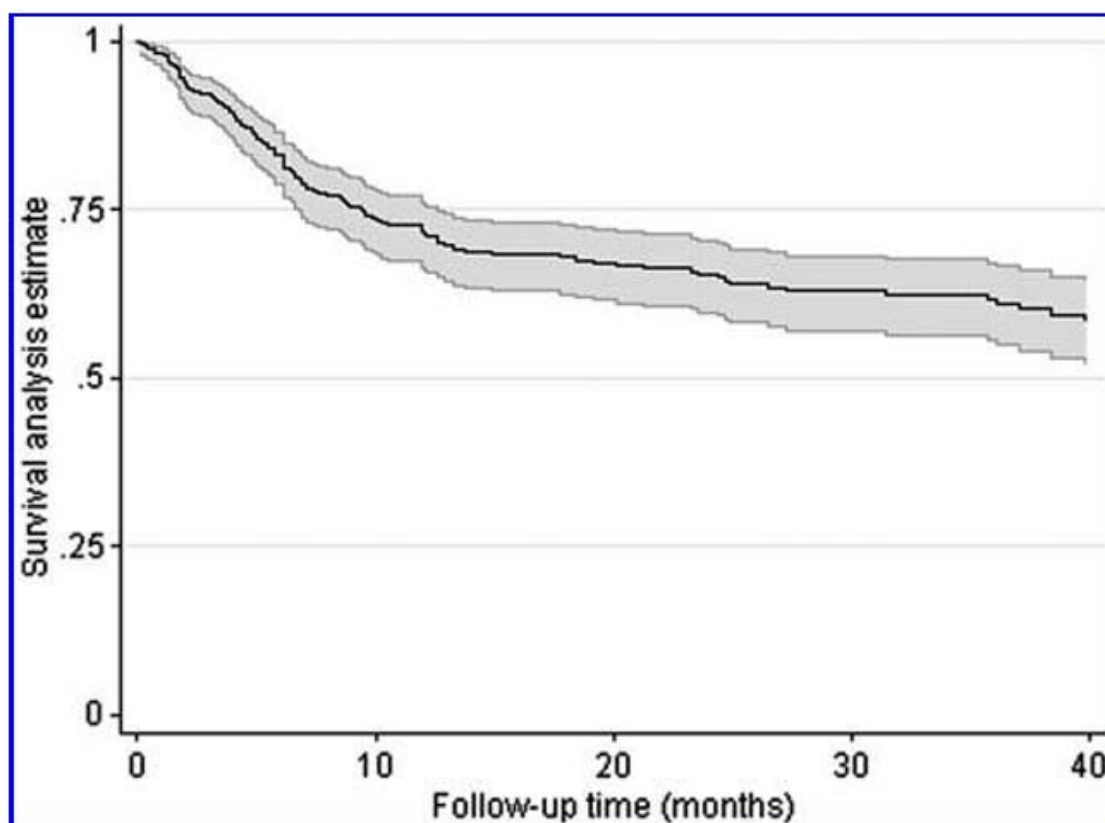


FIG. 1. Kaplan-Meier estimated probability of detecting lymphedema following breast cancer surgery.

L'anàlisi bivariada de Cox es mostra a la Table 1. Les pacients amb càncer de mama en estadis més avançats, les que van ser sotmeses a LA, quimioteràpia, radioteràpia i la presència de seroma després de la cirurgia, van presentar un major risc de desenvolupar limfedema. L'edat en el moment del diagnòstic del càncer de mama, l'índex de massa corporal, el grau histopatològic del tumor, el subtipus de càncer, la cirurgia al costat dominant i el tipus de cirurgia aplicada a la mama no van estar relacionats amb el desenvolupament del limfedema. Les complicacions perquirúrgiques com hematoma, infeccions i altres complicacions no van estar relacionades amb l'aparició de limfedema.

La Table 3 mostra els resultats de l'anàlisi multivariat. Només la LA i la radioteràpia van presentar resultats significatius en el model de Cox. Les pacients que van ser sotmeses a LA van presentar un risc més alt de desenvolupar limfedema comparat amb aquelles que no se'ls hi va fer LA (HR=13.53, 95% IC 4.30-42.45). Les pacients que van fer tractament amb radioteràpia, independentment de la seva localització, també van presentar un risc major de desenvolupar limfedema.

TABLE 3. MULTIVARIATE COX ANALYSIS FOR PREDICTORS OF LYMPHEDEMA DEVELOPMENT AFTER BREAST CANCER SURGERY

	<i>Lymphedema</i>		
	<i>HR</i>	<i>95%CI</i>	<i>P value</i>
Axillary lymph node dissection			<0.001
No	1.00	–	
Yes	13.83	4.30–44.47	
Radiotherapy			0.003
No	1.00	–	
Breast/chest wall	3.18	1.43–7.06	
Breast/chest wall + SCF ^a	3.82	1.70–8.62	
Breast/chest wall + SCF ^a + axilla	3.02	1.34–6.80	

^aSCF, supraclavicular fossa.

Els resultats eren molt similars quan l'anàlisi de supervivència es va fer categoritzant els limfedemes segons haguessin requerit tractament o no (dades no mostrades). El número total de ganglis extirpats no va estar relacionat amb l'excés del volum del limfedema ($p = 0.402$, Fisher test).

Entre les pacients sotmeses a LA, el 41.0% van desenvolupar limfedema, mentre que entre les pacients a les que se'ls hi va practicar BSGS només va desenvolupar limfedema el 4.0% (3 pacients). L'índex de massa corporal d'aquestes 3 pacients va ser 26.89, 34.13 i 34.34 kg/m² respectivament i cap d'elles va presentar cap complicació post-quirúrgica. Dues d'aquestes pacients van ser tractades amb cirurgia conservadora i se'ls hi va administrar la radioteràpia al pit; l'altra pacient va ser tractada amb mastectomia i no va rebre radioteràpia.

6.2 CANVIS EN LA FORÇA MUSCULAR DE L'ESPATLLA UN ANY DESPRÉS DE LA LIMFADENECTOMIA AXIL·LAR O LA BIÒPSIA SELECTIVA DEL GANGLI SENTINELLA

Des d'octubre del 2006 fins maig del 2009, 129 pacients van ser seleccionades. Tres d'aquestes pacients van declinar participar en l'estudi, 2 pacients van ser excloses degut a problemes actius d'espatlla, 3 pacients no van completar l'avaluació basal i 9 pacients no van assistir a les visites de seguiment. Entre les 112 pacients analitzades, 100 van fer el seguiment fins el primer mes, 94 van ser seguides fins el sisè mes i 89 fins a l'any d'evolució.

L'avaluació basal es va fer una mediana de 14.5 dies abans de la cirurgia (rang interquartil 8.0, 22.0). Després de la cirurgia el primer seguiment es va fer als 34.0 dies de mediana (rang interquartil 27.0, 35.0); el segon seguiment es va fer als 188.0 dies de mediana (rang interquartil 181, 202.0), l'última avaluació es va fer als 370.0 dies de mediana (rang interquartil 323.0, 384.0).

De les 112 dones incloses a l'estudi (Table 1) 68 (60.7%) van ser sotmeses a BSGS i 44 (39.3%) van ser sotmeses a LA. La mediana d'edat en el moment del diagnòstic del càncer va ser 59.5 (DE 9.0) anys. Les característiques basals van mostrar diferències estadísticament significatives entre els grups de la BSGS i la LA per a l'índex de massa corporal (sobrepès 44.8% i 29.0% respectivament, $p=0.006$), cirurgia conservadora de mama (100% vs 79.5%, $p<0.001$); estadi del tumor (86,8% in situ o 1 vs 43.2%, $p<0.001$) i quimioteràpia (33.8% vs 93.2%, $p<0.001$). No es van observar diferències estadísticament significatives entre els dos grups en la teràpia física o teràpia ocupacional rebuda (21 pacients van rebre tractament per problemes de l'espatlla i 5 pacients per limfedema a l'extremitat superior), ni pel nivell educacional (29.5% tenien estudis secundaris o estudis universitaris). Tampoc van haver diferències significatives entre els dos grups pel que fa la situació laboral (38.7% eren empleades i 30.6% eren mestresses de casa).

La Figure 1 mostra que en el primer mes el grup de LA va tenir una major pèrdua funcional que el grup de BSGS, amb una diferència estadísticament significativa per a la força dels rotadors interns i del múscul serrat anterior, així com pel balanç articular de l'espatlla. En aquesta avaluació, les pacients del grup de LA van tenir menys força

Table 1 Patient characteristics

Characteristic	All (N= 112)	SLNB Group (n= 68)	ALND Group (n= 44)	P
Age (y), mean \pm SD	59.5 \pm 9.0	59.6 \pm 8.7	59.3 \pm 9.5	.888
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Body mass index (kg/m ²)				.006
Healthy (18.5e 24.9)	21 (21.4)	18 (26.9)	3 (9.7)	
Overweight (25e 29.9)	39 (39.8)	30 (44.8)	9 (29.0)	
Obese (\geq 30)	38 (38.8)	19 (28.4)	19 (61.3)	
Missing	14 (12.5)	1 (1.5)	13 (29.5)	
Affected dominant side				.964
No	48 (45.3)	30 (45.5)	18 (45.0)	
Yes	58 (54.7)	36 (54.5)	22 (55.0)	
Missing	6 (5.4)	2 (2.9)	4 (9.1)	
Breast surgery				<.001
Breast conserving	103 (92.0)	68 (100.0)	35 (79.5)	
Mastectomy	9 (8.0)	0 (0.0)	9 (20.5)	
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Nodes excised, mean \pm SD	6.9 \pm 7.2	1.7 \pm 0.9	14.5 \pm 5.5	<.001
Missing	4 (3.6)	4 (5.9)	0 (0.0)	
Tumor size category				<.001
In situ	11 (9.8)	11 (16.2)	0 (0.0)	
1	67 (59.8)	48 (70.6)	19 (43.2)	
2	25 (22.3)	9 (13.2)	16 (36.4)	
3	7 (6.3)	0 (0.0)	7 (15.9)	
4	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (4.5)	
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Histology				.120
Ductal carcinoma	101 (90.2)	63 (92.6)	38 (86.4)	
Lobular carcinoma	9 (8.0)	3 (4.4)	6 (13.6)	
Other	2 (1.8)	2 (2.9)	0 (0.0)	
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Chemotherapy	64 (57.1)	23 (33.8)	41 (93.2)	<.001
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Radiotherapy	102 (91.1)	61 (89.7)	41 (93.2)	.529
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Hormonotherapy	80 (71.4)	50 (73.5)	30 (68.2)	.541
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
PT/OT				.183
Shoulder	21 (23.1)	13 (24.1)	8 (21.6)	
Lymphedema	5 (5.5)	1 (1.9)	4 (10.8)	
No	65 (71.4)	40 (74.1)	25 (67.6)	
Missing	21 (18.8)	14 (20.6)	7 (15.9)	
Education				.346
Primary incomplete	19 (31.1)	7 (22.6)	26 (28.3)	
Primary complete	24 (39.3)	14 (45.2)	38 (41.3)	
Secondary	11 (18.0)	3 (9.7)	14 (15.2)	
University	7 (11.5)	7 (22.6)	14 (15.2)	
Missing	20 (17.9)	7 (10.3)	13 (29.5)	
Employment status				.926
Employed	24 (38.7)	11 (35.5)	35 (37.6)	
Unemployed	4 (6.5)	1 (3.2)	5 (5.4)	
Housewife	19 (30.6)	12 (38.7)	31 (33.3)	
Permanently incapacitated	2 (3.2)	1 (3.2)	3 (3.2)	
Retired	13 (21.0)	6 (19.4)	19 (20.4)	
Missing	19 (17.0)	6 (8.8)	13 (29.5)	

NOTE. Values are n (%) or as otherwise indicated.

muscular i menys balanç articular que les pacients que van ser sotmeses a BSGS. La Table 2 mostra que les pacients que van ser tractades amb LA presentaven una reducció estadísticament significativa de la força dels rotadors interns a cada seguiment, amb una mitjana de 2.26 Kg de pèrdua als 12 mesos ($p=0.011$). A més, la mitjana de la pèrdua del sumatori del balanç articular de l'espatlla va ser de 12.07 graus el primer mes ($p=0.003$). En canvi, no es van trobar diferències significatives per cap resultat entre les dones tractades amb la BSGS.

Table 2 Intragroup analysis of variance of the difference between the affected and unaffected sides on shoulder measurements for each nodal surgery

Strength or Range of Motion	n	Mean \pm SD				P ANOVA	P (comparison with presurgery)*		
		Presurgery	1mo	6mo	12mo		1mo	6mo	12mo
ALND									
External rotators strength	31	0.52 \pm 2.2	-0.77 \pm 1.7	0.01 \pm 1.5	-0.45 \pm 2.0	.055	—	—	—
Internal rotators strength	31	0.80 \pm 1.4	-1.53 \pm 2.6	-0.69 \pm 2.2	-1.46 \pm 4.0	.001	<.001	.004	.011
Abductors strength	30	-0.07 \pm 0.7	-0.60 \pm 1.1	-0.21 \pm 1.0	-0.19 \pm 0.8	.101	—	—	—
Serratus anterior strength	30	-0.08 \pm 2.1	-2.15 \pm 3.7	-0.26 \pm 2.6	-0.54 \pm 2.9	.070	—	—	—
Range of motion summary	29	-0.34 \pm 17.2	-50.17 \pm 70.6	-11.72 \pm 43.8	-12.41 \pm 23.4	.008	.003	.900	.170
SLNB									
External rotators strength	47	0.20 \pm 2.0	-0.15 \pm 1.9	-0.10 \pm 2.2	-0.24 \pm 1.9	.430	—	—	—
Internal rotators strength	47	0.34 \pm 1.6	-0.32 \pm 1.7	-0.34 \pm 1.8	-0.16 \pm 1.6	.176	—	—	—
Abductors strength	46	-0.05 \pm 1.1	-0.26 \pm 1.2	-0.25 \pm 0.9	-0.13 \pm 1.2	.683	—	—	—
Serratus anterior strength	45	-0.36 \pm 3.2	-0.55 \pm 3.1	-0.48 \pm 2.8	-0.27 \pm 2.3	.961	—	—	—
Range of motion summary	47	4.04 \pm 21.5	-6.91 \pm 33.0	-8.62 \pm 37.4	-7.02 \pm 33.9	.192	—	—	—

NOTE. Strength is measured in kilograms, and range of motion is measured in degrees.

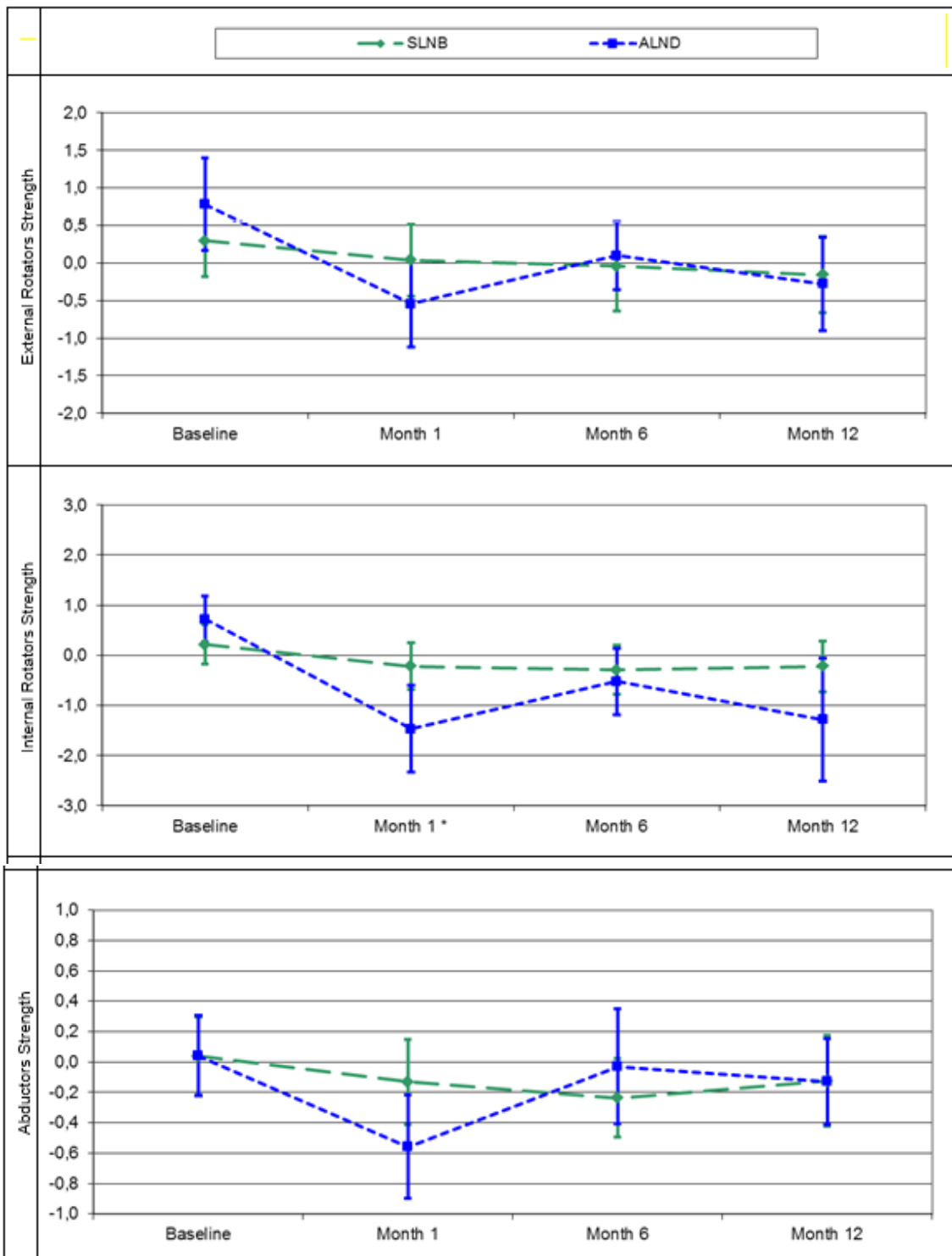
Abbreviation: ANOVA, analysis of variance.

* Bonferroni adjustment for multiple comparison.

Les variables que es van associar significativament amb la reducció de la força muscular a l'espatlla durant el seguiment en l'anàlisi univariant van ser: l'afectació del braç dominant, el tipus de cirurgia ganglionar, l'estadi T del tumor, el tipus de cirurgia aplicada a la mama i haver rebut teràpia física o ocupacional (Table 3).

La Table 4 mostra els resultats dels models d'equacions d'estimació generalitzades (GEE) fent servir com variable dependent la diferència entre la força de l'espatlla del costat afectat i la força del costat no afectat. En el model dels rotadors externs, el grup de referència, BSGS sense haver rebut teràpia física o ocupacional, no presentaven canvis estadísticament significatius en cap seguiment. El grup de LA va presentar 1.3 Kg de pèrdua addicional comparat amb el grup de referència al primer mes ($p<0.001$), i 0.8 Kg de pèrdua addicional als 12 mesos de seguiment ($p=0.046$). Els pacients que van

Figure 1. Means and 95% confidence intervals of the difference between the affected and unaffected sides on shoulder measurements at each evaluation by treatment group. Strength was measured in kilograms, and range of motion was measured in degrees. * Unpaired t test comparing SLNB and ALND with $P < .05$



(continued)

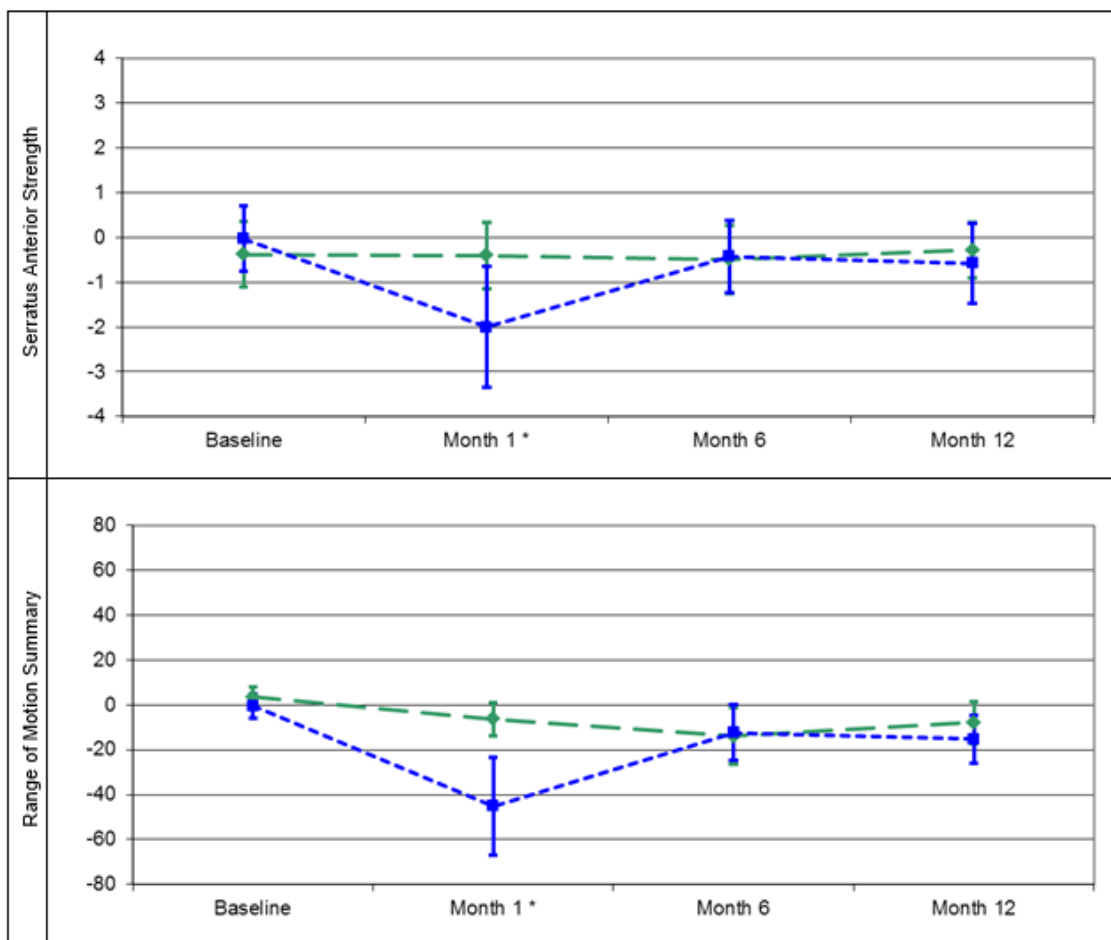


Fig 1 (continued)

* Unpaired t test comparing SLNB and ALND with $P < .05$

rebre teràpia física o teràpia ocupacional per problemes d'espatlla van presentar 1.2 Kg de pèrdua addicional als 12 mesos en relació als que no van rebre tractament ($p=0.036$). Els pacients que van rebre teràpia física o teràpia ocupacional només pel limfedema no van presentar diferències estadísticament significatives.

El model dels rotadors interns tampoc va presentar canvis estadísticament significatius a cap seguiment en el grup de referència (BSGS sense haver rebut teràpia física o teràpia ocupacional). Aquest model va presentar una pèrdua significativa de força pels pacients amb LA de 1.9 i 1.4 Kg al mes i als 12 mesos respectivament, comparat amb el grup de referència. Els pacients que van rebre teràpia física o teràpia ocupacional per problemes d'espatlla van presentar un pèrdua de força addicional de 2.0 kg als 12 mesos comparada amb aquells que no van rebre tractament ($p=0.006$). Els pacients que van rebre teràpia física o teràpia ocupacional només pel limfedema van tenir una pèrdua

Table 3 Change (from presurgery to 12mo) of the difference between the affected and unaffected sides on the shoulder measurements according to clinical and treatment characteristics

Characteristic	External Rotators	Internal Rotators	Abductors	Serratus Anterior
Body mass index (kg/m²)				
Healthy (18.5–24.9)	−0.28±1.75	−0.96±1.63	0.52±2.69	−0.14±0.78
Overweight (25–29.9)	−0.93±2.63	−0.91±2.71	−0.05±4.12	−0.12±1.27
Obese (≥30)	−0.03±2.44	−0.51±1.93	−0.49±3.11	0.28±1.78
<i>P</i>	.347	.750	.493	.674
Affected dominant side				
No	0.04±2.75	−0.68±2.67	−0.03±3.37	−0.09±1.57
Yes	−1.08±2.22	−1.07±2.12	−0.21±3.61	−0.04±1.23
<i>P</i>	.043	.450	.884	.816
Tumor size category				
In situ	−0.01±1.20	−1.26±1.43	−1.73±1.65	0.35±0.78
1	−0.40±2.60	−0.46±2.38	0.28±3.49	−0.08±1.48
2	−1.17±2.64	−2.10±2.38	−0.63±3.95	−0.06±1.34
3	−1.21±2.03	−0.56±1.11	0.74±1.82	−0.21±1.02
4	−0.57±0.80	−9.72±12.85	−3.80±1.23	−0.93±0.09
<i>P</i>	.697	<.000	.805	.235
Breast conserving surgery				
Yes	−0.52±2.51	−0.82±2.33	−0.15±3.34	−0.08±1.34
No	−1.53±1.32	−4.60±6.40	−0.55±4.58	0.07±1.56
<i>P</i>	.300	.001	.784	.766
Nodal surgery				
SLNB	−0.41±2.43	−0.44±2.43	0.02±3.65	−0.05±1.55
ALND	−0.88±2.48	−2.12±3.43	−0.46±3.12	−0.09±1.01
<i>P</i>	.379	.009	.911	.528
Nodes excised				
1	−0.43±2.05	−0.80±2.30	−0.20±3.41	−0.11±1.74
2–9	−0.82±2.85	−0.89±4.30	0.40±3.94	0.05±1.33
≥10	−0.60±2.58	−1.71±2.07	−0.50±2.94	−0.14±0.92
<i>P</i>	.843	.447	.849	.616
Chemotherapy				
No	−0.55±2.24	−0.58±2.32	0.26±3.86	−0.04±1.70
Yes	−0.64±2.61	−1.52±3.34	−0.50±3.06	−0.09±1.04
<i>P</i>	.878	.143	.845	.306
Hormonotherapy				
No	−0.72±2.42	−2.11±4.46	−0.19±3.65	−0.20±1.00
Yes	−0.56±2.48	−0.81±2.30	−0.18±3.38	−0.03±1.45
<i>P</i>	.803	.082	.605	.990
PT/OT				
Shoulder	−1.62±2.66	−3.10±4.62	−1.66±4.04	−0.52±1.30
Lymphedema	−0.03±1.32	−1.17±0.89	−0.13±2.09	−0.33±0.28
No	−0.36±2.42	−0.56±2.15	0.19±3.25	0.08±1.40
<i>P</i>	.126	.004	.218	.129
Shoulder range of motion				
≤115	−0.82±1.61	−2.00±3.94	−0.05±3.30	−0.22±0.95
520–535	−0.20±3.26	−0.45±2.95	−0.92±3.98	0.13±1.65
≥540	−0.64±2.50	−0.91±2.25	0.05±3.29	−0.06±1.42
<i>P</i>	.710	.193	.708	.586

NOTE. Values are mean ± SD or as otherwise indicated. Strength was measured in kilograms.

adicional de 2.2 i 1.7 Kg al mes i als sis mesos, respectivament, si es compara amb aquells que no van rebre tractament.

No es van trobar diferències estadísticament significatives a cap següent en el grup de referència (BSGS sense haver rebut teràpia ocupacional o física) en el model dels abductors. Comparat amb el de referència, les pacients amb LA només van tenir una pèrdua significativa de 0.7 Kg al mes de següent. Les pacients que van rebre teràpia

Table 1. GEE models constructed to assess the effect of nodal surgery and physical/occupational therapy on shoulder muscle strength (adjusted by age, T size category, affected dominant side, breast conserving surgery).

	External Rotators Strength			Internal Rotators strength			Abductors Strength			Serratus Anterior Strength			
	Beta	[IC- , IC+]	p-value	Beta	[IC- , IC+]	p-value	Beta	[IC- , IC+]	p-value	Beta	[IC- , IC+]	p-value	
Intercept	10.7	[8.1 , 13.4]	< 0.001	11.8	[9.1 , 14.6]	< 0.001	6.5	[4.6 , 8.5]	< 0.001	22.5	[18.7 , 26.2]	< 0.001	
Age	0.0	[-0.1 , 0.0]	0.023	0.0	[-0.1 , 0.0]	0.039	0.0	[0.0 , 0.0]	0.242	-0.2	[-0.2 , -0.1]	< 0.001	
T (size category)													
	In situ	(ref)		(ref)			(ref)			(ref)			
	1	0.8	[-0.2 , 1.9]	0.102	0.9	[0.0 , 1.8]	0.051	0.1	[-0.8 , 1.1]	0.766	0.7	[-1.4 , 2.7]	0.539
	2	0.7	[-0.5 , 1.8]	0.242	0.6	[-0.5 , 1.8]	0.284	0.3	[-0.7 , 1.3]	0.612	0.4	[-1.9 , 2.7]	0.741
	3	0.7	[-1.2 , 2.6]	0.455	0.6	[-1.6 , 2.7]	0.592	0.6	[-0.8 , 2.0]	0.370	2.4	[-1.0 , 5.9]	0.170
	4	-1.4	[-4.6 , 1.9]	0.418	-3.9	[-6.2 , -1.7]	0.001	-1.6	[-3.4 , 0.3]	0.092	-4.6	[-8.5 , -0.6]	0.023
Affected Dominant Side													
	No	(ref)		(ref)			(ref)			(ref)			
	Yes	-0.1	[-0.2 , 0.0]	0.108	0.0	[-0.2 , 0.2]	0.800	-0.1	[-0.2 , 0.0]	0.014	0.2	[0.0 , 0.5]	0.105
Breast Conserving Surgery													
	No	(ref)		(ref)			(ref)			(ref)			
	Yes	0.8	[-0.4 , 2.0]	0.179	0.6	[-0.9 , 2.2]	0.418	0.7	[-0.2 , 1.6]	0.117	0.1	[-2.3 , 2.5]	0.940
Physical/Occupational Therapy													
	No	(ref)		(ref)			(ref)			(ref)			
	Shoulder	-0.8	[-1.5 , 0.0]	0.054	-0.3	[-1.3 , 0.6]	0.475	0.1	[-0.6 , 0.8]	0.772	-2.2	[-4.0 , -0.5]	0.013
	Lymphedema	-1.2	[-2.5 , 0.2]	0.092	-0.2	[-1.8 , 1.5]	0.828	-0.3	[-1.5 , 0.9]	0.621	-4.0	[-6.5 , -1.5]	0.001
Nodal Surgery													
	SLNB	(ref)		(ref)			(ref)			(ref)			
	ALND	0.8	[-0.3 , 1.8]	0.166	0.9	[-0.3 , 2.0]	0.149	-0.1	[-0.7 , 0.6]	0.829	0.6	[-1.4 , 2.5]	0.555
Interaction Time & Nodal Surgery													
	Change from baseline of the REFERENCE (Group of SLND without Physical/Occupational Therapy)												
	Baseline	(ref)		(ref)			(ref)			(ref)			
	1 month	0.2	[-0.2 , 0.6]	0.307	-0.2	[-0.7 , 0.3]	0.487	0.2	[-0.3 , 0.7]	0.503	0.6	[-0.6 , 1.8]	0.356
	6 months	0.0	[-0.5 , 0.6]	0.903	-0.3	[-0.8 , 0.3]	0.396	-0.1	[-0.5 , 0.2]	0.472	-1.0	[-2.2 , 0.2]	0.111
	12 months	0.0	[-0.5 , 0.5]	0.991	-0.2	[-0.7 , 0.4]	0.591	-0.2	[-0.6 , 0.1]	0.139	-2.4	[-3.8 , -1.0]	0.001
	Difference in change from baseline of ALND group compared with REFERENCE												
	Baseline	(ref)		(ref)			(ref)			(ref)			
	1 month	-1.3	[-1.9 , -0.7]	< 0.001	-1.9	[-2.8 , -1.1]	< 0.001	-0.7	[-1.4 , -0.1]	0.018	-2.9	[-4.9 , -0.9]	0.005
	6 months	-0.5	[-1.4 , 0.4]	0.269	-1.0	[-2.0 , 0.0]	0.056	0.1	[-0.5 , 0.8]	0.705	-1.1	[-3.0 , 0.7]	0.234
	12 months	-0.8	[-1.6 , 0.0]	0.046	-1.4	[-2.3 , -0.4]	0.004	0.2	[-0.4 , 0.8]	0.495	-0.4	[-2.4 , 1.6]	0.710
Interaction Time & Physical/Occupational Therapy													
	Difference in change from baseline of Shoulder group compared with REFERENCE												
	Baseline	(ref)		(ref)			(ref)			(ref)			
	1 month	-0.1	[-0.8 , 0.6]	0.728	-0.5	[-1.4 , 0.4]	0.261	-0.4	[-1.1 , 0.2]	0.192	0.5	[-1.4 , 2.4]	0.602
	6 months	-0.9	[-2.2 , 0.4]	0.163	-1.2	[-2.6 , 0.2]	0.104	-0.6	[-1.4 , 0.2]	0.158	-1.5	[-3.5 , 0.6]	0.162
	12 months	-1.2	[-2.3 , -0.1]	0.036	-2.0	[-3.5 , -0.6]	0.006	-0.9	[-1.6 , -0.2]	0.009	0.5	[-2.0 , 3.0]	0.704
	Difference in change from baseline of Lymphedema group compared with REFERENCE												
	Baseline	(ref)		(ref)			(ref)			(ref)			
	1 month	0.0	[-0.9 , 0.9]	0.982	-2.2	[-3.7 , -0.7]	0.005	-0.6	[-1.7 , 0.4]	0.241	1.3	[-1.1 , 3.8]	0.288
	6 months	-0.4	[-1.0 , 0.3]	0.265	-1.7	[-3.0 , -0.4]	0.009	-0.8	[-1.7 , 0.0]	0.053	2.4	[-1.4 , 6.2]	0.216
	12 months	0.2	[-0.6 , 1.1]	0.598	-0.7	[-1.6 , 0.2]	0.112	-0.3	[-0.9 , 0.2]	0.271	2.3	[-2.2 , 6.7]	0.317

ocupacional o teràpia física per problemes d'espatlla van tenir una pèrdua addicional de 0.9 Kg als dotze mesos comparat amb el grup de referència.

Finalment, el model del múscul serrat anterior va mostrar diferències estadísticament significatives entre els grups que van rebre tractament amb teràpia física o teràpia ocupacional: les pacients que van rebre tractament per l'espatlla i pel limfedema van tenir 2.2 i 4.0 Kg menys de força que aquelles que no van rebre tractament. El grup de referència (BSGS sense haver rebut teràpia física o ocupacional) va presentar un pèrdua significant de 2.4 Kg als 12 mesos ($p=0.001$); i el grup de la LA va presentar una pèrdua addicional de 2.9 Kg al mes del seguiment comparat amb el de referència.

La Table 5 mostra el número i percentatge de dones amb una pèrdua de funció a l'espatlla igual o major del 20% als 12 mesos respecte als valors previs a la cirurgia. Els valors oscil·laven de 11.1% fins 34.3%. No hi van haver diferències entre els grups de LA i BSGS.

Table 5 Number and percentage of women with clinically relevant shoulder impairments at 12 months after surgery

Shoulder Impairment	All Patients	ALND Group	SLNB Group	<i>P</i>
External rotators	26 (29.5)	12 (33.3)	14 (26.9)	.517
Internal rotators	27 (30.7)	12 (33.3)	15 (28.8)	.654
Abductors	14 (15.9)	4 (11.1)	10 (19.2)	.306
Serratus anterior	16 (18.4)	8 (22.2)	8 (15.7)	.438
Range of motion summary	26 (29.9)	12 (34.3)	14 (26.9)	.462

NOTE. Values are n (%).

6.3 LESIÓ DEL NERVI TORÀCIC LLARG EN PACIENTS AMB CÀNCER DE MAMA TRACTADES AMB LIMFADENECTOMIA AXIL-LAR.

Durant el període 2008-2011, 306 pacients van ser tractades quirúrgicament amb LA. 42 pacients van ser excloses perquè no van acudir a la visita basal dins del primer mes després de la cirurgia. Al comparar els grups de pacients incloses i excloses no van haver diferències estadísticament significatives pel que fa a l'edat, índex de massa corporal, costat afectat, tècnica quirúrgica, número de ganglis extirpats, característiques del tumor o tractaments previs (Table 1).

Table 1. Baseline patient characteristics

	Included <i>n</i> =264	Excluded <i>n</i> =42	<i>p</i> value
Age (years) ^a	58.1 (13.2)	60.6 (13.4)	0.265
Body mass index (kg/m ²) ^a	28.0 (5.82)	28.1 (5.42)	0.901
Affected side ^b			1.00
Right	119 (45.1 %)	19 (45.2 %)	
Left	145 (54.9 %)	23 (54.8 %)	
Stage grouping ^b			0.366
In situ	1 (0.38 %)	1 (2.44 %)	
I	23 (8.78 %)	4 (9.76 %)	
II	165 (63.0 %)	22 (53.7 %)	
III	72 (27.5 %)	14 (34.1 %)	
IV	1 (0.38 %)	0 (0.00 %)	
Type of surgery ^b			0.280
Breast conserving	177 (67.0 %)	24 (57.1 %)	
Mastectomy	87 (33.0 %)	18 (42.9 %)	
Nodes excised ^b			0.341
<10	37 (14.0 %)	9 (21.4 %)	
11–19	142 (53.8 %)	23 (54.8 %)	
≥20	85 (32.2 %)	10 (23.8 %)	
Total nodes excised ^c	16.0 [13.0;21.0]	15.0 [11.0;19.0]	0.156
Previous chemotherapy ^b			0.316
No	182 (68.9 %)	32 (78.0 %)	
Yes	82 (31.1 %)	9 (22.0)	
Previous hormonotherapy ^b			0.239
No	242 (91.7 %)	35 (85.4 %)	
Yes	22 (8.33 %)	6 (14.6 %)	

^a Mean (standard deviation); ^b n (percent); ^c Median (quartiles)

Entre les 264 pacients incloses a l'anàlisi, 36 presentaven escàpula alada (13.6%). En 3 casos d'escàpula alada no es va realitzar l'estudi electromiogràfic. En 30 pacients

(11.3%) es va confirmar la lesió del nervi toràcic llarg per EMG, 27 d'aquestes pacients presentaven axonotmesi parcial i 3 presentaven axonotmesi severa. En els 3 casos restants el primer EMG no va mostrar lesió del nervi toràcic llarg.

El grup amb lesió del nervi toràcic llarg presentava un índex de massa corporal significativament inferior que el grup sense lesió (26.2 vs 28.2 kg/m², p=0.045). No es van demostrar diferències significatives entre els dos grups per cap altra característica (Table 2): Per tal d'incloure totes les escàpules alades diagnosticades clínicament, es va dur a terme un segon anàlisi. Això implicava afegir els 6 casos sense confirmació electromiogràfica de la lesió del nervi toràcic llarg. Els resultats van ser similars i només l'índex de massa corporal va presentar una diferència significativa (26.2 vs 28.2; p=0.030) (Table 2).

Table 2. Comparison between patients with and without winged scapula

	No winged scapula n=228	All winged scapula n=36	p value ^d	Winged scapula with EMG confirmed-injury n=30	p value ^d
Age (years) ^a	58.3 (13.0)	56.8 (14.3)	0.565	56.5 (14.6)	0.532
Body mass index (kg/m ²) ^a	28.2 (5.91)	26.2 (4.87)	0.030	26.2 (5.05)	0.045
Affected side ^b			0.793		0.967
Right	104 (45.6 %)	15 (41.7 %)		13 (43.3 %)	
Left	124 (54.4 %)	21 (58.3 %)		17 (56.7 %)	
Stage grouping ^b			0.439		0.381
In situ	1 (0.44 %)	0 (0.0 %)		0 (0.00 %)	
I	21 (9.21 %)	2 (5.88 %)		2 (7.14 %)	
II	139 (61.0 %)	26 (76.5 %)		22 (78.6)	
III	66 (28.9 %)	6 (17.6 %)		4 (14.3 %)	
IV	1 (0.44 %)	0 (0.0 %)		0 (0.00 %)	
Type of surgery ^b			0.808		1.00
Breast conserving	154 (67.5 %)	23 (63.9 %)		20 (66.7 %)	
Mastectomy	74 (32.5 %)	13 (36.1 %)		10 (33.3 %)	
Surgical complications ^b			0.922		1.00
No	126 (55.3 %)	19 (52.8 %)		17 (56.7 %)	
Yes	102 (44.7 %)	17 (47.2 %)		13 (43.3 %)	
Nodes excised ^b			0.690		0.451
<10	31 (13.6 %)	6 (16.7 %)		5 (16.7 %)	
11–19	125 (54.8 %)	17 (47.2 %)		13 (43.3 %)	
≥20	72 (31.6 %)	13 (36.1 %)		12 (40.0 %)	
Total nodes excised ^c	16.0 [13.0;21.0]	16.0 [12.0;21.2]	0.831	17.5 [12.2;21.8]	0.805
Previous chemotherapy ^b			0.609		1.00
No	159 (69.7 %)	23 (63.9 %)		21 (70.0 %)	
Yes	69 (30.3 %)	13 (36.1 %)		9 (30.0 %)	
Previous homonotherapy ^b			0.516		0.301
No	210 (92.1 %)	32 (88.9 %)		26 (86.7 %)	
Yes	18 (7.89 %)	4 (11.1 %)		4 (13.3 %)	

^a Mean (standard deviation); ^b n (percent); ^c Median (quartiles); ^d Compared to non-winged scapula group

Als 6 mesos de la cirurgia, el EMG es va normalitzar en 17 casos (56.7% de les lesions del nervi toràcic llarg) i als 12 mesos el EMG estava normalitzat en 21 casos (70.0% de les lesions del nervi); la lesió del nervi toràcic llarg va persistir més enllà de l'any en 6 casos (20% de les lesions del nervi). Tres casos (10% de les lesions del nervi) no van fer el seguiment amb l'EMG (Table 3). El grup de pacients en què el EMG estava normalitzat als 12 mesos era gairebé significativament més jove que el grup amb EMG no normalitzat, amb una mitjana de 13.5 anys de diferència (95%IC -27.263 – 0.211, $p=0.053$).

Table 3. Resolution of the long thoracic nerve injury

	≤12 months <i>n</i> =21	>12 months <i>n</i> =6	<i>p</i> value
Age (years) ^a	54.2 (13.1)	67.7 (18.6)	0.053
Body mass index (kg/m ²) ^a	26.7 (5.60)	25.7 (4.05)	0.623
Affected side ^b			0.662
Right	10 (47.6 %)	2 (33.3 %)	
Left	11 (52.4 %)	4 (66.7 %)	
Stage grouping ^b			0.198
In situ	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	
I	2 (10.0 %)	0 (0.00 %)	
II	16 (80.0 %)	3 (60.0 %)	
III	2 (10.0 %)	2 (40.0 %)	
IV	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	
Type of surgery ^b			0.057
Breast conserving	11 (52.4 %)	6 (100 %)	
Mastectomy	10 (47.6 %)	0 (0.00 %)	
Surgical complications ^b			0.638
No	13 (61.9 %)	3 (50.0 %)	
Yes	8 (38.1 %)	3 (50.0 %)	
Nodes excised ^b			0.567
<10	4 (19.0 %)	0 (0.00 %)	
11–19	9 (42.9 %)	2 (33.3 %)	
≥20	8 (38.1 %)	4 (66.7 %)	
Total nodes excised ^c	16 [12.0; 21.0]	21.5 [18.8; 23.5]	0.209
Previous chemotherapy ^b			0.588
No	17 (81.0 %)	4 (66.7 %)	
Yes	4 (19.0 %)	2 (33.3 %)	
Previous homonotherapy ^b			0.204
No	19 (90.5 %)	4 (66.7 %)	
Yes	2 (9.52 %)	2 (33.3 %)	

^a Mean (standard deviation); ^b n (percent); ^c Median (quartiles)

Entre les pacients amb lesió del nervi toràcic llarg confirmada per EMG, l'escàpula alada persistia en l'exploració física als 12 mesos en 9 pacients, en 15 pacients es va resoldre, i en els 6 casos restants es va perdre el seguiment (Table 4).

Table 4 Patients with abnormal physical examination (winged scapula) and changes in the EMG at 12 months after surgery

	EMG recovery	No recovery in EMG	No EMG follow-up
Persistent winged scapula	5	2	2
No winged scapula	10	4	1
No clinical follow-up	6	0	0
Total	21	6	3

DISCUSSIÓ

A continuació s'exposa les discussions dels articles publicats i fent referència a les taules i figures que apareixen en les publicacions.

7.1 FACTORS PREDICTIUS DEL LIMFEDEMA DESPRÉS DE LA CIRURGIA DE CÀNCER DE MAMA: UNA ANÀLISI DE SUPERVIVÈNCIA

En aquest estudi 124 (33.4%) dones havien desenvolupat limfedema al final del seguiment. Els factors predictors de presentar limfedema relacionats amb el càncer de mama van ser la LA i la radioteràpia. A la majoria de casos (83.4%), el limfedema va aparèixer durant el primer any després de la cirurgia. La majoria de limfedemes diagnosticats (77.4%) van ser clínicament prou rellevants com per requerir tractament.

La freqüència de limfedema registrada en aquest estudi (33.4%) va ser similar a la reportada prèviament. En una revisió sistemàtica feta per Lee (Lee et al. 2008), la freqüència de limfedema oscil.lava del 0 al 34% quan el limfedema es definia com la diferència de dos o més centímetres en qualsevol punt de la circumferència de l'extremitat superior. En un estudi més recent, Norman (Norman et al. 2009) van trobar una incidència acumulada als cinc anys de presentar limfedema del 42%.

Pel que fa al tipus de cirurgia aplicada a l'axil·la, només van haver tres casos de limfedema en el grup de la BSGS (3.95%), i 121 limfedemes en el grup de la LA (41.0%). Aquests resultats són concordants amb els descrits per Wernicke (Wernicke et al. 2011) amb un 4.6% de limfedemes pel grup de la BSGS i 34.8% pel grup de LA; també són similars als resultats reportats per Goldberg (Goldberg et al. 2011) amb un 5% de limfedemes després de la BSGS, tot i que ells van fer un seguiment més llarg. En canvi, Gärtner (Gärtner et al. 2010), van trobar una incidència més elevada als 26 mesos després de la cirurgia (13% van tenir limfedema després de la BSGS i 36% després de la LA).

Entre els estudis revisats, hi havia una tendència a una major incidència de limfedema en els estudis basats en qüestionaris auto aplicats (Gärtner et al. 2010; Norman et al. 2009, Paskett et al. 2007; Petrek et al 2001) en comparació als estudis en que el limfedema es mesurava clínicament. (Clark, Sitzia, and Harlow 2005, Goldberg et al. 2011, Haddad et al. 2010, Hayes et al. 2008, Herd-Smith et al. 2001, Helyer et al. 2010, Kiel and Rademacker 1996, McLaughlin et al. 2008, Wernicke et al. 2011). En el nostre

estudi, tot i estar basat en la mesura dels perímetres, els resultats s'assemblen més als estudis elaborats amb qüestionaris. Aquesta troballa es pot explicar degut a que al criteri diagnòstic que nosaltres vam aplicar incloïa el limfedema de la mà, canell i paret toràcica. El limfedema definit com una diferència igual o major a dos centímetres en almenys un punt dels perímetres mesurats, és una de les definicions més acceptades per la seva fàcil aplicació en la pràctica clínica habitual i la seva fiabilitat. No obstant això, aquesta definició de limfedema infradiagnòstica el limfedema distal que afecta a la mà i al canell, ja que en aquestes regions una diferència menor a dos centímetres podria ser un limfedema clínicament rellevant. D'altra banda, diferències de dos centímetres per sobre del colze no sempre són degudes a limfedema i molt sovint no són clínicament rellevants. Finalment, el limfedema que afecta a la paret toràcica no podria ser mesurat per la comparació de perímetres.

La majoria de limfedemes diagnosticats van ser a l'extremitat superior del costat afectat. En tres casos el limfedema va afectar a la paret toràcica. Un d'ells afectant l'extremitat superior i el tòrax, mentre que els altres dos només afectaven al tòrax. Tots tres casos van ser sotmesos a LA i radioteràpia, a dos se'ls hi va practicar mastectomia, i a un se li va practicar cirurgia conservadora de mama.

Referent a l'excés de volum, cal destacar que un 21.5% dels limfedemes eren moderats o severos en el moment del diagnòstic. La mitjana de l'excés de volum era de 277.78 ml (DE 226.52mL), que significa 13.05% (DE 10.10mL). Pocs autors donen informació sobre el volum del limfedema. Entre ells, Helyer (Helyer et al. 2010) van notificar una mitjana de 286mL als 20 mesos de seguiment, que són resultats similars als del nostre estudi. Herd-Smith (Herd-Smith et al. 2001) van observar una mitjana d'excés de volum del 23.7% en pacients amb limfedema.

Els factors predictius associats amb limfedema en l'anàlisi multivariada van ser la LA i la radioteràpia. En el present estudi es va observar un Hazard-ratio de 13.83 (95% IC 4.30-44.7) de presentar limfedema per a les pacients sotmeses a LA en comparació amb les sotmeses a la tècnica de la BSGS. En una revisió sistemàtica, Lee (Lee et al. 2008) van reportar que la prevalença de limfedema era menor en les pacients tractades amb BSGS que en les tractades amb LA. Els nostres resultats concorden amb aquests, i amb altres estudis recents (Gärtner et al. 2010, Hayes et al. 2008, Norman et al. 2009). No obstant això, altres autors van reportar que no hi havia associació entre limfedema i el tipus de tècnica quirúrgica aplicada a l'axil·la (Haddad et al. 2010, Helyer et al. 2010, Kwan et al. 2010, Paskett et al. 2007).

Per altra banda, en aquest estudi el número de ganglis extrets no va mostrar cap associació significativa amb limfedema. Fins a la data encara hi ha una controvèrsia sobre si el número de ganglis limfàtics és o no un factor independent pel limfedema: mentre que alguns autors han descrit una associació significativa (Ahmed et al. 2008, Hayes et al. 2008, Herd-Smith et al. 2001, Kiel and Rademacker 1996, Kwan et al. 2010, Paskett et al. 2007), altres no han trobat cap efecte (Clark, Sitzia, and Harlow 2005, Goldberg et al. 2011, Helyer et al. 2010). Goldberg (Goldberg et al. 2011) van suggerir que el limfedema pot estar més relacionat amb el dany global provocat als vasos limfàtics, que amb el número de ganglis extirpats.

En aquest estudi, la radioteràpia es va identificar com un factor predictiu de presentar limfedema, però en la literatura la radioteràpia no sempre apareix com factor de risc de limfedema. Mentre alguns autors van trobar un efecte significatiu (Gärtner et al. 2010, Haddad et al. 2010, Herd-Smith et al. 2001, Lee et al. 2008), altres no van trobar cap associació (Ahmed et al. 2008, Clark, Sitzia, and Harlow 2005, Goldberg et al. 2011, Hayes et al. 2010; Helyer et al. 2010; Kwan et al. 2010, Norman et al. 2009, Paskett et al. 2007). A la revisió de Lee (Lee et al. 2008) es van centrar en la influència de la radioteràpia i van informar que els pacients tractats amb radioteràpia van tenir una odds Ratio (índex de probabilitat) de 1.46 (95% IC 1.16-1.84) en relació amb els que no van ser tractats amb radioteràpia. En el nostre estudi, els pacients que van ser sotmesos a radioteràpia presentaven una Hazard-ratio major de tres comparat amb els que no van rebre radioteràpia. Quan es van analitzar les diferent zones irradiades, els resultats van ser molt similars. D'altra banda, no es van apreciar diferències significatives per les dosis d'irradiació.

No vam trobar efecte pronòstic amb la resta de dades analitzades. No podem explicar perquè l'índex de massa corporal no va tenir un resultat significatiu en el present estudi. Es va utilitzar el valor pre-quirúrgic perquè és el punt en què l'índex de massa corporal va ser registrat en el mateix moment a tots dos grups de pacients amb i sense limfedema. Petrek (Petrek et al. 2001) van fer el seguiment d'una cohort de pacients durant 20 anys i van trobar que el pes guanyat des de la cirurgia era un factor predictiu pel limfedema, i que el pes al termini del seguiment estava fortament relacionat amb el pes del moment del diagnòstic del càncer. Ridner (Ridner et al. 2011) van considerar l'índex de massa corporal basal com un factor de risc independent pel limfedema; ells van trobar que els supervivents de càncer de mama amb un índex de massa corporal major o igual a 30 en el moment del tractament de càncer de mama tenien

aproximadament 3.6 més probabilitats de desenvolupar limfedema que aquells amb un índex de massa corporal menor a 30. En el present estudi, es va fer servir una classificació de l'índex de massa corporal equivalent, però cal tenir en compte que les nostres pacients tenien un índex de massa corporal basal inferior a les de l'estudi de Ridner et al. 2011 (27.0 vs 28.8 kg/m²).

Per tal de considerar la severitat del limfedema tenint en compte tant les mesures objectives com la simptomatologia, es va fer una anàlisi estratificant les pacients en dos grups, aquelles que van requerir tractament i aquelles que no. Tot i això, l'anàlisi de supervivència no va diferir substancialment dels resultats obtinguts amb el grup sencer, sense estratificar.

Aquest estudi té limitacions. No va ser possible incloure totes les dones del nostre centre que es van tractar quirúrgicament. Una comparació d'ambdós grups va mostrar que les incloses eren més joves (58.97 vs 62.02 anys, $p=0.001$), presentaven tumors en estadis més avançats, i una proporció major van ser sotmeses a mastectomia, LA, quimioteràpia i radioteràpia (no es mostren les dades). Per tal d'eliminar el biaix de selecció, vam analitzar només els casos que es van sotmetre a LA ja que quasi tots aquests casos havien estat derivats a rehabilitació. La radioteràpia continuava sent el únic factor amb relació significativa.

Que tinguem coneixement, aquest és el primer estudi del nostre entorn que investiga factors associats amb el desenvolupament de limfedema. El limfedema va ser avaluat per especialistes fent servir mètodes de mesura objectius i es va classificar segons la severitat i la necessitat de tractament.

Tant la LA com la radioteràpia augmentaven el risc de limfedema en els pacients amb càncer de mama. Per tant, aquestes pacients haurien de saber que tenen un risc més elevat de presentar limfedema i se'ls hi hauria d'instruir mesures preventives per tal d'evitar-ho. Especialistes qualificats en limfedema haurien de seguir sistemàticament aquestes pacients, almenys durant el primer any, amb l'objectiu de detectar i tractar el limfedema el més aviat possible.

El fet que el limfedema es manifestés durant el primer any en el 83.4% dels casos, i el fet que el 77.4% dels limfedemes van necessitar tractament, emfatitza la importància de monitoritzar sistemàticament aquestes pacients.

7.2 CANVIS EN LA FORÇA MUSCULAR DE L'ESPATLLA UN ANY DESPRÉS DE LA LIMFADENECTOMIA AXIL·LAR O LA BIÒPSIA SELECTIVA DEL GANGLI SENTINELLA

La força dels rotadors interns va disminuir de manera significativa al mes de la LA i els valors prequirúrgics no es van recuperar durant el primer any de seguiment. A més, les pacients tractades amb LA van presentar una pèrdua significativa del balanç articular de l'espatlla al mes de la cirurgia. En canvi, les pacients tractades amb la BSGS no van presentar durant el seguiment pèrdua de força ni del balanç articular de l'espatlla, estadísticament significatives.

Altres autors han reportat una major pèrdua de força de l'espatlla després de la LA que de la BSGS (Schulze et al. 2006, Helms et al. 2009, Rietman et al. 2004). Sembla raonable que diferents procediments quirúrgics es relacionin amb diferents efectes sobre la força muscular. La LA és normalment un procediment més invasiu i té major efecte a l'axil·la que la BSGS. Les diferències en el dany quirúrgic i la cicatrització dels teixits tous podrien tenir un paper en la funció muscular. Són necessaris més estudis per respondre aquestes qüestions. Springer (Springer et al. 2010) van informar que totes les mesures funcionals havien empitjorat de forma significativa al mes de la cirurgia en una mostra de pacients tractades amb LA o BSGS, però la majoria recuperaven els valors basals a l'any de la cirurgia. En l'estudi de Springer (Springer et al. 2010) la força muscular es va analitzar en una variable única que s'obtenia a partir de la suma de 6 proves diferents de força muscular de l'espatlla. Les diferències en les mesures de la força entre els dos estudis impossibilita una comparació més detallada dels resultats.

En el nostre estudi, es va observar pèrdua de força significativa només pels rotadors interns. Kootstra (Kootstra et al. 2010, Koostra et al. 2013), van reportar pèrdua de força pels abductors, però totes les pacients recuperaven els valors previs a la cirurgia als 2 anys de seguiment. Rietman (Rietman et al. 2004) van trobar pèrdua de força pels abductors a l'any de cirurgia tant pel grup de la BSGS com pel grup de la LA. Molts d'aquests estudis van tenir en compte només una funció muscular de l'espatlla (normalment l'abducció) (Schulze et al. 2006, Helms et al. 2009, Rietman et al. 2004), per tant no van tenir la possibilitat d'observar diferències en els rotadors interns. Els estudis en què la força es va analitzar com una variable sumatori de diferents grups musculars presenten el mateix problema (Springer et al. 2010).

El grup de LA va presentar major pèrdua de balanç articular de l'espatlla que el grup de la BSGS, però només va ser significatiu un mes després de la cirurgia (Fig 1- pàg 60-61). Aquesta troballa és concordant amb altres autors que van informar d'una major pèrdua de balanç articular de l'espatlla després de la cirurgia al grup de la LA (Purushotham et al. 2005, Kootstra et al. 2010). Tot i que en el nostre estudi la pèrdua de força muscular només va ser significativa 1 mes després de la cirurgia, aquesta pèrdua pot ser considerada clínicament com a lleu. Similar a nosaltres, Springer (Springer et al. 2010) van fer servir una variable resum (definida com la suma de la flexió, abducció, rotació interna i externa) per mesurar el balanç articular previ i després de la cirurgia de càncer de mama. Aquests autors van reportar que totes les mesures de funció van disminuir significativament al mes de la cirurgia i que la majoria de pacients van recuperar els valors basals a l'any de la cirurgia.

Els factors associats amb major pèrdua de força de l'espatlla a l'anàlisi bivariada van ser l'afectació del costat dominant, la cirurgia de ganglis, la mida del tumor, la mastectomia, i haver rebut teràpia física o teràpia ocupacional. Coincidint amb les nostres troballes, Hayes (Hayes et al. 2010) també van trobar major possibilitat de pèrdua de força a les dones afectades de càncer de mama al costat dominant, i Kootstra (Kootstra et al. 2010) van reportar que la quimioteràpia no presentava cap efecte significatiu a la força de l'espatlla. L'associació amb la radioteràpia ha estat descrita prèviament (Hidding et al. 2014). A la nostra mostra, la majoria de pacients havien rebut radioteràpia (BSGS: 89.0% i LA: 91.3%), donat el baix número de pacients no irradiades, es va excloure aquesta variable de l'anàlisi. El balanç articular de l'espatlla no va estar relacionat amb la pèrdua de força, el que es pot explicar per la baixa magnitud de la pèrdua que va haver a la nostra mostra.

En el model d'equacions d'estimació generalitzades (GEE), les pacients tractades amb BSGS sense teràpia física o teràpia ocupacional no van tenir pèrdua de força (excepte pel serrat anterior als 12 mesos de la cirurgia), mentre que les pacients tractades amb LA van presentar pèrdua de força al mes per tots els grups musculars i als 12 mesos de la cirurgia pels rotadors externs i interns. Una revisió sistemàtica va trobar un nivell 1 d'evidència per la LA i nivell 2 d'evidència per la BSGS com a factor de risc de pèrdua de força muscular (Hidding et al. 2014).

Les pacients que van rebre teràpia física o teràpia ocupacional pel limfedema van tenir una pèrdua de força addicional pels rotadors interns 1 mes i 6 mesos després de la cirurgia, però les diferències no van ser significatives als 12 mesos. De totes maneres,

aquelles pacients que havien rebut teràpia física o teràpia ocupacional per problemes de l'espatlla van tenir una pèrdua de força significativa als 12 mesos pels rotadors interns, rotadors externs i pels abductors. Aquesta troballa indica que les pacients que requereixen tractament rehabilitador per problemes d'espatlla podrien tenir un pèrdua clínicament rellevant de la força als 12 mesos de la cirurgia. Per tant, s'ha d'intentar millorar la força de l'espatlla en aquelles pacients que requereixen teràpia física o teràpia ocupacional per problemes d'espatlla durant aquest període.

Pel que fa a la rellevància de la pèrdua de força observada, Kootstra (Kootstra et al. 2013) va tractar aquest aspecte considerant que és clínicament important quan la diferència entre el valor previ a la cirurgia i després de la cirurgia era $>20\%$, calculant la variable a partir de la diferència de força entre el costat afectat i el costat no afectat. Tenint en compte aquest criteri nosaltres no vam trobar diferències significatives entre els grups de la LA i de la BSGS en el percentatge de dones amb problemes clínicament rellevants. Aquesta troballa és concordant amb els resultat de Kootstra (Kootstra et al. 2010) que no van trobar diferències estadísticament significatives a la força dels abductors de l'espatlla, flexors del colze, urpa de la mà i pel balanç articular de l'espatlla.

Limitacions de l'estudi

En aquest estudi cal tenir en consideració algunes limitacions. Referent a la validesa interna, en primer lloc, aquest és un estudi observacional i les pacients no es van assignar aleatòriament als grups de tractament. En segon lloc, l'avaluació de la principal mesura de resultat, la força a cada grup muscular, sempre va associada a un error. De totes maneres, aquest error es va minimitzar fent servir un dinamòmetre manual validat, aplicant el protocol descrit prèviament per obtenir una bona fiabilitat test-retest, avaluant cada grup muscular tres vegades i calculant la mitjana. Pel que fa a la validesa externa, els resultats no són generalitzables a les pacient que no compleixen els criteris d'inclusió i exclusió aplicats en aquest estudi.

Referent a les fortalezes d'aquest estudi, cal destacar el disseny prospectiu, les avaluacions prèvies a la cirurgia i el seguiment fins a 1 anys després. La comparació entre l'espatlla afectada i l'espatlla no afectada per a les variables principals (força i balanç articular) permet neutralitzar altres factors que podrien causar debilitat generalitzada en pacients amb càncer de mama (per exemple quimioteràpia, hormonoteràpia, la pròpia malaltia). Per tant, les diferències entre els dos costats podria estar relacionada amb factors que actuen a nivell local (com la cirurgia o la radioteràpia).

Aquest estudi, proporciona informació de com disminueix la força de l'espatlla després de la LA. Si aquests troballes són confirmades, el programes d'exercicis per pacients sotmeses a LA haurien d'emfatitzar la potenciació dels rotadors interns de l'espatlla. De la mateixa manera caldria fer especial èmfasi en aquest aspecte per a les pacients amb càncer de mama que reben tractament rehabilitador per problemes d'espatlla.

7.3 LESIÓ DEL NERVI TORÀCIC LLARG EN PACIENTS AMB CÀNCER DE MAMA TRACTADES AMB LIMFADENECTOMIA AXIL-LAR.

Entre les 264 pacients amb càncer de mama tractades amb LA, es van detectar 11.6% de lesions del nervi toràcic llarg. L'únic factor de risc que es va identificar va ser tenir un índex de massa corporal més baix. En el 90.0% dels casos, la lesió va ser una axonotmesis parcial, i en el 70.0% dels casos, l'EMG es va normalitzar en el primer any després de la cirurgia.

La incidència d'escàpula alada després de la LA en pacients amb càncer de mama ha estat descrita amb un rang de variabilitat molt ample, però hi ha pocs estudis recents sobre el tema i la majoria dels estudis han estat fets amb una mostra relativament petita de pacients. Pereira (Pereira et al. 2009) van trobar una incidència de 64.9% d'escàpula alada als tres mesos en una mostra de 74 pacients. La incidència de l'escàpula alada descrita per Oliveira (Oliveira et al. 2009) en una mostra de 90 pacients va ser de 73.3% el primer dia després de la cirurgia, 65.6% als 90 dies i 27.7% al final del seguiment (416 dies). Nevola Teixeira (Nevola Teixeira et al. 2014) van reportar una incidència de 27.2% d'escàpula alada en una mostra de 187 pacients a les 24 hores de la LA. Adriaenssens (Adriaenssens et al. 2012) van informar d'una prevalença de 21.3% d'escàpula alada en una mostra de 47 pacients després d'una mitjana de 50.5 dies després de la LA. Paci (Paci et al. 1996) van trobar una incidència de 12.4% de lesions del nervi toràcic llarg en una mostra de 476 pacients, que és similar a la incidència d'escàpula alada del nostre estudi. Tot i que en aquests estudis hi ha diferències en el temps de seguiment i els mètodes diagnòstics que dificulta comparar-los, probablement hi ha alguna causa més que expliqui un rang tan ampli en la incidència de l'escàpula alada, i que hauria de ser investigada.

L'índex de massa corporal és un factor de risc que està sota discussió per l'escàpula alada després de la LA. Nevola Teixeira (Nevola Teixeira et al. 2014) van agrupar l'índex de massa corporal en tres categories (<18.5 , $18.5-24.9$ i ≥ 25.0 kg/m²) i no van identificar

l'índex de massa corporal com a factor de risc per presentar escàpula alada. Adriaenssens (Adriaenssens et al. 2012) van informar que els pacients amb un índex de massa corporal inferior a 25kg/m² tenien més probabilitat de presentar escàpula alada amb una odds ratio (índex de probabilitat) de 6.1. Els resultats del nostre estudi van ser similars als d'Adriaenssens (Adriaenssens et al. 2012): el grup amb lesió del nervi toràcic llarg tenia un índex de massa corporal significativament menor que el grup que no tenia lesió (26.2 vs 28.2 kg/m² p 0=0.045). De totes maneres, en el present estudi, l'índex de massa corporal es va analitzar com una variable continua, que aporta una millor precisió en el punt de tall. Estem d'acord amb Adriaenssens (Adriaenssens et al. 2012) quan suggereixen dues possibles explicacions per aquestes troballes. En primer lloc, el pacients que tenen menys greix i teixit muscular tenen un nervi toràcic més exposat i menys protegit de les possibles lesions quirúrgiques. En segon lloc, l'escàpula alada diagnosticada clínicament pot ser menys evident en pacients obesos, essent infradiagnosticada. A la nostra sèrie, hi havia sis casos amb un índex de massa corporal superior a 30, i cap cas amb un índex de massa corporal superior a 40.

La LA és un factor de risc acceptat per l'escàpula alada si el comparem amb la BSGS. Adriaenssens (Adriaenssens et al. 2012) van obtenir una odds ratio (índex de probabilitat) de 6.1 per l'escàpula alada amb la LA versus BSGC (21.3 vs 4.3% casos). En canvi, a l'estudi transversal de Paim (Paim et al. 2008) només van presentar escàpula alada els casos de LA. El nostre estudi només inclou pacients tractades amb LA, per això no és possible fer una comparació amb la BSGS. En qualsevol cas, durant l'any 2008 i 2009, totes les pacients tractades amb la BSGS van ser seguides pel mateix equip de recerca i no es va detectar cap cas d'escàpula alada.

Adriaenssens (Adriaenssens et al. 2012) en relacionar l'edat amb l'escàpula alada, varen trobar que a edats més joves augmentava el risc de presentar escàpula alada (risc relatiu de 0.53). Com nosaltres, Oliveira (Oliveira et al. 2009) no van relacionar l'edat amb l'escàpula alada.

Hi ha pocs estudis sobre els canvis en l'EMG en pacients amb càncer de mama i escàpula alada després de la LA. A més, aquests estudis estan fets amb electrodes de superfície (Pereira et al. 2009) que no són capaços de registrar l'activitat aguda espontània del múscul denervat. En canvi, en el present estudi, es van fer servir elèctrodes d'agulla que proporcionen una millor informació sobre el procés fisiopatològic del múscul, ja que són capaços de transmetre les senyals de denervació aguda. La lesió que es va detectar amb l'EMG va ser una axonotmesis parcial del nervi toràcic llarg en

el 90% de les pacients, i una axonotmesi severa en un 10% dels casos. L'axonotmesis és més probablement deguda a un mecanisme de compressió que no pas a un mecanisme de tracció (Campbell 2008, Navarro 2009).

Tot i que la majoria de pacients es van recuperar, en un 20% persistien les lesions als dotze mesos, resultats similars als de pacients no recuperats de Pereira i Oliveira (27.0 i 27.7% respectivament). (Oliveira et al. 2009, Pereira et al. 2009). En el nostre estudi, l'edat de les pacients va estar relacionada amb el pronòstic de la lesió del nervi. Les pacients a les que el nervi va trigar més de 12 mesos a normalitzar-se eren de major edat que aquelles que es van recuperar als 12 mesos d'una manera marginalment significativa (mitjana de 67.67 vs 56.19 anys $p= 0.053$). Aquesta troballa és consistent la disminució fisiològica dels patrons de reinnervació en pacients de major edat (Kawabuchi, Tan, and Wang 2011, Navarro 2009, Verdú et al. 2000).

En aquest estudi van haver algunes incongruències entre l'escàpula alada diagnosticada clínicament i les troballes de l'EMG. Tres pacients van ser diagnosticades clínicament d'escàpula alada, però l'EMG no va confirmar la lesió del nervi. Aquesta dissociació entre la clínica i l'EMG pot ser explicada per diferents motius. En primer lloc, pot ser deguda a un error clínic al avaluar visualment les asimetries, com per exemple en les pacients amb escoliosis, o degut a una dificultat per identificar una escàpula alada en una pacient obesa. En segon lloc, l'escàpula alada pot ser deguda a altres causes diferents de la lesió del nervi toràcic llarg. En tercer lloc, un bloqueig en la conducció de l'impuls nerviós (neuropràxia) del nervi toràcic llarg sense dany axonal pot no detectar-se amb l'agulla de l'EMG. Finalment també podria ser deguda a la inserció incorrecta de l'agulla de l'EMG al múscul serrat anterior, ja que és un múscul profund i cal evitar el risc de penetrar a la cavitat toràcica.

A més, la persistència de l'escàpula alada als dotze mesos amb recuperació de l'EMG pot estar relacionada amb el retràs en la recuperació de la força muscular (Table 4-pàg 73). Contràriament, als dotze mesos, van haver quatre pacients recuperades de l'escàpula alada sense recuperació a l'EMG. Això podria ser degut a la capacitat de compensació clínica d'altres estructures no afectades. En qualsevol cas, són necessaris més estudis de l'escàpula alada que incloguin el diagnòstic clínic i electromiogràfic per poder respondre aquesta pregunta.

En una publicació recent amb 186 pacients (Nevola Teixeira et al. 2014), es va identificar que la teràpia física estava relacionada amb la recuperació total de l'escàpula alada. Les

nostres dades no són comparables amb aquest estudi perquè tots els pacients van ser entrenats en fer exercicis per mantenir i/o millorar la mobilitat de l'articulació i la força muscular. Les pacients eren derivades a tractament amb teràpia física només en el cas de disminució del balanç articular de l'espatlla, dolor o alguna altra causa específica. En tot cas, en el present estudi es van comparar el grup recuperat i el grup no recuperat als dotze mesos en relació a la teràpia física i no es van detectar diferències significatives (no es mostren les dades).

Cal mencionar algunes limitacions d'aquest estudi. No es va fer l'EMG en tres casos d'escàpula alada, i en altres tres casos, el primer EMG no va demostrar lesió del nervi. Aquesta limitació va ser parcialment compensada realitzant una segona anàlisi que incloïa aquests casos, però els resultats no van canviar. Una altra limitació, és que només es van incloure pacients amb LA; per això, aquests resultats no podrien ser generalitzats a pacients amb BSGS.

La incidència de lesió del nervi toràcic llarg observada en aquest estudis i el fet de que una cinquena part de les lesions no s'havien resolt un any més tard, posa en relleu la necessitat de controlar sistemàticament l'escàpula alada en pacients amb càncer de mama després de la dissecció dels ganglis limfàtics axil·lars.

CONCLUSIONS

- La incidència de limfedema va ser del 33.4% en un mostra de 371 dones tractades quirúrgicament per càncer de mama.
- La majoria de limfedemes es presenten durant el primer any després de la cirurgia de càncer mama.
- La limfadenectomia axil·lar i la radioteràpia van estar relacionats amb l'aparició del limfedema.
- A l'any de la cirurgia, en les pacients sotmeses a limfadenectomia axil·lar persisteix una pèrdua de força dels rotadors interns de l'espatlla, mentre que les pacients sotmeses a biòpsia selectiva del gangli sentinella no presenten pèrdua de força.
- Les pacients que varen rebre teràpia ocupacional o teràpia física per problemes específics de l'espatlla, presentaven una disminució addicional de força de 1-2 Kg als rotadors interns, rotadors externs i abductors, a l'any de la cirurgia.
- La incidència d'escàpula alada va ser del 13.6% en una mostra de 264 pacients tractades quirúrgicament amb limfadenectomia axil·lar per càncer de mama.
- En les lesions del nervi toràcic llarg confirmades per electromiograma la majoria van ser axonotmesis parcials.
- L'únic factor de risc que es va identificar per la lesió del nervi toràcic llarg va ser l'índex de massa corporal, que era més baix en les pacients que presentaven escàpula alada.

BIBLIOGRAFIA

- Adriaenssens, Nele, Mark De Ridder, Pierre Lievens, et al. 2012 Scapula Alata in Early Breast Cancer Patients Enrolled in a Randomized Clinical Trial of Post-Surgery Short-Course Image-Guided Radiotherapy. *World Journal of Surgical Oncology* 10: 86.
- Agre, J. C., J. L. Magness, S. Z. Hull, et al. 1987 Strength Testing with a Portable Dynamometer: Reliability for Upper and Lower Extremities. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 68(7): 454–458.
- Ahmed, Rehana L, Anna Prizment, DeAnn Lazovich, Kathryn H Schmitz, and Aaron R Folsom 2008 Lymphedema and Quality of Life in Breast Cancer Survivors: The Iowa Women's Health Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(35): 5689–5696.
- Ahmed, Rehana L., Kathryn H. Schmitz, Anna E. Prizment, and Aaron R. Folsom 2011 Risk Factors for Lymphedema in Breast Cancer Survivors, the Iowa Women's Health Study. *Breast Cancer Research and Treatment* 130(3): 981–991.
- Ameri, Ebrahim, Hamid Behtash, and Farzad Omid-Kashani 2009 Isolated Long Thoracic Nerve Paralysis - a Rare Complication of Anterior Spinal Surgery: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports* 3: 7366.
- Antonio García López 2015 Plexo Braquial. Lesiones en el adulto y obstétricas. Disponible a <http://www.plexobraquial.es/plexo-braquial-anatomia/> Últim accés: 30.12.2015.
- Asociación Española Contra el Cáncer 2014. Disponible a <https://www.aecc.es/sobreelcancer/cancerporlocalizacion/cancermama/paginas/incidencia.aspx>. Últim accés 16.01.2016.
- Asociación Española de Cirujanos. Sección Patología de Mama. Consenso de Salamanca. Disponible: <http://www.patologia.es/volumen40/vol40-num2/40-2n04.htm>. Últim accés 31.01.2016.
- Banqué Navarro, Marta, Francesc Macià Guilà. 2015. Informe 2015 del Registre de Tumors. Hospital del Mar Barcelona. Servei d'Epidemiologia i Avaluació

- Belmonte Martínez, Roser, Olatz Garin, Marcel Segura, et al 2012 Quality-of-Life Impact of Sentinel Lymph Node Biopsy versus Axillary Lymph Node Dissection in Breast Cancer Patients. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 15(6): 907–915.
- Bernet L, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol.* 2014. Disponible a <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2013.11.001>. Últim accés 22.12.2015.
- Bertelli, Jayme Augusto, and Marcos Flávio Ghizoni 2005 Long Thoracic Nerve: Anatomy and Functional Assessment. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 87(5): 993–998
- Bizzarri, F, G Davoli, D Bouklas, et al. 2001 Iatrogenic Injury to the Longthoracic Nerve: An Underestimated Cause of Morbidity after Cardiac Surgery. *Texas Heart Institute Journal / from the Texas Heart Institute of St. Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital* 28(4): 315–317.
- Cabanes, Anna, Enrique Vidal, Beatriz Pérez-Gómez, et al. 2009 Age-Specific Breast, Uterine and Ovarian Cancer Mortality Trends in Spain: Changes from 1980 to 2006. *Cancer Epidemiology* 33(3-4): 169–175.
- Campbell, William W 2008 Evaluation and Management of Peripheral Nerve Injury. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 119(9): 1951–1965.
- Canal Salut. Càncer. Generalitat de Catalunya 2010. Disponible a http://cancer.gencat.cat/ca/professionals/deteccio_precoc/cancer_de_mama/que_es_la_deteccio_precoc_de_cancer_de_mama/. Últim accés 16.01.2016.

- Clark, B, J Sitzia, and W Harlow 2005 Incidence and Risk of Arm Oedema Following Treatment for Breast Cancer: A Three-Year Follow-up Study. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 98(5): 343–348.
- Clodius, L., L. Deak, and N. B. Piller 1976 A New Instrument for the Evaluation Fo Tissue Tonicity in Lymphoedema. *Lymphology* 9(1): 1–5.
- Constant, C. R., and A. H. Murley 1987 A Clinical Method of Functional Assessment of the Shoulder. *Clinical Orthopaedics and Related Research*(214): 160–164.
- Czerniec, S. A., L. C. Ward, K. M. Refshauge, et al. 2010 Assessment of Breast Cancer-Related Arm Lymphedema--Comparison of Physical Measurement Methods and Self-Report. *Cancer Investigation* 28(1): 54–62.
- Daniels and Worthingham's 2007 *Muscle Testing. Techinques of Manual Examination* 8th Edition. Chapter 4: Testing the muscles of upper extremity.64-117. ISBN-13: 9 7 8 - 1 - 4 1 6 0 - 2 3 5 0 - 0 ISBN-10: 1 - 4 1 6 0 - 2 3 5 0 -X
- Das, Nandita, Richard N. Baumgartner, Elizabeth C. Riley, et al. 2015 Treatment-Related Risk Factors for Arm Lymphedema among Long-Term Breast Cancer Survivors. *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice*.
- Devoogdt, Nele, Marijke Van Kampen, Inge Geraerts, Tina Coremans, and Marie-Rose Christiaens 2010 Different Physical Treatment Modalities for Lymphoedema Developing after Axillary Lymph Node Dissection for Breast Cancer: A Review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 149(1): 3–9.
- Domingo, Laia, Maria Sala, Sònia Servitja, et al. 2010 Phenotypic Characterization and Risk Factors for Interval Breast Cancers in a Population-Based Breast Cancer Screening Program in Barcelona, Spain. *Cancer Causes & Control: CCC* 21(8): 1155–1164.
- Donatelli, R., T. S. Ellenbecker, S. R. Ekedahl, et al. 2000 Assessment of Shoulder Strength in Professional Baseball Pitchers. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* 30(9): 544–551.

- Duncan, M A, M T Lotze, L H Gerber, and S A Rosenberg 1983 Incidence, Recovery, and Management of Serratus Anterior Muscle Palsy after Axillary Node Dissection. *Physical Therapy* 63(8): 1243–1247.
- Escamilla, Rafael F., Kyle Yamashiro, Russell Dunning, et al. 2016 An electromyographic analysis of the shoulder complex musculature while performing exercises using the Bodyblade® classic and Bodyblade® pro. *International Journal of Sports Physical Therapy* 11(2): 175–189.
- Ferlay, Jacques, Hai-Rim Shin, Freddie Bray, et al. 2010 Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 127(12): 2893–2917.
- Ferlay, Jacques, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, et al. 2015 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 136(5): E359–386.
- Ferlay, J., E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, et al. 2013 Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries in 2012. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 49(6): 1374–1403. 2015 Reprint of: Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries in 2012. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 51(9): 1201–1202.
- Freitas-Júnior, Ruffo, Evelling Lorena Cerqueira Oliveira, Rubens José Pereira, et al. 2006 Modified Radical Mastectomy Sparing One or Both Pectoral Muscles in the Treatment of Breast Cancer: Intra and Postoperative Complications. *São Paulo Medical Journal = Revista Paulista de Medicina* 124(3): 130–134.
- Fu, M R, A A Guth, C M Cleland, et al. 2011 The Effects of Symptomatic Seroma on Lymphedema Symptoms Following Breast Cancer Treatment. *Lymphology* 44(3): 134–143.
- Gärtner, Rune, Maj-Britt Jensen, Lise Kronborg, et al. 2010 Self-Reported Arm-Lymphedema and Functional Impairment after Breast Cancer Treatment--a Nationwide Study of Prevalence and Associated Factors. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 19(6): 506–515.

- Giuliano, A. E., P. S. Dale, R. R. Turner, et al. 1995 Improved Axillary Staging of Breast Cancer with Sentinel Lymphadenectomy. *Annals of Surgery* 222(3): 394–399; discussion 399–401.
- Goldberg, Jessica I, Elyn R Riedel, Monica Morrow, and Kimberly J Van Zee 2011 Morbidity of Sentinel Node Biopsy: Relationship between Number of Excised Lymph Nodes and Patient Perceptions of Lymphedema. *Annals of Surgical Oncology* 18(10): 2866–2872.
- Golshan, Mehra, and Barbara Smith 2006 Prevention and Management of Arm Lymphedema in the Patient with Breast Cancer. *The Journal of Supportive Oncology* 4(8): 381–386.
- Haddad, Peiman, Mostafa Farzin, Farnaz Amouzegar-Hashemi, et al. 2010 A Multicentre Cross-Sectional Study of Arm Lymphedema Four or More Years after Breast Cancer Treatment in Iranian Patients. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)* 17(4): 281–285.
- Hayes, Sandra C., Monika Janda, Bruce Cornish, Diana Battistutta, and Beth Newman 2008 Lymphedema after Breast Cancer: Incidence, Risk Factors, and Effect on Upper Body Function. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(21): 3536–3542.
- Hayes, Sandra C, Sheree Rye, Diana Battistutta, Tracey DiSipio, and Beth Newman 2010 Upper-Body Morbidity Following Breast Cancer Treatment Is Common, May Persist Longer-Term and Adversely Influences Quality of Life. *Health and Quality of Life Outcomes* 8: 92.
- Helms, G., T. Kühn, L. Moser, E. Remmel, and R. Kreienberg 2009 Shoulder-Arm Morbidity in Patients with Sentinel Node Biopsy and Complete Axillary Dissection--Data from a Prospective Randomised Trial. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 35(7): 696–701.

- Helyer, Lucy K, Marie Varnic, Lisa W Le, Wey Leong, and David McCready 2010 Obesity Is a Risk Factor for Developing Postoperative Lymphedema in Breast Cancer Patients. *The Breast Journal* 16(1): 48–54.
- Herd-Smith, A., A. Russo, M. G. Muraca, M. R. Del Turco, and G. Cardona 2001 Prognostic Factors for Lymphedema after Primary Treatment of Breast Carcinoma. *Cancer* 92(7): 1783–1787.
- Hess, S. A. 2000 Functional Stability of the Glenohumeral Joint. *Manual Therapy* 5(2): 63–71.
- Hidding, Janine T., Carien H. G. Beurskens, Philip J. van der Wees, Hanneke W. M. van Laarhoven, and Maria W. G. Nijhuis-van der Sanden 2014 Treatment Related Impairments in Arm and Shoulder in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review. *PloS One* 9(5): e96748.
- Holmes, Michelle D., Wendy Y. Chen, Susan E. Hankinson, and Walter C. Willett 2009 Physical Activity's Impact on the Association of Fat and Fiber Intake with Survival after Breast Cancer. *American Journal of Epidemiology* 170(10): 1250–1256.
- Holmgren, Theresa, Birgitta Oberg, Lars Adolfsson, Hanna Björnsson Hallgren, and Kajsa Johansson 2014 Minimal Important Changes in the Constant-Murley Score in Patients with Subacromial Pain. *J. Shoulder Elb. Surg. Am. Shoulder Elb. Surg* 23(8): 1083–1090.
- Hoppenfeld Exploracion Fisica 04:58:51 UTC. Disponible a <http://es.slideshare.net/hectorparada2/hoppenfeld-exploracion-fisica>. Últim accés 24.12.2015.
- Horwitz MT, Tocantins LM. 1938 An anatomical study of the role of the long thoracic nerve and the related scapular bursae in the pathogenesis of local paralysis of the serratus anterior muscle. *71*:375-85.
- International Society of Lymphology 2013. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 46(1): 1-11.

- Irwin, Melinda L., Ashley Wilder Smith, Anne McTiernan, et al. 2008 Influence of Pre- and Postdiagnosis Physical Activity on Mortality in Breast Cancer Survivors: The Health, Eating, Activity, and Lifestyle Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(24): 3958–3964.
- Islam, Tania, Maznah Dahlui, Hazreen Abd Majid, et al 2014 Factors Associated with Return to Work of Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *BMC Public Health* 14(Suppl 3): S8. Disponible a <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4251139/> Últim accés 30.12.2015.
- Jaeschke, R., J. Singer, and G. H. Guyatt 1989 Measurement of Health Status. Ascertaining the Minimal Clinically Important Difference. *Controlled Clinical Trials* 10(4): 407–415.
- Johansson, K., K. Ohlsson, C. Ingvar, M. Albertsson, and C. Ekdahl 2002 Factors Associated with the Development of Arm Lymphedema Following Breast Cancer Treatment: A Match Pair Case-Control Study. *Lymphology* 35(2): 59–71.
- Kärki, Anne, Heidi Anttila, Tiina Tasmuth, and Ulla-Maija Rautakorpi 2009 Lymphoedema Therapy in Breast Cancer Patients: A Systematic Review on Effectiveness and a Survey of Current Practices and Costs in Finland. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)* 48(6): 850–859.
- Kaufmann, Manfred, Monica Morrow, Gunter von Minckwitz, Jay R. Harris, and Biedenkopf Expert Panel Members 2010 Locoregional Treatment of Primary Breast Cancer: Consensus Recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 116(5): 1184–1191.
- Kaufmann, Manfred, Lajos Pusztai, and Biedenkopf Expert Panel Members 2011 Use of Standard Markers and Incorporation of Molecular Markers into Breast Cancer Therapy: Consensus Recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 117(8): 1575–1582.
- Kaulesar Sukul, D. M., P. T. den Hoed, E. J. Johannes, R. van Dolder, and E. Benda 1993 Direct and Indirect Methods for the Quantification of Leg Volume: Comparison between Water Displacement Volumetry, the Disk Model Method

and the Frustum Sign Model Method, Using the Correlation Coefficient and the Limits of Agreement. *Journal of Biomedical Engineering* 15(6): 477–480.

Kawabuchi, Masaru, Huibing Tan, and Songyan Wang 2011 Age Affects Reciprocal Cellular Interactions in Neuromuscular Synapses Following Peripheral Nerve Injury. *Ageing Research Reviews* 10(1): 43–53.

Kiel, K D, and A W Rademacker 1996 Early-Stage Breast Cancer: Arm Edema after Wide Excision and Breast Irradiation. *Radiology* 198(1): 279–283.

Kim, KyeongMi 2015 Action Observation for Upper Limb Function after Stroke: Evidence-Based Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of Physical Therapy Science* 27(10): 3315–3317.

Kootstra, Jan J., Pieter U. Dijkstra, Hans Rietman, et al. 2013 A Longitudinal Study of Shoulder and Arm Morbidity in Breast Cancer Survivors 7 Years after Sentinel Lymph Node Biopsy or Axillary Lymph Node Dissection. *Breast Cancer Research and Treatment* 139(1): 125–134.

Kootstra, Jan J., Josette E. H. M. Hoekstra-Weebers, Johan S. Rietman, et al. 2010 A Longitudinal Comparison of Arm Morbidity in Stage I-II Breast Cancer Patients Treated with Sentinel Lymph Node Biopsy, Sentinel Lymph Node Biopsy Followed by Completion Lymph Node Dissection, or Axillary Lymph Node Dissection. *Annals of Surgical Oncology* 17(9): 2384–2394.

Kukkonen, Juha, Tommi Kauko, Tero Vahlberg, Antti Joukainen, and Ville Aärilä 2013 Investigating Minimal Clinically Important Difference for Constant Score in Patients Undergoing Rotator Cuff Surgery. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery / American Shoulder and Elbow Surgeons ... [et Al.]* 22(12): 1650–1655.

Kwan, Marilyn L, Jeanne Darbinian, Kathryn H Schmitz, et al. 2010 Risk Factors for Lymphedema in a Prospective Breast Cancer Survivorship Study: The Pathways Study. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 145(11): 1055–1063.

Kwan, Winkle, Jeremy Jackson, Lorna M. Weir, et al. 2002 Chronic Arm Morbidity after Curative Breast Cancer Treatment: Prevalence and Impact on Quality of Life. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 20(20): 4242–4248.

- Lang, Catherine E., Marghuretta D. Bland, Ryan R. Bailey, Sydney Y. Schaefer, and Rebecca L. Birkenmeier 2013 Assessment of Upper Extremity Impairment, Function, and Activity after Stroke: Foundations for Clinical Decision Making. *Journal of Hand Therapy: Official Journal of the American Society of Hand Therapists* 26(2): 104–114;quiz 115.
- Lasinski, Bonnie B. 2013 Complete Decongestive Therapy for Treatment of Lymphedema. *Seminars in Oncology Nursing* 29(1): 20–27.
- Lee, Teresa S, Sharon L Kilbreath, Kathryn M Refshauge, Robert D Herbert, and Jane M Beith 2008 Prognosis of the Upper Limb Following Surgery and Radiation for Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 110(1): 19–37.
- Levangie, Pamela K., and Jacqueline Drouin 2009 Magnitude of Late Effects of Breast Cancer Treatments on Shoulder Function: A Systematic Review. *Breast Cancer Research and Treatment* 116(1): 1–15.
- Levangie, Pamela K., and Cynthia C. Norkin 2011 Joint Structure and Function: A Comprehensive Analysis. F.A. Davis.
- Liu, NingFei, and Yixin Zhang 2014 Magnetic Resonance Lymphangiography for the Study of Lymphatic System in Lymphedema. *Journal of Reconstructive Microsurgery*.
- Lyman, Gary H., Armando E. Giuliano, Mark R. Somerfield, et al. 2005 American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23(30): 7703–7720.
- Maldonado-Fernández N, López-Espada C., Sánchez-Rodríguez J.M., Rodríguez-Morata A, et al. 2002 Síndrome de Stewart-Treves: linfangiosarcoma en linfedema crónico posmastectomía. *Angiología* 54(6):467-471. Disponible a <http://www.ugr.es/~cts521/documentos/bh060467.pdf>. Últim accès 22.12.2015.

- Martín, Marta López, Miguel A. Hernández, Cristina Avendaño, Francisco Rodríguez, and Helena Martínez 2011 Manual Lymphatic Drainage Therapy in Patients with Breast Cancer Related Lymphoedema. *BMC Cancer* 11: 94.
- Martin, Ryan M., and David E. Fish 2008 Scapular Winging: Anatomical Review, Diagnosis, and Treatments. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine* 1(1): 1–11.
- Mastrella, Adriana, Ruffo Freitas-Junior, Régis Resende Paulinelli, and Leonardo Ribeiro Soares 2009 Escápula Alada Pós-Linfadenectomia No Tratamento Do Câncer de Mama. *Rev Bras Cancerologia* 55: 397–404. Disponible a http://www1.inca.gov.br/rbc/n_55/v04/pdf/397_revisao_literatura3.pdf Últim accés 30.12.2015.
- McLaine, Sally J., Karen A. Ginn, Cecilia M. Kitic, James W. Fell, and Marie-Louise Bird 2011 The Reliability of Strength Tests Performed In Elevated Shoulder Positions Using a Hand-Held Dynamometer. *Journal of Sport Rehabilitation*.
- McLaughlin, Sarah A., Mary J. Wright, Katherine T. Morris, et al. 2008 Prevalence of Lymphedema in Women with Breast Cancer 5 Years after Sentinel Lymph Node Biopsy or Axillary Dissection: Objective Measurements. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(32): 5213–5219.
- Mc Lean, Leonardo H., Héctor D. Vuoto, Juan L. Uriburu, et al. 1998 Linfadenectomía axilar en cáncer de mama: técnica y resultados. *Rev. argent. cir* 75(5): 186–91. <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=230984&indexSearch=ID>. Últim accés 03.01.2016.
- Megens, A. M., S. R. Harris, C. Kim-Sing, and D. C. McKenzie 2001 Measurement of Upper Extremity Volume in Women after Axillary Dissection for Breast Cancer. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 82(12): 1639–1644.

- Meininger, Alexander K, Benedict F Figuerres, and Benjamin A Goldberg 2011 Scapular Winging: An Update. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 19(8): 453–462.
- Merchant, C. R., T. Chapman, S. L. Kilbreath, K. M. Refshauge, and K. Krupa 2008 Decreased Muscle Strength Following Management of Breast Cancer. *Disability and Rehabilitation* 30(15): 1098–1105.
- Meyerhardt, Jeffrey A., Edward L. Giovannucci, Michelle D. Holmes, et al. 2006 Physical Activity and Survival after Colorectal Cancer Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24(22): 3527–3534.
- Meyerhardt, Jeffrey A., Denise Heseltine, Donna Niedzwiecki, et al. 2006 Impact of Physical Activity on Cancer Recurrence and Survival in Patients with Stage III Colon Cancer: Findings from CALGB 89803. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24(22): 3535–3541.
- Monleon, Sandra, Cristiane Murta-Nascimento, Iria Bascuas, et al. 2014 Lymphedema Predictor Factors after Breast Cancer Surgery: A Survival Analysis. *Lymphatic Research and Biology*.
- Morton, D. L., D. R. Wen, J. H. Wong, et al. 1992 Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 127(4): 392–399.
- National Lymphedema Network. Disponible a <http://www.lymphnet.org/le-faqs/what-is-lymphedema>. Últim accés 11.07.15.
- Navarro, Xavier 2009 Chapter 27: Neural Plasticity after Nerve Injury and Regeneration. *International Review of Neurobiology* 87: 483–505.
- Nesvold, Inger-Lise, Kristin Valborg Reinertsen, Sophie D Fosså, and Alv A Dahl 2011 The Relation between Arm/shoulder Problems and Quality of Life in Breast Cancer Survivors: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice* 5(1): 62–72.

- Nevola Teixeira, Luiz Felipe, Visnu Lohsiriwat, Mario Casales Schorr, et al. 2014 Incidence, Predictive Factors, and Prognosis for Winged Scapula in Breast Cancer Patients after Axillary Dissection. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 22(6): 1611–1617.
- Njor, Sisse, Lennarth Nyström, Sue Moss, et al. 2012 Breast Cancer Mortality in Mammographic Screening in Europe: A Review of Incidence-Based Mortality Studies. *Journal of Medical Screening* 19 Suppl 1: 33–41
- Norman, Sandra A., A. Russell Localio, Michael J. Kallan, et al. 2010 Risk Factors for Lymphedema after Breast Cancer Treatment. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 19(11): 2734–2746.
- Norman, Sandra A., A. Russell Localio, Sheryl L. Potashnik, et al. 2009 Lymphedema in Breast Cancer Survivors: Incidence, Degree, Time Course, Treatment, and Symptoms. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(3): 390–397.
- Oliveira, Juliana Flavia, Thiago Bezerra, Ana Carolina Padula Ribeiro, et al. 2009 Incidence and Risk Factors of Winged Scapula after Axillary Lymph Node Dissection in Breast Cancer Surgery. *Applied Cancer Research* 29(2): 69–73. Disponible a http://www.appliedcr.org.br/detalhe_artigo.asp?id=67 . Últim accés 03.01.2016.
- OncoGuía de mama. Actualització 2008. Agència d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Disponible a http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_497_oncog_mama_2008_esp.pdf. Últim accés 03.01.2016.
- Ortega Morente, Jose Eduardo 2015 Electromiograma. *Neurofisiología Clínica. Escápula alada: revisión y casos clinicos*. Disponible: <http://neurojaen.com/w/escapula-alada-revision-y-casos-clinicos/>. Últim accés 31.01.2016.

- Paci, E, A Cariddi, A Barchielli, et al. 1996 Long-Term Sequelae of Breast Cancer Surgery. *Tumori* 82(4): 321–324.
- Paim, Carolina Rodrigues, Elenice Dias Ribeiro de Paula Lima, Mei R Fu, Alexandre de Paula Lima, and Geovanni Dantas Cassali 2008 Post Lymphadenectomy Complications and Quality of Life among Breast Cancer Patients in Brazil. *Cancer Nursing* 31(4): 302–309; quiz 310–311.
- Paskett, Electra D, Michelle J Naughton, Thomas P McCoy, L Douglas Case, and Jill M Abbott 2007 The Epidemiology of Arm and Hand Swelling in Premenopausal Breast Cancer Survivors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 16(4): 775–782.
- Pereira, Thiago Bezerra, Anke Bergmann, Ana Carolina Padula Ribeiro, et al. 2009 [Myoelectric activity pattern of scapular muscles after axillary lymphadenectomy in breast cancer]. *Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia: revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia* 31(5): 224–229.
- Petrek, J. A., P. I. Pressman, and R. A. Smith 2000 Lymphedema: Current Issues in Research and Management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 50(5): 292–307; quiz 308–311.
- Petrek, J A, R T Senie, M Peters, and P P Rosen 2001 Lymphedema in a Cohort of Breast Carcinoma Survivors 20 Years after Diagnosis. *Cancer* 92(6): 1368–1377.
- Physical Activities Guidelines Advisory Committee 2008 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. Washington (DC): US Department of Health and Human Services.
- Pincus, Laura B., and Lindy P. Fox 2008 The Stewart–Treves Syndrome. *New England Journal of Medicine* 359(9): 950–950. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMicm071344>. Últim accès 29.12.2015.

- Pugliese, G N, R F Green, and A Antonacci 1987 Radiation-Induced Long Thoracic Nerve Palsy. *Cancer* 60(6): 1247–1248.
- Purushotham, Anand David, Sara Upponi, Manfred Borislav Klevesath, et al. 2005 Morbidity after Sentinel Lymph Node Biopsy in Primary Breast Cancer: Results from a Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23(19): 4312–4321.
- Ridner, Sheila H., Mary S. Dietrich, Bob R. Stewart, and Jane M. Armer 2011 Body Mass Index and Breast Cancer Treatment-Related Lymphedema. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 19(6): 853–857.
- Rietman, J. S., P. U. Dijkstra, J. H. B. Geertzen, et al. 2004 Treatment-Related Upper Limb Morbidity 1 Year after Sentinel Lymph Node Biopsy or Axillary Lymph Node Dissection for Stage I or II Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 11(11): 1018–1024.
- Rietman, J. S., P. U. Dijkstra, H. J. Hoekstra, et al. 2003 Late Morbidity after Treatment of Breast Cancer in Relation to Daily Activities and Quality of Life: A Systematic Review. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 29(3): 229–238.
- Rietman, J. S., J. H. B. Geertzen, H. J. Hoekstra, et al. 2006 Long Term Treatment Related Upper Limb Morbidity and Quality of Life after Sentinel Lymph Node Biopsy for Stage I or II Breast Cancer. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 32(2): 148–152.
- Rodríguez, Yamile Cruz, Eduardo Medina-Ferret, Lourdes Tarabini Lairihoy, Dahiana Abud Sosa, and Graciela Borelli Cattaneo 2014 Lesiones Aisladas Del Nervio Torácico Largo: A Propósito de Cinco Casos Clínicos. *Revista Colombiana de Medicina Física Y Rehabilitación* 2 (1). Disponible a <http://www.revistacmfr.org/index.php/rcmfr/article/view/106>. Últim accés 28.12.2015.

- Sagen, Aase, Rolf Kaaresen, Leiv Sandvik, Inger Thune, and May Arna Risberg 2014 Upper Limb Physical Function and Adverse Effects after Breast Cancer Surgery: A Prospective 2.5-Year Follow-up Study and Preoperative Measures. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 95(5): 875–881
- Salazar, J D, J R Doty, E E Tseng, et al. 1998 Relationship of the Long Thoracic Nerve to the Scapular Tip: An Aid to Prevention of Proximal Nerve Injury. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 116(6): 960–964.
- Sander, Antoinette P., Nicole M. Hajer, Kristie Hemenway, and Amy C. Miller 2002 Upper-Extremity Volume Measurements in Women with Lymphedema: A Comparison of Measurements Obtained via Water Displacement with Geometrically Determined Volume. *Physical Therapy* 82(12): 1201–1212.
- Schmitz, Kathryn H., Kerry S. Courneya, Charles Matthews, et al. 2010 American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 42(7): 1409–1426.
- Schulze, Tobias, Jörg Mucke, Jorn Markwardt, Peter M. Schlag, and Andreas Bembenek 2006 Long-Term Morbidity of Patients with Early Breast Cancer after Sentinel Lymph Node Biopsy Compared to Axillary Lymph Node Dissection. *Journal of Surgical Oncology* 93(2): 109–119.
- Shah, C., F. Vicini, P. Beitsch, et al. 2013 The Use of Bioimpedance Spectroscopy to Monitor Therapeutic Intervention in Patients Treated for Breast Cancer Related Lymphedema. *Lymphology* 46(4): 184–192.
- Siegel, B M, K A Mayzel, and S M Love 1990 Level I and II Axillary Dissection in the Treatment of Early-Stage Breast Cancer. An Analysis of 259 Consecutive Patients. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 125(9): 1144–1147.
- Springer, Barbara A., Ellen Levy, Charles McGarvey, et al. 2010 Pre-Operative Assessment Enables Early Diagnosis and Recovery of Shoulder Function in Patients with Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 120(1): 135–147.

- STEWART FW & TREVES 1948 Lymphagiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1: 64-81
- Styring, Emelie, Josefin Fernebro, Per-Ebbe Jönsson, et al. 2010 Changing Clinical Presentation of Angiosarcomas after Breast Cancer: From Late Tumors in Edematous Arms to Earlier Tumors on the Thoracic Wall. *Breast Cancer Research and Treatment* 122(3): 883–887.
- Suami, Hiroo, David W. Chang, Kiyoshi Yamada, and Yoshihiro Kimata 2011 Use of Indocyanine Green Fluorescent Lymphography for Evaluating Dynamic Lymphatic Status. *Plastic and Reconstructive Surgery* 127(3): 74e–76e.
- Szuba, A., Z. Chachaj, M. Koba-Wszedybylb, et al. 2011 Axillary Lymph Nodes and Arm Lymphatic Drainage Pathways Are Spared during Routine Complete Axillary Clearance in Majority of Women Undergoing Breast Cancer Surgery. *Lymphology* 44(3): 103–112.
- Takei, Hiroyuki, Masafumi Kurosumi, Takashi Yoshida, et al. 2007 Current Trends of Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer--a Surgeon's Perspective. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)* 14(4): 362–370.
- Taylor, Richard, Upali W. Jayasinghe, Louise Koelmeyer, Owen Ung, and John Boyages 2006 Reliability and Validity of Arm Volume Measurements for Assessment of Lymphedema. *Physical Therapy* 86(2): 205–214.
- Torrens, Carlos, Pau Guirro, and Fernando Santana 2016 The Minimal Clinically Important Difference for Function and Strength in Patients Undergoing Reverse Shoulder Arthroplasty. *J. Shoulder Elb. Surg. Am. Shoulder Elb. Surg* 25(2): 262-8.
- Vallbuena Sebastián E 2014 Lesiones del nervio torácico largo de Bell Revisión de conceptos terapéuticos. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 89 (1): 35-43. Disponible a http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-74342014000100006&script=sci_arttext Últim accès 23.12.2015.

- Vastamäki, M., and L. I. Kauppila 1993 Etiologic Factors in Isolated Paralysis of the Serratus Anterior Muscle: A Report of 197 Cases. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery / American Shoulder and Elbow Surgeons ... [et Al.]* 2(5): 240–243.
- Verbelen, Hanne, Nick Gebruers, Fau-Mei Eeckhout, Kim Verlinden, and Wiebren Tjalma 2014 Shoulder and Arm Morbidity in Sentinel Node-Negative Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Breast Cancer Research and Treatment* 144(1): 21–31.
- Verdecchia, Arduino, Silvia Francisci, Hermann Brenner, et al. 2007 Recent Cancer Survival in Europe: A 2000-02 Period Analysis of EURO CARE-4 Data. *The Lancet. Oncology* 8(9): 784–796.
- Verdú, E, D Ceballos, J J Vilches, and X Navarro 2000 Influence of Aging on Peripheral Nerve Function and Regeneration. *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS* 5(4): 191–208.
- Warren, Anne G., Brian A. Janz, Sumner A. Slavin, and Loren J. Borud 2007 The Use of Bioimpedance Analysis to Evaluate Lymphedema. *Annals of Plastic Surgery* 58(5): 541–543.
- Wernicke, A. Gabriella, Robert L. Goodman, Bruce C. Turner, et al. 2011 A 10-Year Follow-up of Treatment Outcomes in Patients with Early Stage Breast Cancer and Clinically Negative Axillary Nodes Treated with Tangential Breast Irradiation Following Sentinel Lymph Node Dissection or Axillary Clearance. *Breast Cancer Research and Treatment* 125(3): 893–902.
- Wernicke, A. Gabriella, Michael Shamis, Kulbir K. Sidhu, et al. 2013 Complication Rates in Patients with Negative Axillary Nodes 10 Years after Local Breast Radiotherapy after Either Sentinel Lymph Node Dissection or Axillary Clearance. *American Journal of Clinical Oncology* 36(1): 12–19.
- Wierzbicka-Hainaut, Eva, and Gérard Guillet 2010 [Stewart-Treves syndrome (angiosarcoma on lymphoedema): A rare complication of lymphoedema]. *Presse Médicale (Paris, France: 1983)* 39(12): 1305–1308.

Wikholm, J. B., and R. W. Bohannon 1991 Hand-Held Dynamometer Measurements: Tester Strength Makes a Difference. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* 13(4): 191–198.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2008 Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Physical Activity. Washington (DC): American Institute for Cancer Research: 198–209.

Yamamoto, Takumi, Nana Yamamoto, Kentaro Doi, et al. 2011 Indocyanine Green-Enhanced Lymphography for Upper Extremity Lymphedema: A Novel Severity Staging System Using Dermal Backflow Patterns. *Plastic and Reconstructive Surgery* 128(4): 941–947.