

*Alma Mater Studiorum – Università di Bologna*

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Fisioterapia

**L'efficacia del Drenaggio Linfatico Manuale in  
persone con Linfedema agli Arti Inferiori secondario  
a trattamenti per tumori ginecologici e del tratto uro-  
genitale: una revisione sistematica della letteratura**

**Tesi di Laurea in Introduzione al Linfodrenaggio**

**Presentata da:**

Uguzzoni Marco

**Relatrice:**

De Giorgio Maria Grazia

Anno Accademico: 2021/2022

---

Sessione II



## ABSTRACT

**Background:** Il linfedema agli arti inferiori è una delle complicanze più frequenti e debilitanti che insorge dopo i trattamenti chirurgici, radioterapici e chemioterapici necessari alla cura di tumori urologici/ginecologici. Viene definito come uno stato di gonfiore di una regione del corpo dovuto ad un eccessivo accumulo di linfa nei tessuti sottostanti. Attualmente non esiste una cura definitiva ed il suo trattamento è mirato alla gestione continuativa dei sintomi: il gold standard di riferimento è la terapia complessa decongestiva, la quale si basa su quattro pilastri fondamentali, fra cui è presente il drenaggio linfatico manuale. Questo ha lo scopo di promuovere la funzione fisiologica di drenaggio linfatico, reindirizzando la linfa da aree compromesse verso vasi linfatici sani in grado di drenarla e riassorbirla, tramite manovre specifiche caratterizzate da movimenti ritmici, lenti e delicati che non devono evocare dolore.

**Obiettivo:** Valutare, nei soggetti affetti da linfedema agli arti inferiori secondario al trattamento di tumori ginecologici e del tratto uro-genitale, l'efficacia del drenaggio linfatico manuale, eseguito da solo o combinato con altre tecniche fisioterapiche, rispetto allo stato dell'edema, alla mobilità, alla forza muscolare e alla qualità della vita.

**Metodi:** La ricerca delle evidenze è stata effettuata nelle banche dati elettroniche PubMed, Cochrane Library e PEDro per un periodo totale di 4 mesi (da novembre 2022 a febbraio 2023). Sono stati inclusi studi randomizzati controllati (RCTs) in lingua inglese o italiana, senza restrizioni per quanto riguarda l'anno di pubblicazione. Sono stati controllati i titoli e gli abstract dei vari studi per escludere quelli irrilevanti, mentre sono stati letti integralmente quelli potenzialmente rilevanti. Un solo autore indipendente ha estratto i dati. Per valutare il rischio di bias degli studi inclusi nella revisione è stata impiegata la scala di PEDro.

**Risultati:** La ricerca nei database elettronici ha restituito 52 risultati, ma solo 3 studi hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità e sono stati inclusi in questa revisione sistematica. Si è riscontrata una buona qualità metodologica: uno studio con basso rischio di bias e due studi con moderato rischio di bias. In tutti i trials la terapia complessa decongestiva (CDT) e, di conseguenza, il drenaggio linfatico manuale (MLD) che ne fa parte, si è mostrata efficace nel ridurre l'edema, soprattutto a breve termine (fino a 1 anno dal trattamento della neoplasia).

**Conclusioni:** Il MLD, associato alle altre tecniche fisioterapiche che vanno a costituire la CDT, è in grado di ridurre l'edema in soggetti con linfedema agli arti inferiori secondario a trattamenti per tumori ginecologici soprattutto nel breve termine e, se applicato precocemente, può addirittura prevenire l'insorgenza del linfedema stesso. Sono necessari, tuttavia, studi futuri a maggiore validità interna per conferire maggior certezza alle evidenze.

**Parole chiave:** *“Linfedema Arti Inferiori”, “Drenaggio Linfatico Manuale”, “Terapia Complessa Decongestiva”, “Tumori Urogenitali”, “Edema”, “Mobilità”, “Forza muscolare”, “Qualità della vita”.*

## ABSTRACT (English)

**Background:** Lower limb lymphedema is one of the most frequent and debilitating complications that arises after surgical, radiotherapy and chemotherapy treatments necessary for the cure of urological/gynecological cancers. It is defined as a state of swelling of a region of the body due to an excessive accumulation of lymph in the underlying tissues. At the moment there is no definitive cure and its treatment is aimed at the continuous management of symptoms: the gold standard treatment is complex decongestive therapy, which is based on four fundamental pillars, including manual lymphatic drainage. This has the purpose of promoting the physiological function of lymphatic drainage, redirecting the lymph from compromised areas towards healthy lymphatic vessels capable of draining and reabsorbing it, through specific maneuvers characterized by rhythmic, slow and delicate movements which must not evoke pain.

**Objective:** To assess existing evidence, within subjects suffering from lower limb lymphedema due to the treatment of gynecological and urogenital cancers, for the effect of manual lymphatic drainage, performed alone or combined with other physiotherapy techniques, on edema status, physical function, muscular strength and quality of life.

**Methods:** The search was carried out on the following electronic databases: PubMed, Cochrane Library and PEDro for a total period of 4 months (from November 2022 to February 2023). Randomized controlled trials (RCTs) in English or Italian were included, without any restriction regarding the year of publication. Titles and abstracts were checked to exclude obviously irrelevant studies and full texts were read on potentially relevant ones. One review author independently extracted the data. To assess the risk of bias from the studies in the review, the PEDro scale was used.

**Results:** The electronic database search returned 52 results, but only 3 studies met the eligibility criteria and were included in this systematic review. A good methodological quality of the trials was found: one study with low risk of bias and two studies with moderate risk of bias. In all trials, complex decongestive therapy (CDT) and, therefore, its main component of manual lymphatic drainage (MLD), has proven to be effective in reducing edema status, especially in the short term (up to 1 year after the cancer treatment).

**Conclusions:** MLD, combined with other physiotherapy techniques that form CDT, is able to reduce edema status in subjects with lower limb lymphedema due to the treatments of gynecological cancers especially in the short term and, if applied early, it can even prevent the onset of lymphedema itself. However, future studies with better internal validity are needed to give more certainty to the evidence.

**Keywords:** "Lower Limb Lymphedema", "Manual Lymphatic Drainage", "Complex Decongestive Therapy", "Urogenital Neoplasms", "Edema Status", "Lower limb volume", "Lower limb circumference", "Physical Function", "Muscular Strength", "Quality of Life".



# INDICE

<b>1. BACKGROUND.....</b>	<b>8</b>
1.1 Razionale dello studio .....	8
1.2 Obiettivo/i dello studio .....	18
<b>2. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>19</b>
2.1 Criteri di eleggibilità degli studi .....	19
2.2 Strategia di ricerca.....	21
2.3 Estrazione dei dati .....	23
2.4 Valutazione del rischio di bias degli studi .....	24
2.5 Analisi e sintesi dei dati.....	24
<b>3. RISULTATI.....</b>	<b>25</b>
3.1 Selezione degli studi.....	25
3.2 Caratteristiche degli studi inclusi .....	26
3.3 Rischio di bias degli studi inclusi .....	30
3.4 Risultati e conclusioni degli studi inclusi.....	31
<b>4. DISCUSSIONE .....</b>	<b>32</b>
4.1 Riassunto delle evidenze.....	32
4.2 Limiti dello studio.....	35
<b>5. CONCLUSIONI.....</b>	<b>37</b>
<b>ALLEGATI .....</b>	<b>38</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>40</b>



# 1. BACKGROUND

## 1.1 Razionale dello studio

I tumori uro-genitali sono neoplasie che coinvolgono gli organi dell'apparato urinario e genitale, in particolare reni, vescica e negli uomini prostata, testicoli e raramente il pene. Hanno un'incidenza elevata poiché rappresentano oltre il 20% di tutte le nuove diagnosi di cancro registrate in Italia. Il tumore alla prostata, in particolare, risulta essere quello più diffuso nella popolazione maschile: infatti rappresenta il 19% di tutti i tumori diagnosticati nell'uomo<sup>1</sup>.

I tumori ginecologici, invece, sono neoplasie che interessano le donne e che colpiscono l'apparato riproduttivo femminile: soprattutto l'utero (endometrio e cervice uterina) e le ovaie. Il tumore della cervice uterina, che è la parte inferiore dell'utero, è molto diffuso e rappresenta nel mondo la prima causa di morte per tumore ginecologico<sup>2</sup>. Il tumore dell'endometrio è invece la neoplasia dell'utero più frequente e, tra i tumori che colpiscono le donne, è il quinto per frequenza con quasi 9.000 nuovi casi all'anno in Italia. Questo tumore colpisce soprattutto le donne tra i 50 e i 70 anni, in particolare nel periodo post-menopausa. Infine, il tumore delle ovaie rappresenta circa il 30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile e circa il 3% di tutti i tumori femminili. La sua incidenza varia nelle diverse fasce di età, ma si riscontra più facilmente dopo i 40 anni con un picco tra i 50 e i 70 anni<sup>2</sup>.

I trattamenti chirurgici, radioterapici e chemioterapici, necessari alla cura di questi tumori urologici/ginecologici, portano con sé numerose complicanze che vanno ad incidere non solo sulla funzionalità dei distretti corporei direttamente interessati, ma anche e soprattutto sulla qualità della vita dei soggetti colpiti.

Il linfedema agli arti inferiori è proprio una delle complicanze più frequenti e debilitanti che insorge dopo questi trattamenti antitumorali: infatti l'incidenza del linfedema agli arti inferiori secondario al trattamento di tumori della sfera ginecologica e urologica varia dal 5% al 30% a seconda del tipo di trattamento al quale il soggetto è stato sottoposto<sup>3</sup>.

Il linfedema è definito generalmente come una condizione caratterizzata da un eccessivo accumulo di liquido ricco di proteine negli spazi interstiziali, che, come conseguenza, porta alla formazione di edema, infiammazione, dolore (raramente) e senso di pesantezza a livello dell'arto coinvolto<sup>4</sup>.

Attualmente non esiste una cura definitiva per questa problematica ed il trattamento è mirato alla gestione continuativa dei sintomi: infatti esistono diverse strategie che mirano a ridurre l'edema e gli altri sintomi/segni associati quali la riduzione della mobilità, della forza muscolare e della qualità di vita della persona. Una di queste strategie è il Drenaggio Linfatico Manuale: esso è un trattamento che presenta origini centenarie ed ancora oggi risulta essere molto utilizzato in fisioterapia per la cura di problematiche correlate al sistema linfatico.

Il linfodrenaggio è una tecnica di massaggio manuale fondamentale per il trattamento del linfedema perché, attraverso manovre specifiche caratterizzate da movimenti ritmici, lenti e delicati che non devono evocare dolore, riattiva i linfonodi funzionanti residui e favorisce il riassorbimento della linfa in eccesso, spingendola verso i linfonodi riattivati ed aumentandone, di conseguenza, il flusso<sup>5</sup>.

Di norma il linfodrenaggio, però, viene associato ad altre tecniche fisioterapiche che vanno a comporre la "Terapia Complessa Decongestiva", la quale è considerata il trattamento gold standard per la gestione dei sintomi del linfedema. Questa si basa su quattro pilastri fondamentali: la cura e l'igiene della cute, il drenaggio linfatico manuale, il bendaggio compressivo e gli esercizi terapeutici<sup>6</sup>. L'applicazione di solo uno di questi elementi non è sufficiente, in quanto tutti e quattro devono essere impiegati in sinergia per ottenere i benefici prefissati per il paziente. Infatti, alla situazione attuale, la terapia complessa decongestiva è l'unico trattamento efficace per permettere ai pazienti con linfedema di ritornare ad una vita normale, ed il suo utilizzo continuo e regolare nel corso del tempo permette una buona convivenza con la patologia.

Purtroppo, però, l'efficacia della terapia complessa decongestiva e, in particolare, del drenaggio linfatico manuale risulta ampiamente dimostrata solo per i pazienti affetti da linfedema agli arti superiori. Questo è riconducibile all'elevato interesse che suscita questa complicanza molto comune nelle donne con tumore al seno sottoposte a

trattamento chirurgico, radioterapico o chemioterapico (infatti 1 donna su 5 sviluppa il linfedema agli arti superiori<sup>7</sup>). Perciò negli anni sono stati effettuati molti più studi che si concentravano unicamente sul trattamento del linfedema agli arti superiori, senza considerare gli arti inferiori. Quindi, data la scarsità di conoscenze ed evidenze disponibili in letteratura, ci si è domandati quale fosse la reale efficacia del drenaggio linfatico manuale, effettuato sia singolarmente che in abbinamento ad altre tecniche fisioterapiche, sulla risoluzione del linfedema agli arti inferiori conseguente al trattamento medico delle neoplasie ginecologiche/urologiche.

Di seguito si approfondiscono meglio gli argomenti e le conoscenze che sono alla base dello studio e che ne compongono dunque il razionale.

## **TUMORI GENITOURINARI**

### **1. PROSTATA**

- *Epidemiologia*: è il tumore più frequente nella popolazione maschile, anche se, in Italia, occupa solo il terzo posto come causa di mortalità per neoplasie, interessando, nella quasi totalità dei casi, uomini con età superiore ai 70 anni<sup>8</sup>. La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico, non considerando la mortalità per altre cause, è attualmente attestata al 91,4% a 5 anni dalla diagnosi, ed è fortunatamente in costante crescita;
- *Eziologia*: è rappresentata da una complessa interazione di fattori genetici ed ambientali; ha origine dalle cellule ghiandolari che, per molteplici ragioni, cominciano a crescere in maniera incontrollata;
- *Fattori di rischio*: l'età, l'etnia ebraica Askenazita, la storia familiare e le alterazioni genetiche sono i fattori che hanno forti evidenze, mentre il fumo di sigaretta, il consumo di prodotti caseari e l'introito di calcio sono i fattori che hanno deboli evidenze<sup>9</sup>;
- *Modalità di trattamento*: esistono diverse opzioni terapeutiche, le quali possono essere impiegate singolarmente o combinate tra di loro: la chirurgia (prostatectomia radicale), la radioterapia, l'ormonoterapia e la chemioterapia. Fa inoltre parte di queste opzioni, per alcune forme di tumore poco o per nulla aggressive, la cosiddetta attenta osservazione.

La scelta della strategia terapeutica è dettata da diversi fattori: l'estensione del tumore, l'età del paziente, le sue condizioni generali e le sue aspettative sulla preservazione della funzione sessuale.

## 2. VESCICA E VIE URINARIE

- *Epidemiologia:* il carcinoma della vescica interessa prevalentemente l'età anziana ed il sesso maschile; infatti, negli uomini è la quarta sede di tumore più frequente dopo i 50 anni. In Italia si registra un tasso di incidenza standardizzato pari a 68.9 per 100.000 negli uomini e a 12.4 per 100.000 nelle donne. La sopravvivenza a 5 anni è pari al 79%, senza significative differenze di genere (80% negli uomini, 78% nelle donne)<sup>10</sup>, ma con un forte gradiente per età: è pari al 96% nei pazienti con meno di 45 anni e si riduce al 66% negli over 75.

Le neoplasie delle vie urinarie, invece, costituiscono meno dell'1% di tutti i tumori diagnosticati e, a differenza della vescica, l'incidenza di questi tumori appare più omogenea sia negli uomini che nelle donne. La sopravvivenza a 5 anni è pari al 60% (62% negli uomini e 56% nelle donne)<sup>10</sup>, ed anche in questo caso esiste un forte gradiente per età: è pari all'84% nei giovani con meno di 45 anni e si riduce col tempo fino ad arrivare a valori pari al 44% negli over 75;

- *Eziologia:* la neoplasia deriva dalla trasformazione maligna di alcune cellule che rivestono la superficie interna dell'organo e dalla loro proliferazione incontrollata;
- *Fattori di rischio:* il fumo di tabacco<sup>11</sup>, che da solo è responsabile del 50% dei tumori della vescica, l'esposizione ad agenti cancerogeni presenti nell'ambiente (tra i quali l'arsenico, le amine aromatiche e i pesticidi utilizzati in agricoltura) e fattori occupazionali<sup>12</sup> (il rischio è più alto nei lavoratori del tabacco e dei coloranti);
- *Modalità di trattamento:* le diverse strategie terapeutiche sono scelte a seconda dello stadio della malattia e a seconda che si tratti di un tumore superficiale o di un tumore invasivo. Le terapie attualmente impiegate sono: la chirurgia (cistectomia radicale o parziale), l'immunoterapia, la chemioterapia (endovescicale o sistemica) e la radioterapia.

### 3. RENE

- *Epidemiologia:* in Italia il tumore del rene si colloca al decimo posto in termini di frequenza. L'incidenza è sensibilmente più elevata nel sesso maschile ed aumenta con l'età, con un picco nell'ottava decade di vita quando la frequenza della malattia è di circa 1 nuovo caso ogni 1.000 uomini all'anno e meno della metà per le donne<sup>13</sup>. La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari al 71% ed esiste un forte gradiente per età: passa dall'87% nella classe di età 15-44 anni al 56% nelle persone più anziane (con più di 75 anni);
- *Eziologia:* la neoplasia origina dallo sviluppo incontrollato delle cellule renali che, a causa di un'alterazione del DNA, proliferano in maniera rapida e incontrollata, andando a creare la massa tumorale;
- *Fattori di rischio:* il fumo di tabacco, che raddoppia il rischio di sviluppare il tumore, l'obesità, l'ipertensione arteriosa<sup>14</sup>, la quale è associata ad un aumento del rischio pari a circa il 60% rispetto ai soggetti normotesi, l'esposizione occupazionale a cancerogeni chimici ed alcune sindromi genetiche ereditarie;
- *Modalità di trattamento:* esistono 4 opzioni terapeutiche standard, ovvero la chirurgia (nephrectomia radicale o parziale), la chemioterapia, la radioterapia e l'immunoterapia.

### 4. TESTICOLO

- *Epidemiologia:* secondo i dati del Registro Nazionale dei Tumori l'incidenza di questo cancro in Italia è pari all'1% di tutti i tumori maschili e colpisce soprattutto i giovani, in particolare tra i 15 e i 34 anni. La sopravvivenza è molto elevata (91% dei casi dopo 5 anni dalla diagnosi);
- *Eziologia:* la neoplasia si sviluppa in seguito ad un'alterazione nelle cellule del testicolo, che provoca una loro crescita incontrollata determinando, così, la formazione di una massa tumorale. La maggior parte di questi tumori originano dalle cellule germinali, che sono le cellule del testicolo deputate alla produzione degli spermatozoi;
- *Fattori di rischio:* la mancata discesa nello scroto del testicolo (criptorchidismo), lo sviluppo anormale del testicolo (causato da malattie

quali la sindrome di Klinefelter), la familiarità (chi ha un parente di primo grado con una storia di neoplasia testicolare ha più probabilità di esserne affetto rispetto alla popolazione generale) e l'età giovanile;

- *Modalità di trattamento*: la tipologia di cura varia in base allo stadio della malattia e alle sue caratteristiche istologiche. Si può ricorrere alla chirurgia (orchietomia radicale inguinale) o utilizzare altre terapie mediche quali la chemioterapia e la radioterapia.

## TUMORI GINECOLOGICI

### 1. ENDOMETRIO

- *Epidemiologia*: il carcinoma dell'endometrio rappresenta il sesto tumore per incidenza nel sesso femminile in tutto il mondo: infatti nel 2020 sono stati registrati 417.000 nuovi casi e 97.000 decessi. In Italia, invece, rappresenta il terzo tumore per frequenza nelle donne nella fascia di età compresa tra i 50 e i 69 anni ed è complessivamente il 4.6 % di tutti quelli diagnosticati, con circa 8300 nuovi casi ogni anno<sup>2</sup>;
- *Eziologia*: nella maggior parte dei casi la neoplasia è dovuta a mutazioni sporadiche delle cellule endometriali. Tuttavia, in circa il 5% delle pazienti, sono invece le mutazioni ereditarie la causa del cancro;
- *Fattori di rischio*: i principali sono l'obesità (donne con BMI>30 hanno un rischio incrementato di 3/4 volte nello sviluppare il tumore), l'esposizione cronica endogena o esogena ad iperestrogenismo (ad esempio tramite l'utilizzo di terapia estrogenica sostitutiva oppure nelle donne che non hanno mai partorito o con ovaio policistico), il diabete mellito e l'ipertensione<sup>15</sup>;
- *Modalità di trattamento*: il trattamento solitamente è chirurgico e richiede l'isterectomia totale (ovvero l'asportazione dell'utero), la salpingo-ooforectomia bilaterale (ovvero la rimozione di entrambe le ovaie e tube di Falloppio) e spesso una linfadenectomia pelvica e para-aortica<sup>16</sup>. Per i tumori avanzati sono di solito indicate la radioterapia, la terapia endocrina o la chemioterapia.

## 2. CERVICIE UTERINA

- *Epidemiologia:* in Italia il carcinoma della cervicite uterina rappresenta il quinto tumore per frequenza nelle donne sotto i 50 anni di età e complessivamente l'1,3% di tutti quelli diagnosticati. Nel mondo, nel 2020, sono stati registrati 604.000 nuovi casi e 342.000 decessi, rappresentando il quarto tumore per incidenza nel sesso femminile<sup>2</sup>. Inoltre, si stima che circa l'84% dei casi di questo tumore si verifichi attualmente nei paesi in via di sviluppo;
- *Eziologia:* la neoplasia è causata dalla formazione di cellule neoplastiche in loco che proliferano incontrollate fino a creare una massa tumorale. Queste cellule possono poi invadere i tessuti circostanti (in particolare utero, tube ed ovaie) e produrre metastasi;
- *Fattori di rischio:* l'infezione da Papillomavirus umano (HPV) è il principale fattore di rischio per l'insorgenza del cancro della cervicite<sup>17</sup>. Altri fattori di rischio sono: numerose gravidanze, giovane età alla prima gravidanza, molteplicità di partner sessuali, inizio precoce dell'attività sessuale, partner sessuali ad alto rischio, storia di infezioni sessualmente trasmesse o di neoplasia vulvare/vaginale, fumo di sigaretta, uso di contraccettivi orali (pillola), immunodeficienza, status socioeconomico basso;
- *Modalità di trattamento:* esistono tre opzioni terapeutiche standard, ovvero la chirurgia (trachelectomia radicale), la radioterapia e la chemioterapia. Il trattamento consiste nella resezione chirurgica per il cancro allo stadio iniziale, nella radioterapia più chemioterapia per il cancro localmente avanzato, e nella chemioterapia per il cancro metastatico e recidivo<sup>18</sup>.

## 3. OVAIO

- *Epidemiologia:* il carcinoma ovarico rappresenta, nella popolazione femminile, la quinta causa di morte per malattia neoplastica: nel mondo, infatti, sono stati registrati 313.959 nuovi casi e 207.252 morti per questa neoplasia nel 2020. In Italia invece, sempre nello stesso anno, ne sono stati identificati 5.200 di nuovi casi<sup>2</sup>.

La possibilità di sviluppare questa neoplasia nell'arco della vita è pari a 1 su 82 donne e l'incidenza è più alta nei paesi sviluppati e nelle donne in postmenopausa e perimenopausa;

- *Eziologia*: la neoplasia origina dalle cellule dell'ovaio, le quali per motivazioni ancora oggi sconosciute, crescono e si moltiplicano a dismisura producendo così il tumore;
- *Fattori di rischio*: la nulliparità (ovvero la condizione di una donna che non ha mai partorito), la gravidanza tardiva, il menarca precoce, la menopausa tardiva, un'anamnesi di cancro ovarico in un parente di primo grado ed alcuni marcatori genetici (mutazioni del gene autosomico dominante *BRCA*)<sup>19</sup> sono i principali fattori che aumentano il rischio di questo tumore;
- *Modalità di trattamento*: il trattamento standard del carcinoma ovarico è rappresentato dalla chirurgia seguita da chemioterapia. Il trattamento chirurgico comprende isterectomia, salpingo-ooforectomia bilaterale e citoriduzione con l'escissione del tessuto coinvolto dalla neoplasia<sup>20</sup>.

## LINFEDEMA

Il linfedema è una condizione patologica che si manifesta come gonfiore di una regione del corpo dovuto all'accumulo di linfa nei tessuti<sup>4</sup>. Può essere primario o secondario: il linfedema primario è congenito ed è causato dall'assenza o dall'anomalo sviluppo del sistema linfatico, quello secondario è correlato invece al danneggiamento del sistema linfatico a causa di malattie infettive o di un tumore e/o a seguito dei trattamenti antitumorali, soprattutto chirurgici e/o radioterapici.

Le cause del linfedema<sup>21</sup> sono principalmente cinque:

- 1) Riduzione della capacità di assorbimento da parte della rete linfatica;
- 2) Eccesso della filtrazione di liquido dal microcircolo;
- 3) Maggiore pressione arteriosa;
- 4) Alterazione del ritorno venoso;
- 5) Stasi di proteine o scorie di collagene.

Il linfedema, inoltre, può comparire quando i linfonodi regionali sono stati asportati chirurgicamente (linfadenectomia) o sottoposti alla radioterapia, la quale può danneggiarli determinando la formazione di un tessuto fibroso che ostruisce il flusso della linfa; oppure quando, in presenza di una forma avanzata di tumore, i linfonodi e i vasi linfatici che vi arrivano sono invasi da cellule tumorali o sono compressi da una massa tumorale adiacente. Nell'uno o nell'altro caso, la linfa non può defluire normalmente e, di conseguenza, ristagna nel tessuto sottocutaneo e causa il gonfiore della regione interessata. Infine, anche alcuni nuovi chemioterapici possono causarlo.

Il linfedema, però, non si sviluppa in tutti i pazienti sottoposti a linfadenectomia e/o a radioterapia, ma compare solo nel 20-30% dei casi e all'inizio generalmente in forma modesta<sup>22</sup>. Tuttavia, il rischio aumenta se il chirurgo asporta un numero elevato di linfonodi e all'intervento si associa la radioterapia sulla stessa area (come avviene spesso per i tumori al seno e ginecologici), come pure se vi è obesità o infezioni.

I segni e sintomi iniziali del linfedema sono: gonfiore, variazione di temperatura e sensibilità (si può avvertire una sensazione di freddezza, pesantezza, tensione, insensibilità o calore e rossore), modificazioni della cute e raramente dolore. Se il gonfiore è notevole, vi può essere difficoltà nei movimenti, nella deambulazione (se colpisce gli arti inferiori) e nello svolgimento delle attività della vita quotidiana. Il linfedema può essere classificato di base in grado lieve, moderato o severo.

Per porre una diagnosi di linfedema generalmente un esame clinico accurato è sufficiente, ma il gold standard diagnostico è considerato essere la linfoscintigrafia, in quanto permette di individuare insufficienze linfatiche anche in stadio subclinico<sup>23</sup>. Per misurare l'edema, invece, esistono vari metodi: il gold standard sarebbe la volumetria ad acqua, ma il metodo più utilizzato nella pratica clinica prevede la misura delle circonferenze dell'arto con il metro e il calcolo del volume con una specifica formula.

In ambito oncologico, comunque, il linfedema può interessare entrambi gli arti, in particolare un braccio dopo chirurgia e/o radioterapia per tumore della mammella o per melanoma, o una gamba dopo chirurgia e/o radioterapia per tumori ginecologici (utero, cervice, ovaio o vulva), urologici (pene, prostata, vescica e vie urinarie), intestinali (ano) o per melanoma.

Il trattamento del linfedema in fisioterapia può essere effettuato utilizzando diverse tecniche con lo scopo di ridurre il volume dell'arto (o regione) interessato e migliorarne la funzionalità, di alleviare i sintomi, di prevenire l'ulteriore accumulo di linfa e l'insorgenza di infezioni e di migliorare la qualità della vita della persona malata.

Le principali tecniche fisioterapiche sono: il bendaggio multistrato compressivo, la pressoterapia o compressione pneumatica intermittente, l'utilizzo di indumenti/tutori compressivi, esercizi terapeutici decongestivi ed il drenaggio linfatico manuale. Queste tecniche vengono di norma associate nella cosiddetta "Terapia Complessa Decongestiva" ed adattate alla regione interessata: quindi si parte generalmente dalla cura della cute per prevenire lesioni e infezioni, poi si eseguono sedute di linfo-drenaggio manuale per favorire il deflusso della linfa seguite nell'immediato dall'applicazione di bendaggi multistrato compressivi e di tutori elastocompressivi, per concludere alla fine con esercizi terapeutici che prevedono esercizi muscolari specifici per migliorare il drenaggio della linfa e la mobilità delle articolazioni, oltre che per potenziare la forza muscolare<sup>6</sup>.

Ai suddetti interventi possono essere associate altre metodiche fisioterapiche quali l'idrokinesiterapia, l'uso del Kinesio Taping e di terapie fisiche (tra cui la pressoterapia pneumatica intermittente, gli ultrasuoni, le onde d'urto, la laserterapia etc.) che, tuttavia, non hanno dimostrato da sole di essere efficaci quanto la terapia complessa decongestiva, la quale rimane quindi il migliore trattamento del linfedema ad oggi.

## **DRENAGGIO LINFATICO MANUALE**

Il drenaggio linfatico manuale è una tipologia di massaggio che promuove la funzione fisiologica di drenaggio linfatico<sup>5</sup>. Le manovre del linfo-drenaggio sono leggere ed allo stesso tempo molto specifiche perché sono mirate ad avere un effetto sulle strutture linfatiche situate nel tessuto sottocutaneo, quindi ad ottenere una riduzione del gonfiore dovuto all'accumulo di linfa.

Gli effetti più comuni del linfo-drenaggio manuale sono dunque l'aumento della produzione e della motricità della linfa, l'aumento del ritorno venoso ed un effetto lenitivo ed analgesico.

L'obiettivo principale del linfodrenaggio nel trattamento del linfedema è quindi reindirizzare il flusso linfatico da aree compromesse verso vasi linfatici sani in grado di drenare la linfa.

Il drenaggio linfatico manuale si può suddividere complessivamente in due fasi differenti: una fase di lavoro attivo ed una di ritorno passivo. Nella prima fase gli stimoli sono applicati ai tessuti sottocutanei con conseguente manipolazione dei filamenti di ancoraggio, i quali collegano i capillari linfatici con il tessuto connettivo circostante. Questi filamenti trasferiscono forza al capillare che si dilata causando l'apertura delle giunzioni delle cellule endoteliali: in questo modo è possibile l'ingresso del liquido interstiziale nel capillare linfatico. Inoltre, la leggera pressione impressa sulla cute favorisce lo spostamento del fluido linfatico nella direzione appropriata. Durante la fase di ritorno passivo, invece, la pressione esercitata dal fisioterapista viene rilasciata permettendo alla cute un ritorno elastico alla posizione di partenza. In questa fase i vasi linfatici assorbono la linfa dagli spazi interstiziali<sup>24</sup>.

Ogni seduta di linfodrenaggio manuale ha una durata variabile dai 30 ai 60 minuti a seconda dell'area da trattare e delle caratteristiche del linfedema. Le sedute possono essere giornaliere oppure trisettimanali, di solito ripartite in cicli di almeno 10 sedute.

Il linfodrenaggio ha, però, alcune controindicazioni: infezioni della cute, dei vasi linfatici o dei vasi venosi o arteriosi; trombosi venose o arteriose; scompenso cardiaco grave; coagulopatie; aritmie gravi; metastasi ossee ad alto rischio di frattura; lesioni dei tendini e/o dei muscoli nella regione interessata e dolore severo nell'area da trattare.

## **1.2 Obiettivo dello studio**

Obiettivo primario di questa Revisione Sistemica è quello di ricercare e valutare, nei soggetti con linfedema agli arti inferiori secondario a trattamenti per tumori ginecologici e dell'apparato uro-genitale, le prove di efficacia del drenaggio linfatico manuale (associato ad altre tecniche fisioterapiche) nel ridurre il volume/circonferenza dell'arto inferiore edematoso interessato.

In seconda istanza, come obiettivo secondario, ci siamo riproposti di indagare anche, laddove fosse possibile, le prove di efficacia del linfodrenaggio rispetto ad altri outcomes clinicamente rilevanti come la mobilità, la forza muscolare e la qualità della vita dei soggetti interessati.

## 2. MATERIALI E METODI

Per il reporting di questa Revisione Sistemática si sono prese come riferimento principale le linee guida del PRISMA (the “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses”) del 2020, nella sua traduzione italiana pubblicata sulla rivista Medici Oggi nell’aprile 2021<sup>25</sup>.

### 2.1 Criteri di eleggibilità degli studi

Il quesito di ricerca principale da cui è partito lo studio è stato il seguente:

“Quali sono le prove di efficacia a favore del drenaggio linfatico manuale, da solo o associato ad altre tecniche fisioterapiche, in soggetti con linfedema agli arti inferiori secondario a trattamenti per tumori ginecologici e del tratto uro-genitale nel ridurre il volume/circonferenza dell’arto inferiore affetto da linfedema?”.

Dal quesito è stato poi estrapolato il seguente PIO:

P = soggetti con linfedema agli arti inferiori in seguito al trattamento di tumori ginecologici/urologici

I = drenaggio linfatico manuale, terapia complessa decongestiva

O = riduzione del volume e della circonferenza dell’arto inferiore affetto da linfedema, miglioramento della mobilità, della forza muscolare e della qualità di vita

Le parole-chiave del PIO sono poi state tradotte in inglese come segue:

P = “lower limb lymphedema”, “urological neoplasms”, “gynecological neoplasms”

I = “manual lymphatic drainage”, “complex decongestive therapy” o “complete decongestive therapy”

O = “lower limb volume” o “lower limb circumference” o “edema status”, “physical function”, “muscular strength”, “quality of life”

Per la traduzione dei termini del PIO e per digitare correttamente le parole chiave utilizzate per la realizzazione della stringa di ricerca sono stati consultati i dizionari online WordReference e Dictionary Cambridge.

In relazione al PIO formulato, sono stati quindi definiti i criteri di eleggibilità degli studi, che sono riportati nella tabella seguente.

**Tabella I:** criteri di inclusione ed esclusione degli studi

	<i>Criteri di inclusione</i>	<i>Criteri di esclusione</i>
<i>Popolazione</i>	Soggetti con linfedema agli arti inferiori secondario a trattamenti (quali interventi chirurgici e radioterapia) per tumori ginecologici e del tratto uro-genitale senza restrizioni riguardanti il genere, la provenienza e l'età dei partecipanti	Soggetti con linfedema primario o con linfedema secondario localizzato agli arti superiori. Soggetti con linfedema secondario agli arti inferiori non causato dal trattamento antitumorale per neoplasie genito-urinarie, ma da altre motivazioni. Soggetti con importanti complicanze cardiovascolari o infiammatorie che impediscono il trattamento fisioterapico
<i>Intervento</i>	Drenaggio linfatico manuale (svolto da solo o in combinazione ad altri trattamenti fisioterapici come nella terapia complessa decongestiva)	/
<i>Outcome</i>	Volume/Circonferenza dell'arto inferiore edematoso Mobilità Forza muscolare Qualità della vita	/
<i>Studi</i>	Studi clinici Randomizzati e Controllati (RCTs)	Studi clinici di Intervento Non Randomizzati (NRSI) Studi osservazionali Studi secondari
<i>Lingua</i>	Inglese Italiano	Altre lingue

## 2.2 Strategia di ricerca

La ricerca è stata svolta da un solo revisore indipendente per un periodo totale di 4 mesi (da novembre 2022 a febbraio 2023) ed è stata ripetuta sia all'inizio che alla fine del periodo. La ricerca è stata condotta all'interno delle seguenti banche dati elettroniche:

- PubMed
- Cochrane Library
- PEDro

Si è cercato il più possibile di condurre una ricerca specifica per trovare gli articoli più pertinenti all'argomento trattato, ma al tempo stesso sensibile, non inserendo limiti di sesso e di età rispetto al campione di studio e nessun limite relativo all'anno di pubblicazione, in modo da evitare un potenziale bias di selezione. Per rendere la ricerca maggiormente esaustiva, sono stati utilizzati anche i termini MeSH identificati grazie al vocabolario Thesaurus.

Le parole chiave utilizzate per creare le stringhe di ricerca sono state:

- "*Lymphedema [Mesh]*" MeSH Unique ID: D008209
- "*Urogenital Neoplasms [Mesh]*" MeSH Unique ID: D014565
- "*lower limb lymphedema*"
- "*manual lymphatic drainage*"
- "*complex decongestive therapy*"
- "*complete decongestive therapy*"
- "*lower limb volume*"
- "*lower limb circumference*"
- "*physical function*"
- "*Quality of Life [Mesh]*" MeSH Unique ID: D011788

Tali parole-chiave sono state poi inserite tra “( )” e articolate attraverso gli operatori booleani AND e OR nelle banche dati in cui fosse possibile utilizzarli.

- Nella banca dati **PubMed** è stata eseguita una ricerca avanzata, applicando i filtri “Full text” e “Randomized Controlled Trial”, utilizzando la seguente stringa di ricerca:

*“Lymphedema” [Mesh] OR “lower limb lymphedema”) AND (“Urogenital Neoplasms” [Mesh]) AND (“manual lymphatic drainage” OR “complex decongestive therapy” OR “complete decongestive therapy”) AND (“lower limb volume” OR “lower limb circumference” OR “physical function” OR “Quality of Life” [Mesh])*

- Nella banca dati **Cochrane Library (CENTRAL)** è stata sempre svolta una ricerca avanzata con “search manager”, utilizzando invece la seguente stringa di ricerca:

*“Mesh descriptor: [Lymphedema]” OR “lower limb lymphedema”) AND (“Mesh descriptor: [Urogenital Neoplasms]”) AND (“Mesh descriptor: [Manual Lymphatic Drainage]” OR “complex decongestive therapy” OR “complete decongestive therapy”)*

- Infine, nella banca dati **PEDro** si è proceduto prima a una ricerca semplice con l'accostamento dei seguenti termini e senza applicare filtri aggiuntivi: *(lower limb lymphedema)(manual lymphatic drainage)*

Successivamente è stata fatta una ricerca avanzata utilizzando gli elementi:

- Abstract & Title: lymphedema, cancer
- Therapy: stretching, manipulation, mobilization, massage
- Problem: oedema
- Body Part: thigh or hip
- Match all search terms (AND)

## 2.3 Estrazione dei dati

Anche il processo di selezione degli studi è stato condotto da un solo revisore indipendente e potrebbe perciò essere soggetta a bias. Per diminuire questo rischio la stessa ricerca è stata ripetuta al termine del periodo di selezione degli studi, ossia a febbraio 2023, ed ha prodotto i medesimi risultati della prima ricerca, poi riportati in questa revisione. Nel dettaglio la selezione degli studi ha seguito le tre fasi di:

- *Identification*: identificazione degli studi attraverso le stringhe di ricerca nelle banche dati ed eliminazione dei duplicati.
- *Screening*: eliminazione degli articoli inizialmente attraverso la lettura del titolo ed in seguito attraverso la lettura degli abstract. Successiva lettura dei full text degli articoli rimasti per valutarne l'eleggibilità ed eliminare quelli non concordi ai criteri di inclusione.
- *Inclusion*: identificazione degli studi da includere.

Quindi inizialmente si inseriscono le stringhe di ricerca esplicitate in precedenza nelle banche dati e poi si procede ad una prima selezione degli articoli riguardanti l'area di interesse di questa revisione sistematica. Dopodiché si eliminano i duplicati e tramite la procedura di screening si selezionano gli RCT che sembravano rispondere ai criteri di eleggibilità. Una lettura completa degli articoli disponibili in full-text permette di escludere quelli non rispondenti ai criteri di eleggibilità degli studi per questa revisione. La possibilità di leggere tutti i full-text disponibili è stata permessa grazie all'utilizzo di EZproxy dell'Università di Bologna, che consente il collegamento da remoto alle risorse elettroniche ad accesso riservato. Inoltre, si segnala che non è stato necessario contattare autori per il reperimento degli articoli bibliografici.

Una volta selezionati gli studi da includere nella revisione i dati sono stati estratti usando un foglio di estrazione con le seguenti annotazioni: l'autore, l'anno di pubblicazione, il disegno dello studio, il paese e il periodo in cui è stato effettuato lo studio, la popolazione dello studio (la numerosità del campione, il sesso, l'età e l'indice di massa corporea), i criteri di inclusione ed esclusione dei partecipanti, l'intervento sperimentale proposto nello studio, l'intervento di confronto, gli esiti dell'intervento analizzati (con le relative misure utilizzate) e i vari risultati.

## **2.4 Valutazione del Rischio di Bias degli studi**

In questa Revisione Sistemática, in virtù dei criteri di eleggibilità degli studi e quindi della possibilità di includere solo gli studi randomizzati e controllati (RCTs), si è scelto di utilizzare per la valutazione del Rischio di Bias la PEDro Scale<sup>26</sup> (*Allegato I*). La PEDro Scale è una scala emendata l'ultima volta nel 1999 e validata in italiano nel 2014 per la valutazione metodologica degli RCT. L'obiettivo della scala di PEDro è quello di aiutare a identificare rapidamente quali studi clinici randomizzati, noti o sospetti (RCTs o CCTs), hanno una validità interna (criteri 2-9) e hanno informazioni statistiche sufficienti per renderne i risultati interpretabili (criteri 10-11). Un ulteriore criterio (criterio 1) serve per capire la validità esterna dello studio (anche chiamata "generabilità" o "applicabilità").

La suddetta scala è composta da 11 items per ciascuno dei quali, se soddisfatto, viene affidato un punto, per un punteggio complessivo che varia da 0 a 10, in quanto il primo item non viene calcolato nel punteggio finale. Il punteggio 0 indica la qualità metodologica minima, il punteggio 10 la qualità metodologica massima.

Nella pratica fisioterapica effettuare uno studio che soddisfi i criteri 5 e 6 (cecità dei terapisti e cecità dei soggetti trattati) è spesso arduo, per questo si considerano di alta qualità metodologica gli studi che conseguano un punteggio maggiore o uguale a 6, buona qualità metodologica gli studi con un punteggio 4-5 e bassa qualità metodologica gli studi con un punteggio uguale o inferiore a 3.

Anche il suddetto strumento di valutazione della qualità metodologica degli studi, in questa Revisione Sistemática, è stato somministrato inizialmente da un solo revisore indipendente in seguito all'estrazione dei dati, mentre in un secondo momento i punteggi attribuiti ai diversi studi sono stati confrontati con il relatore.

## **2.5 Analisi e sintesi dei dati**

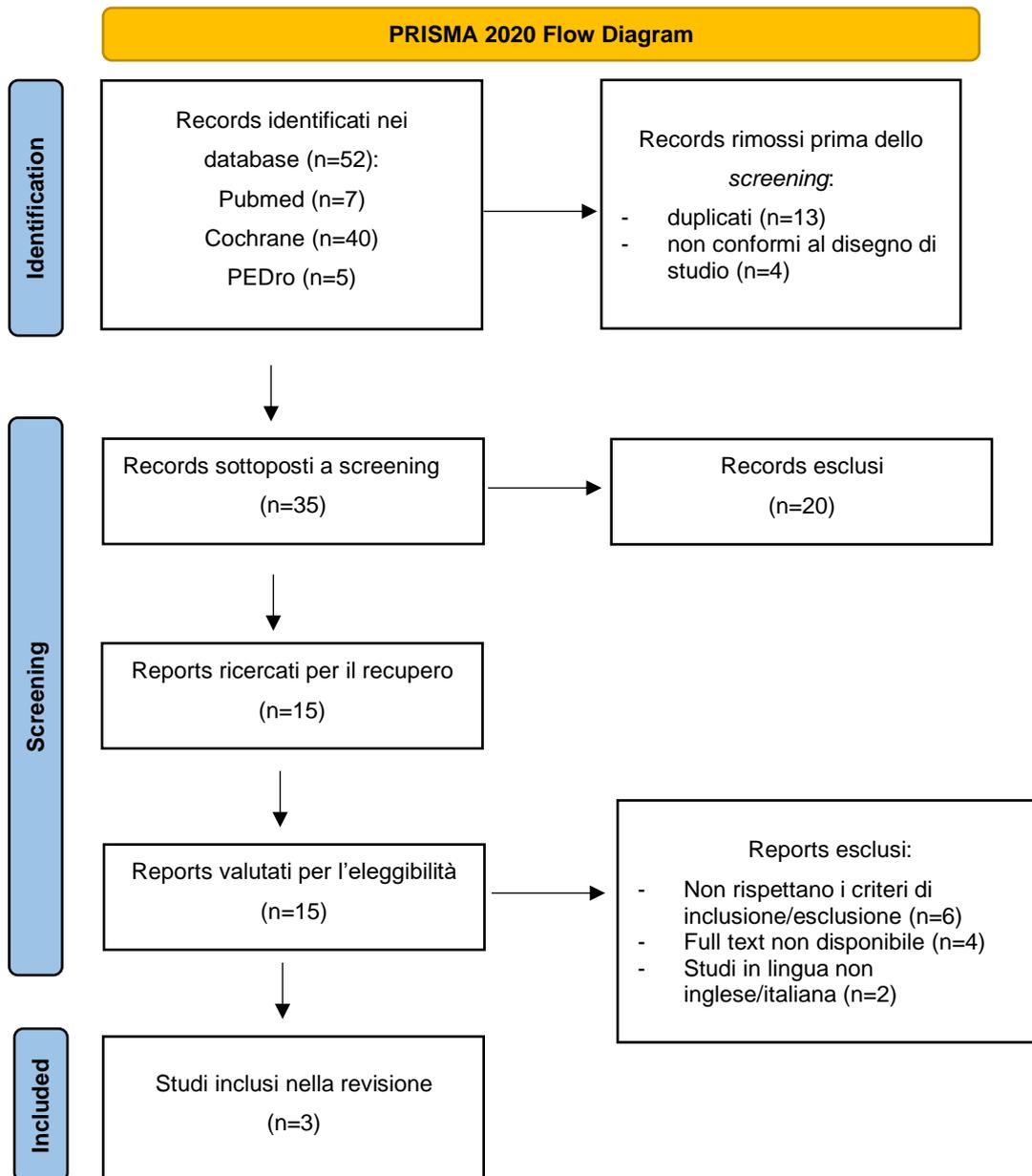
L'analisi e la sintesi dei dati sono state effettuate solo in forma qualitativa, attraverso il reporting dei risultati dei singoli studi nel testo. Non è stato possibile condurre una sintesi quantitativa/metanalisi degli studi, né condurre una valutazione statistica del grado di eterogeneità tra di essi.

### 3. RISULTATI

#### 3.1 Selezione degli studi

Il processo di selezione degli studi è stato riportato nel diagramma di flusso seguente (tabella II), creato secondo il modello delle linee guida PRISMA Statement 2020<sup>25</sup>.

**Tabella II:** Diagramma di flusso PRISMA Statement 2020



La ricerca condotta all'interno delle banche dati PubMed (n=7), Cochrane Library (n=40) e PEDro (n=5) ha prodotto in totale 52 articoli.

Una volta eliminati i duplicati, gli articoli rimasti sono stati pari a 35 e con questi si è proceduto al processo di screening.

Durante questa operazione, dalla lettura del titolo sono stati eliminati 20 articoli.

Nel successivo processo di eleggibilità i 15 articoli rimasti al termine dello screening sono stati valutati attraverso la lettura dell'abstract o del testo intero e ciò ha portato all'esclusione di 12 articoli. I motivi dell'esclusione sono stati fondamentalmente legati al non rispetto del PIO, all'impossibilità di leggere il full-text (in quanto non disponibile) e alla lingua non conforme ai criteri stabiliti precedentemente.

Si è giunti così a 3 articoli rimanenti, tutti studi clinici randomizzati e controllati, i quali, soddisfacendo i criteri eleggibilità, sono stati inclusi nella presente Revisione Sistemica.

### **3.2 Caratteristiche degli studi inclusi**

La tabella successiva (tabella III) riassume le principali caratteristiche, trattamenti e risultati degli studi considerati, in particolare vengono evidenziati:

- gli autori dell'articolo;
- l'anno di pubblicazione;
- il disegno di studio;
- il periodo e il luogo dello studio;
- gli obiettivi dello studio;
- le caratteristiche del campione;
- i criteri di inclusione e di esclusione dei partecipanti allo studio;
- le caratteristiche dell'intervento sperimentale;
- le caratteristiche dell'intervento di confronto;
- gli outcomes analizzati e le misure utilizzate;
- i momenti di rilevazione dei dati;
- i risultati e le misure di effetto.

**Tabella III:** tabella sinottica delle caratteristiche, trattamenti e risultati degli studi inclusi

Autori, Anno di pubblicazione	Disegno dello studio	Periodo e luogo dello studio	Obiettivi dello studio	Partecipanti dello studio	Criteri di inclusione/esclusione dei partecipanti allo studio	Intervento sperimentale (EG)	Intervento di confronto (CG)	Misure di Outcome	Tempi di rilevazione dei dati	Risultati (misure di effetto)
Wang X, et al. <sup>27</sup> 2020	RCT	Reparto di ostetricia e ginecologia dell'ospedale dell'universit à di Fudan, a Shanghai, in Cina, da gennaio 2016 ad aprile 2017.	Valutare l'efficacia della fisioterapia complessa decongestiva modificata nel ridurre l'incidenza del linfedema secondario agli AAIL in pazienti con carcinoma della cervice uterina dopo isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica.	CAMPIONE: Totale: N=120 EG: N=60 CG: N=60 GENERE (M/F): EG = 0/60 CG = 0/60 ETA': EG = 46,63 (SD ± 9,25) CG = 48,38 (SD ± 9,84) BMI: EG = 22,90 (SD ± 2,87) CG = 22,57 (SD ± 2,55)	INCLUSIONE: - Donne con una diagnosi patologica di cancro alla cervice uterina sottoposte a isterectomia radicale laparoscopica con linfadenectomia pelvica e ad alto rischio di sviluppare linfedema post-operatorio agli AAIL - Pazienti a cui sono stati asportati più di 20 linfonodi o che necessitano di radioterapia a seconda del referto patologico  ESCLUSIONE: - Donne sottoposte a isterectomia radicale laparotomica - Pazienti a cui sono stati asportati meno di 20 linfonodi e che hanno ricevuto un trattamento chirurgico esclusivo senza radioterapia - Storia clinica di gonfiore cronico degli AAIL, trombosi venosa profonda o insufficienza venosa cronica - Presenza di altri tumori - Persone fisicamente o mentalmente incapaci di completare l'intervento terapeutico e che non sono a disposizione per un follow-up clinico di almeno 1 anno.	Programma di fisioterapia complessa decongestiva modificata dopo 7-10 giorni l'operazione chirurgica per un totale di 12 settimane. Questo programma comprende: 1) drenaggio linfatico manuale per 45 minuti tutti i giorni; 2) bendaggio elasto- compressivo dopo il trattamento di linfodrenaggio per la durata di 6-8 ore durante la giornata; 3) esercizio fisico regolare di circa 30 minuti per 3/5 volte a settimana (svolgere esercizio aerobico facendo sport); 4) educazione terapeutica.	Programma di educazione terapeutica che consiste: 1) nel far conoscere l'anatomia e la fisiologia del sistema linfatico; 2) nel definire il linfedema secondario agli AAIL e i relativi fattori di rischio; 3) nel spiegare i segni, i sintomi, le complicanze e l'impatto sulla vita del linfedema agli AAIL; 4) nel dare consigli generali per la prevenzione come: evitare graffi, morsi e traumi, evitare di stare in piedi o seduti per lunghi periodi, indossare scarpe adatte e mantenere la cura della pelle e delle unghie dei piedi.	- Incidenza del linfedema secondario agli AAIL (LEL) - Percentuale di volume in eccesso (PEV) - Tempo medio di insorgenza del linfedema agli AAIL (Onset time) - Grado del linfedema - Sintomi del linfedema (GCLQ)	T0 = inizio T1 = 1 mese T2 = 3 mesi T3 = 6 mesi T4 = 12 mesi	EG ottiene miglioramenti statisticament e significativi rispetto al CG per: - LEL (p=0,008; OR 0,30; IC 95% da 0,12 a 0,75) - PEV (p=0,042) - Onset time (p=0,004)  EG non ottiene miglioramenti statisticament e significativi rispetto al CG per: -Grado del linfedema (p=0,67) -GCLQ (p=0,79)

Do JH, et al. <sup>28</sup> 2017	RCT	Dipartimento di medicina riabilitativa dell'Asan Medical Center di Seoul, in Corea del Sud, da dicembre 2015 ad agosto 2016.	Valutare gli effetti di un programma riabilitativo complesso (CR) e della terapia complessa decongestiva (CDT) sullo stato dell'edema, sulla mobilità e sulla qualità di vita (QoL) in pazienti con linfedema unilaterale agli AAll dopo intervento chirurgico per tumore ginecologico.	<b>CAMPIONE:</b> Totale: N=40 EG: N=20 CG: N=20 <b>GENERE (M/F):</b> EG = 0/20 CG = 0/20 <b>ETA':</b> EG = 57,5 (SD ± 7,7) CG = 55,9 (SD ± 12,7) <b>BMI:</b> EG = 23,7 (SD ± 2,9) CG = 23,9 (SD ± 3,2)	<b>INCLUSIONE:</b> - Pazienti con linfedema secondario agli AAll monolaterale, dopo intervento chirurgico ginecologico con rimozione linfonodale a livello pelvico per tumore endometriale, ovarico o della cervice uterina, che è stato diagnosticato sulla base della valutazione clinica, dei risultati della linfoscintigrafia e tramite una differenza di volume del 10% tra le due gambe  <b>ESCLUSIONE:</b> - Presenza di una recidiva del tumore ginecologico o di altre malattie quali: insufficienza arteriosa, trombosi venosa profonda, insufficienza venosa cronica, malattie cardiache o renali, malattie muscoloscheletriche e disturbi neurologici - Pazienti con problemi alla pelle come cicatrici, infiammazioni o infezioni.	Programma di riabilitazione complessa (CR) combinato con terapia complessa decongestiva (CDT) per un totale di 4 settimane. CR comprende stretching, esercizi di rinforzo muscolare globali ed esercizi aerobici svolti per 40 minuti in 5 volte a settimana per la durata di 1 mese. La CDT è stata somministrata da un fisioterapista nelle prime 2 settimane e dai pazienti stessi nelle ultime 2. Questa comprende il MLD, la pressoterapia, la cura della cute ed esercizi terapeutici decongestivi.	Programma intensivo di CDT per la durata di 4 settimane. Tutti i partecipanti, per le prime due settimane, sono stati sottoposti a sedute nelle quali hanno ricevuto 30 minuti di drenaggio linfatico manuale (MLD) al giorno per 5 volte alla settimana. Subito dopo il MLD continuavano la terapia tramite una pompa pneumatica intermittente e si concludeva il posizionamento di un bendaggio multistrato compressivo. Le pazienti, inoltre, sono state addestrate anche all'esecuzione di esercizi utili da fare a casa (ad es. esercizi isometrici) e alla cura della pelle e delle unghie dei piedi. Nelle ultime due settimane il trattamento è stato svolto interamente dalle pazienti stesse seguendo le medesime modalità.	- Volume dell'arto inferiore (calcolato dalle misure delle circonferenze prese a 4 cm di intervallo dalla caviglia alla coscia) - Forza muscolare (30-s chair stand test per AAll e dinamometro per valutare estensori di ginocchio) - Sintomi del linfedema (GCLQ-K) - Qualità della vita, mobilità e fatica (EORTC QLQ-C30)	T0 = inizio T1 = 1 mese	EG ottiene miglioramenti statisticamente e significativi rispetto al CG per: - EORTC QLQ-C30 nella sezione mobilità (p=0,001) - EORTC QLQ-C30 nella sezione fatica (p=0,014) - Forza muscolare (p=0,001)  Per entrambi i gruppi si rilevano miglioramenti statisticamente e significativi in T1 rispetto a T0 per: - Volume dell'arto inferiore (p<0,05) - GCLQ-K (p<0,05)
-------------------------------------	-----	--	---	--	---	---	---	--	----------------------------	---

Liu Y, Wu X, et al. <sup>29</sup> 2021	RCT	Dipartimento di ginecologia dell'ospedale First People di Nantong, in Cina, da aprile 2017 a luglio 2018.	Valutare l'efficacia della CDT e dell'esercizio riabilitativo per la prevenzione precoce del linfedema post-operatorio agli AAIL nei pazienti con cancro ginecologico.	<b>CAMPIONE:</b> Totale: N=109 EG: N=53 CG: N=56 <b>GENERE (M/F):</b> EG = 0/53 CG = 0/56 <b>ETA':</b> EG = 54,56 (SD ± 12,50) CG = 56,96 (SD ± 11,76) <b>BMI:</b> EG = 23,66 (SD ± 2,37) CG = 23,78 (SD ± 2,20)	<b>INCLUSIONE:</b> - Tutti i pazienti devono avere una diagnosi patologica di cancro endometriale, ovarico o della cervice uterina - Tutti i pazienti devono ricevere un trattamento chirurgico come la linfadenectomia pelvica - Tutti i pazienti devono portare a termine gli esercizi riabilitativi in programma dallo studio  <b>ESCLUSIONE:</b> - Pazienti con diagnosi di altri tumori ad eccezione del cancro endometriale, ovarico e della cervice uterina - Pazienti che hanno mostrato una recidiva o delle metastasi del cancro ginecologico durante il periodo di studio - Pazienti che necessitano di un cambiamento della strategia di trattamento durante il periodo dello studio.	Programma di riabilitazione che combina assieme la CDT, esercizi riabilitativi ed educazione terapeutica per un totale di 40 giorni. La CDT comprende un trattamento di 40 minuti al giorno di MLD seguito da bendaggio compressivo. Gli esercizi riabilitativi devono essere svolti 2 volte al giorno (mattina e sera) e riguardano tutti i movimenti delle articolazioni dell'arto inferiore (anca, ginocchio e caviglia). Ripetere questi movimenti 15-20 volte ciascuno. Infine, l'educazione terapeutica consiste nel fornire consigli per evitare una produzione eccessiva di linfa, come ad esempio mantenere la pelle pulita e umida.	Sono state eseguite solamente le cure infermieristiche di routine e il trattamento postoperatorio, compresa la prevenzione dalle infezioni, le attività fisiche/motorie sotto la guida dell'infermiere e la consulenza psicologica.	- Diametro AAIL (misurato a livello delle cosce e dei polpacci) - Incidenza del linfedema secondario agli AAIL (LEL) - Sintomi del linfedema (Subjective scores) - Qualità della vita, mobilità e fatica (EORTC QLQ-C30) - Fatica correlata al cancro (BFI)	T0 = inizio T1 = 1 mese T2 = 3 mesi T3 = 12 mesi	EG ottiene miglioramenti statisticamente e significativi rispetto al CG per: - LEL (p=0,014) - EORTC QLQ-C30 in tutte e tre le sue sezioni (p<0,05) - BFI (p<0,05)  EG non ottiene miglioramenti statisticamente e significativi rispetto al CG per: - Subjective scores (p>0,05) - Diametro AAIL (p>0,05)
---	-----	---	--	--	---	---	---	---	---	---

### 3.3 Rischio di bias degli studi inclusi

Come da progetto iniziale, per valutare il rischio di bias è stata impiegata la PEDro Scale<sup>26</sup> ed i risultati ottenuti sono stati sintetizzati nella seguente tabella (Tabella IV).

**Tabella IV:** Qualità metodologica degli studi inclusi nella revisione

	<i>Wang X, et al.</i> <sup>27</sup> 2020	<i>Do JH, et al.</i> <sup>28</sup> 2017	<i>Liu Y, Wu X, et al.</i> <sup>29</sup> 2021
<i>Criterio 1</i>	Sì	Sì	Sì
<i>Criterio 2</i>	Sì	Sì	Sì
<i>Criterio 3</i>	Sì	NO	NO
<i>Criterio 4</i>	Sì	Sì	Sì
<i>Criterio 5</i>	NO	NO	NO
<i>Criterio 6</i>	NO	NO	NO
<i>Criterio 7</i>	Sì	NO	NO
<i>Criterio 8</i>	Sì	Sì	Sì
<i>Criterio 9</i>	Sì	NO	NO
<i>Criterio 10</i>	Sì	Sì	Sì
<i>Criterio 11</i>	Sì	Sì	Sì
<i>Totale</i>	8/10	5/10	5/10
<i>Qualità metodologica</i>	Alta	Buona	Buona

Per l'attribuzione del punteggio totale di ogni studio si sono consultate le annotazioni sulla compilazione della scala di PEDro (vedi *Allegato II*) per tutti gli 11 criteri presi in esame. È importante segnalare, inoltre, che il punto di ogni item della scala viene attribuito solamente quando il criterio risulta chiaramente soddisfatto: perciò è poco probabile trovare articoli con un punteggio massimo di questa scala.

Da quello che si può osservare dalla tabella, comunque, la qualità metodologica degli studi inclusi nella revisione è complessivamente buona, con una media esatta di 6 punti su 10 della scala di PEDro: infatti il primo studio presenta un basso rischio complessivo di bias (punteggio totale di 8/10), mentre gli altri due studi presentano un moderato rischio complessivo di bias (punteggio totale di 5/10).

### 3.4 Risultati e conclusioni degli studi inclusi

Le conclusioni rispetto ai risultati riportati in ciascuno studio sono sintetizzate nella tabella sinottica sottostante (Tabella V).

**Tabella V:** Tabella conclusiva dei risultati e delle conclusioni degli studi inclusi nella revisione

Autori, anno	Risultati e Conclusioni
Wang X. <i>et al.</i> <sup>27</sup> 2020	Dai risultati del presente studio la fisioterapia complessa decongestiva modificata (CDT modificata) sembra essere efficace nella prevenzione del linfedema agli arti inferiori in pazienti con carcinoma della cervice uterina dopo isterectomia radicale laparoscopica con linfadenectomia pelvica e potrebbe ritardare l'insorgenza del linfedema secondario. Infatti, come si evince dallo studio, il tempo medio di insorgenza del linfedema è di 8 mesi nel gruppo sperimentale rispetto ai 4,6 mesi del gruppo di controllo e l'incidenza del linfedema è sempre stata molto più alta nel gruppo di controllo per ogni mese all'interno del primo anno dopo la chirurgia. Quindi si sottolinea l'importanza dell'utilizzo immediato della CDT modificata insieme ad altre misure preventive (come l'educazione terapeutica) per i pazienti ad alto rischio che sono stati operati per carcinoma della cervice uterina con linfadenectomia pelvica.
Do JH. <i>et al.</i> <sup>28</sup> 2017	I risultati di questo studio hanno evidenziato che se si aggiunge un programma di riabilitazione complessa (CR) composto da esercizi di rinforzo muscolare globale, stretching ed esercizi aerobici alla classica terapia complessa decongestiva (CDT), si ottengono miglioramenti per quanto riguarda la forza muscolare degli arti inferiori, la mobilità generale della persona e la percezione di affaticamento senza andare, però, ad incrementare lo stato edematoso in pazienti con linfedema unilaterale agli arti inferiori dopo intervento chirurgico per tumore ginecologico. Lo studio ha inoltre confermato l'importanza della CDT nel ridurre l'edema dell'arto inferiore interessato e nel migliorare i sintomi tipici del linfedema quali il gonfiore, la pesantezza, il dolore e la variazione/mancanza di sensibilità.
Liu Y, Wu X. <i>et al.</i> <sup>29</sup> 2021	I risultati di questo studio hanno dimostrato che il trattamento precoce della terapia complessa decongestiva (CDT) combinata con esercizi riabilitativi può, in primo luogo, ridurre l'incidenza del linfedema agli arti inferiori secondario ad interventi chirurgici per tumori ginecologici e, in secondo luogo, migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da questa patologia (si riduce infatti la fatica correlata al cancro, i sintomi quali il dolore si gestiscono meglio e, di conseguenza, lo stato psico-fisico e motorio della persona migliora determinando anche un maggior coinvolgimento a livello sociale).

## 4. DISCUSSIONE

### 4.1 Riassunto delle evidenze

Nonostante le difficoltà riscontrate nella ricerca di forti evidenze in ambito di fisioterapia linfologica, è stato comunque possibile ottenere risultati piuttosto soddisfacenti, anche se la maggior parte degli studi presenti in letteratura era focalizzata sull'efficacia della fisioterapia nella prevenzione e trattamento del linfedema agli superiori secondario ad operazione chirurgica per tumore al seno<sup>30,31</sup>.

Per quanto riguarda il linfedema agli arti inferiori secondario a trattamenti per tumori ginecologici/urologici, confrontando le evidenze disponibili nelle banche dati elettroniche bio-mediche, si è notata un'importante variabilità in termini di: confronti di trattamento (molto spesso l'intervento sperimentale e quello di controllo sono diversi fra di loro nei vari studi perché vengono considerate diverse tecniche fisioterapiche per il trattamento di questa patologia), durata complessiva del trattamento, durata del follow-up, misure di outcome (non sono le medesime per tutti gli studi) e caratteristiche del campione (criteri di inclusione ed esclusione degli studi molto eterogenei fra loro).

Gli studi presi in esame in questa revisione sistematica sono tre RCT riguardanti l'efficacia della terapia complessa decongestiva (abbinata anche a programmi di riabilitazione composti da vari esercizi terapeutici<sup>28,29</sup>) sulla prevenzione e trattamento del linfedema agli arti inferiori secondario a trattamenti chirurgici (con rimozione linfonodale a livello pelvico) per tumori ginecologici (principalmente per tumori dell'endometrio, della cervice uterina e ovarici).

L'outcome principale che è stato indagato nei suddetti studi è il volume dell'arto inferiore edematoso, il quale viene ricavato dalle misurazioni delle circonferenze o diametri a vari livelli nell'arto inferiore interessato; questo outcome può essere espresso anche in percentuale se comparato con il volume dell'arto inferiore considerato sano o meno edematoso: si ottiene, così, la percentuale di volume in eccesso denominata PEV<sup>27</sup>. Altri outcomes indagati sono invece:

- I sintomi del linfedema, valutati tramite la somministrazione ai pazienti di un questionario composto da 20 items: il Gynecologic Cancer Lymphedema Questionnaire (GCLQ)<sup>27,28</sup>;

- La qualità della vita e la mobilità generale della persona, valutati tramite la somministrazione ai pazienti del questionario EORTC QLQ-C30<sup>28,29</sup>, ovvero l'European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire, che è composto da 30 items e suddiviso in 3 differenti sezioni: stato globale di salute, stato funzionale motorio / emotivo / cognitivo / sociale e sintomi, quali dolore e fatica. Questo questionario è ampiamente utilizzato nel mondo ed è stato validato<sup>32</sup>;
- La forza muscolare, misurata con un dinamometro o valutata tramite la somministrazione del test "30-Second Chair Stand"<sup>28</sup>, il quale consiste nel chiedere al paziente di alzarsi e sedersi ripetutamente dalla sedia il maggior numero di volte in 30 secondi per valutare la forza degli arti inferiori e la resistenza fisica allo sforzo.

Dallo studio di Wang *et al.*<sup>27</sup>, che confronta un programma di 12 settimane di fisioterapia complessa decongestiva modificata alla sola educazione terapeutica del paziente, si evince che il gruppo sperimentale ha ottenuto migliori risultati rispetto al gruppo di controllo per quanto riguarda l'incidenza del linfedema secondario agli arti inferiori e il suo tempo medio di insorgenza per tutto il periodo di follow-up dello studio. Tuttavia, lo studio presenta diversi limiti, motivo per cui i risultati vanno interpretati con cautela. In primo luogo, sono stati inclusi nello studio solamente pazienti con cancro della cervice uterina che erano considerati ad alto rischio di sviluppare linfedema postoperatorio agli arti inferiori, ovvero pazienti che avevano rimosso più di 20 linfonodi o che necessitavano di radioterapia adiuvante.

Un secondo limite di questo studio è rappresentato da un tempo di follow-up relativamente breve: infatti diversi studi<sup>33,34</sup> hanno dimostrato che una percentuale significativa di pazienti sviluppa il linfedema agli arti inferiori più di 1 anno dopo l'intervento chirurgico. Quindi sono necessari ulteriori studi per chiarire l'effetto a lungo termine della CDT modificata nella prevenzione del linfedema agli arti inferiori tra i pazienti con tumore della cervice uterina.

Infine, questo studio è stato condotto in un solo setting terapeutico limitando così, in una certa misura, la generalizzabilità dei risultati.

Lo studio di Do *et al.*<sup>28</sup>, che mette a confronto per la durata di 1 mese un programma composto dalla terapia complessa decongestiva (CDT) e da esercizi di rinforzo

muscolare globali, aerobici e stretching con la sola terapia standard CDT, mostra un miglioramento statisticamente significativo solamente nella forza muscolare degli arti inferiori, nella mobilità e nella sensazione di fatica che percepisce il paziente (migliora la sua endurance). Ciò è supportato anche da altri studi presenti in letteratura che riportano l'utilità dell'attività fisica nel migliorare la mobilità e la qualità generale della vita e nel ridurre l'affaticamento correlato alla patologia<sup>35,36</sup>.

Questo studio, però, non mostra cambiamenti statisticamente significativi per quanto riguarda lo stato edematoso dell'arto inferiore interessato da linfedema e i relativi sintomi: dunque viene evidenziata la necessaria presenza della CDT per il trattamento del linfedema agli arti inferiori dopo operazione chirurgica per tumore ginecologico. Tuttavia, lo studio presenta alcuni limiti, fra i quali la dimensione ridotta del campione indagato dallo studio e un periodo di conduzione dell'intervento riabilitativo molto breve. Inoltre, non sono state eseguite misurazioni a livello cardiopolmonare che riflettessero gli effetti dell'esercizio aerobico, non è stata effettuata nemmeno l'analisi per intenzione al trattamento e il valutatore e i partecipanti allo studio non erano "ciechi" rispetto al protocollo. In futuro, quindi, è necessario condurre uno studio con caratteristiche simili, ma con un campione più ampio e con un periodo di follow-up più lungo per misurare le variazioni dello stato dell'edema ottenute con un programma di riabilitazione complessa (CR).

Lo studio Liu, Wu *et al.*<sup>29</sup> riporta, a sua volta, l'efficacia dell'applicazione precoce della CDT combinata con esercizi riabilitativi sulla riduzione dell'incidenza del linfedema agli arti inferiori in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici per tumori ginecologici e, in secondo luogo, sul miglioramento della qualità di vita e della mobilità della persona (si riduce infatti la fatica percepita e correlata alla patologia).

Questo studio, però, presenta i seguenti limiti: ha una dimensione del campione limitata, non è stata eseguita l'analisi per intenzione al trattamento e i casi clinici provengono tutti dallo stesso setting ospedaliero.

Sono necessari, dunque, ulteriori studi per capire se gli effetti preventivi sono principalmente dati dalla CDT o dagli esercizi riabilitativi e se la combinazione di queste terapie con dei farmaci possa ulteriormente migliorare l'efficacia del trattamento per il linfedema agli arti inferiori.

In letteratura, infatti, esistono già degli studi che analizzano solamente l'efficacia degli esercizi riabilitativi per trattare pazienti oncologici: ad esempio lo studio Goo *et al.*<sup>37</sup> ha

segnalato che un programma riabilitativo composto solamente da esercizi terapeutici può migliorare la funzione cardiopolmonare, la forza muscolare e la qualità della vita dei pazienti, senza andare ad aggravare il linfedema. Purtroppo, però, questo studio è stato effettuato solo per pazienti con linfedema agli arti superiori dopo chirurgia per tumore al seno, quindi non può essere generalizzabile anche alla popolazione con linfedema agli arti inferiori.

## **4.2 Limiti dello studio**

La tesi si configura come una Revisione Sistemática di studi di intervento.

Trattandosi di una tesi di laurea, il primo limite di questa revisione è che non è stato eseguito un protocollo di revisione, pertanto non esiste nemmeno la sua registrazione. Inoltre, la conduzione della revisione in tutte le sue componenti (ricerca, selezione degli studi, estrazione dei dati e valutazione critica degli studi) è avvenuta da parte di un solo revisore, con il conseguente rischio di una ridotta affidabilità intra-operatore. Anche la sintesi dei risultati è stata eseguita da un solo revisore ed in modo narrativo, ovvero senza una valutazione quantitativa o metanalisi delle evidenze, la quale renderebbe lo studio di una valenza metodologica più alta.

Un importante limite dello studio è la scarsità di evidenze reperibili in letteratura relative all'argomento scelto e che abbiano, in particolare, una qualità metodologica molto alta: ciò rappresenta una forte limitazione ed un fattore che aumenta il rischio di bias.

In questo campo, infatti, la ricerca è molto condizionata da limiti metodologici che impediscono di stilare ricerche di alto livello, come le diverse modalità di esecuzione delle tecniche fisioterapiche in ambito linfologico (possono cambiare da operatore ad operatore), l'esperienza e la formazione pregressa del professionista e l'impossibilità di effettuare trattamenti in "cieco" per il fisioterapista ed il soggetto preso in carico.

Altro limite della revisione concerne il numero esiguo dei partecipanti agli studi e le loro caratteristiche: nei tre articoli analizzati, infatti, la popolazione era solo di genere femminile ed affetta da neoplasie ginecologiche; perciò, non sono stati presi in considerazione le prove di efficacia del linfodrenaggio per la prevenzione o trattamento del linfedema agli arti inferiori secondario a tumori uro-genitali maschili.

È importante segnalare, inoltre, che non sono stati trovati studi in letteratura che analizzavano la sola ed esclusiva efficacia del drenaggio linfatico manuale in pazienti con linfedema agli arti inferiori secondario a trattamenti per neoplasie genito-urinarie perché questo trattamento veniva sempre combinato ad altre tecniche fisioterapiche che andavano a costituire la terapia complessa decongestiva (CDT).

In aggiunta, gli interventi sperimentali e di confronto nei vari studi analizzati sono tra loro eterogenei e venivano anche somministrati con tempistiche diverse: infatti sia la durata complessiva del trattamento che del follow-up cambiava a seconda dello studio in esame. Ne consegue, dunque, l'impossibilità di effettuare un confronto mirato (ovvero statisticamente quantificabile) fra gli studi per rilevare la reale efficacia della CDT e, in particolar modo, del drenaggio linfatico manuale sulla riduzione dell'edema in persone con linfedema agli arti inferiori secondario a trattamenti per tumori della sfera ginecologica ed urologica.

Infine gli outcomes esaminati, specialmente i sintomi del linfedema (come dolore e fatica), la mobilità e la qualità della vita, sono stati indagati attraverso scale e questionari basati su autovalutazioni, che, in quanto legati all'esperienza personale del soggetto, sono difficili da oggettivizzare e rendere generalizzabili.

## 5. CONCLUSIONI

Con la presente revisione è stata indagata l'efficacia del Drenaggio Linfatico Manuale, da solo o in abbinamento ad altre tecniche fisioterapiche (terapia complessa decongestiva), nel ridurre l'edema e nel migliorare altri outcomes secondari (qualità della vita, mobilità, forza muscolare) in pazienti affetti da linfedema agli arti inferiori secondario a trattamenti per tumori genitourinari e ginecologici.

Nonostante i limiti riscontrati e la qualità metodologica degli studi inclusi non sempre ottimale, si può affermare che la terapia complessa decongestiva (CDT) e, di conseguenza, anche il drenaggio linfatico manuale (MLD) che ne fa parte, è efficace nel miglioramento dei suddetti outcomes, soprattutto nel ridurre l'edema nel breve periodo (ovvero fino ad 1 anno dal trattamento della neoplasia) e che, se applicata precocemente, può addirittura prevenire l'insorgenza del linfedema stesso.

Tuttavia, questi risultati devono essere presi con grande cautela, considerando il ruolo confondente di alcuni bias presenti negli studi, come l'assenza di cecità per soggetti, terapisti e talvolta anche valutatori, la presenza di drop-outs, il reporting non sempre accurato e preciso, la mancanza frequente dell'analisi per intenzione al trattamento, la dimensione e le caratteristiche del campione non sempre adeguate, il periodo di intervento e di follow-up molto spesso troppo brevi e via dicendo.

Inoltre, per aumentare la certezza delle evidenze, sarebbe opportuno effettuare studi con popolazioni più numerose e meno eterogenee fra loro, con interventi più specifici (isolando ad esempio le varie tecniche fisioterapiche usate nel trattamento conservativo del linfedema) e con follow-up più lunghi, al fine di comprendere meglio gli effetti e i benefici della CDT e del MLD, in considerazione anche dell'andamento cronico della patologia.

## ALLEGATI

### *Allegato I. PEDro Scale*

#### **Scala di PEDro - Italiano**

---

1. I criteri di elegibilità sono stati specificati no  si
2. I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi (negli studi crossover, è randomizzato l'ordine con cui i soggetti ricevono il trattamento) no  si
3. L'assegnazione dei soggetti era nascosta no  si
4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici no  si
5. Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento no  si
6. Tutti i terapisti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato no  si
7. Tutti i valutatori erano "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio no  si
8. I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi no  si
9. Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stato analizzato per "intenzione al trattamento" no  si
10. I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali no  si
11. Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali no  si

## Allegato II. Annotazioni sulla compilazione della PEDro Scale

- Per tutti i criteri **I punti degli item vengono conferiti solo quando un criterio risulta chiaramente soddisfatto.** Se da una lettura del report dello studio sembra che un criterio non sia soddisfatto, non bisognerebbe conferire il punto per quel criterio.
- Criterio 1 Questo criterio è soddisfatto se l'articolo descrive l'origine dei soggetti ed una lista di criteri usati per determinarne l'eleggibilità per partecipare allo studio.
- Criterio 2 Uno studio viene considerato avere usato un'assegnazione random se così viene dichiarato nell'articolo. Il metodo di randomizzazione non deve essere necessariamente specificato. Metodi quali il lancio della moneta o dei dadi si possono considerare random. Procedure di assegnazione quasi-random quali assegnazioni rispetto al numero identificativo ospedaliero o la data di nascita non soddisfano questo criterio.
- Criterio 3 *Assegnazione nascosta* significa che la persona che decide se un paziente è eleggibile per partecipare allo studio era ignara, al momento della decisione, a quale gruppo sarebbe stato assegnato il paziente. Il punto per questo criterio viene assegnato, anche quando non viene dichiarata l'assegnazione nascosta, quando l'articolo riporta che è stata usata una busta opaca sigillata o se l'assegnazione avveniva attraverso il contatto con il possessore della scheda di assegnazione che si trovava in un luogo esterno.
- Criterio 4 Per studi terapeutici, l'articolo deve descrivere almeno una misura di gravità della condizione trattata ed almeno il valore di un (diverso) obiettivo chiave alla partenza dello studio. Il valutatore dell'articolo è soddisfatto se i gruppi non differiscono in modo clinicamente significativo rispetto agli indicatori prognostici della partenza dello studio. Questo criterio è soddisfatto se sono solo presenti i dati di inizio studio dei soggetti che hanno terminato lo studio.
- Criteri 4, 7-11 *Obiettivi chiave* sono quegli obiettivi che forniscono le misure principali di efficacia (o di mancanza di efficacia) della terapia. Nella maggior parte degli studi vengono usate più variabili come obiettivi da misurare.
- Criteri 5-7 *Rendere ciechi* significa che la persona in oggetto (paziente, terapeuta o valutatore) non sapeva in quale gruppo il paziente sarebbe stato assegnato. Inoltre i soggetti ed i terapisti vengono considerati "ciechi" se si può presupporre che siano incapaci di distinguere i trattamenti usati nei diversi gruppi. In studi dove gli obiettivi chiave sono autoriportati (es scala visivo analogica, diario del dolore), il valutatore viene considerato "cieco" se il paziente era "cieco".
- Criterio 8 Questo criterio è soddisfatto solamente se l'articolo specifica chiaramente *sia* il numero dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi *sia* il numero dei soggetti da cui sono state ottenute le misure degli obiettivi chiave. Per studi dove gli obiettivi sono misurati in diversi momenti nel tempo, un obiettivo chiave deve essere stato misurato in più dell'85% dei soggetti in uno dei diversi momenti.
- Criterio 9 Un'analisi *per intenzione al trattamento* significa che se i soggetti non hanno ricevuto il trattamento (o la condizione di controllo) come da assegnazione e se le misure degli obiettivi sono presenti, l'analisi dei dati è stata eseguita come se i soggetti avessero ricevuto il trattamento (o la condizione di controllo) cui erano stati assegnati. Questo criterio è soddisfatto anche, qualora non vi sia menzione dell'analisi per intenzione al trattamento, se l'articolo afferma chiaramente che tutti i soggetti hanno ricevuto il trattamento o la condizione di controllo cui erano stati assegnati.
- Criterio 10 Una comparazione statistica *fra gruppi* comporta un confronto statistico fra un gruppo ed un altro. A seconda del disegno dello studio, questo può comportare il confronto fra due o più trattamenti od il confronto fra il trattamento od il placebo. L'analisi può essere una semplice comparazione fra i risultati misurati dopo la somministrazione del trattamento od un confronto fra le variazioni in un gruppo rispetto alle variazioni nell'altro (quando si è usata un'analisi fattoriale della varianza il secondo è spesso riportato come una "group time interaction"). Il confronto può essere in forma di verifica di un'ipotesi (che fornisce un valore "p", che indica la probabilità che i gruppi differiscano solo per l'effetto del caso) od in forma di una stima (per esempio la differenza media o mediana, o la differenza tra proporzioni, od il numero dei soggetti da trattare, od il rischio relativo o l'hazard ratio) corredata del proprio intervallo di confidenza.
- Criterio 11 La *misura puntiforme* è una misura della dimensione dell'effetto del trattamento. L'effetto del trattamento può essere descritto come differenza fra i risultati dei gruppi o come il risultato in ciascuno dei gruppi. Le *misure di variabilità* includono deviazioni standard, errore standard, intervalli di confidenza, intervalli interquartili (o altri intervalli quantili) ed intervalli. La misura puntiforme e/o le misure di variabilità possono essere mostrate in forma grafica (per esempio, la deviazione standard può essere rappresentata come barra di variabilità in un grafico) purché sia chiaro quale dato sia rappresentato graficamente (per esempio, deve essere chiaro se le barre rappresentano l'errore standard o la deviazione standard). Dove i risultati siano in categorie questo criterio è soddisfatto se viene fornito per ogni categoria il numero di soggetti di ogni gruppo.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Siegel, R. L.; Miller, K. D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.* 2020; 70(1):7-30.
- (2) Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R. L. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71(3):209-249.
- (3) Kerchner, K.; Fleischer, A.; Yosipovitch, G. Lower extremity lymphedema update: pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59(2):324-331.
- (4) Warren, A. G.; Brorson, H.; Borud, L. J.; Slavin, S. A. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg.* 2007; 59(4):464-72.
- (5) Thompson, B.; Gaitatzis, K.; Janse de Jonge, X.; Blackwell, R.; Koelmeyer, L. A. Manual lymphatic drainage treatment for lymphedema: a systematic review of the literature. *J Cancer Surviv.* 2021; 15(2):244-258.
- (6) Lasinski, B. B. Complete decongestive therapy for treatment of lymphedema. *Semin Oncol Nurs.* 2013; 29(1):20-7.
- (7) Vignes, S.; Fau-Prudhomot, P.; Simon, L.; Sanchez-Bréchet, M. L.; Arrault, M.; Locher, F. Impact of breast cancer-related lymphedema on working women. *Support Care Cancer.* 2020; 28(1):79–85.
- (8) Auvinen, A.; Moss, S. M.; Tammela, T. L. J. Absolute effect of prostate cancer screening: balance of benefits and harms by center within the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(1):243-9.
- (9) Shaneyfelt, T.; Husein, R.; Bublely, G.; Mantzoros, C. S. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2000; 18(4):847-53.
- (10) Cumberbatch, M. G. K.; Jubber, I.; Black, P. C.; Esperto, F.; Figueroa, J. D.; Kamat, A. M.; Kiemeny, L.; Lotan, Y.; Pang, K.; Silverman, D. T.; Znaor, A.; Catto, J. W. F. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol.* 2018; 74(6):784-795.
- (11) Cumberbatch, M. G.; Rota, M.; Catto, J. W.; La Vecchia, C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol.* 2016; 70(3):458-66.

- (12) Westhoff, E.; De Oliveira-Neumayer, J. M.; Aben, K. K.; Vrieling, A.; Kiemeneij, L. A. Low awareness of risk factors among bladder cancer survivors: new evidence and a literature overview. *Eur J Cancer*. 2016; 60:136-45.
- (13) Marcos-Gragera, R.; Mallone, S.; Kiemeneij, L. A.; Vilardell, L.; Malats, N.; Allory, Y.; Sant, M.; EUROCORE-5 Working Group. Urinary tract cancer survival in Europe 1999–2007: Results of the population-based study EUROCORE-5. *Eur J Cancer*. 2015; 51(15):2217-2230.
- (14) Chow, W. H.; Gridley, G.; Fraumeni, J. F.; Järnholm, B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2000; 343(18):1305-11.
- (15) Zhang, Y.; Liu, H.; Yang, S.; Zhang, J.; Qian, L.; Chen, X. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2014; 29(1):21-9.
- (16) Galaal, K.; Donkers, H.; Bryant, A.; Lopes, A. D. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10(10):CD006655.
- (17) Marth, C.; Landoni, F.; Mahner, S.; McCormack, M.; Gonzalez-Martin, A.; Colombo, N.; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4):iv262.
- (18) Peters, W. A.; Liu, P. Y.; Barrett, R. J.; Stock, R. J.; Monk, B. J.; Berek, J. S.; Souhami, L.; Grigsby, P.; Gordon, W.; Alberts, D. S. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000; 18(8):1606-13.
- (19) Alsop, K.; Fereday, S.; Meldrum, C.; DeFazio, A.; Emmanuel, C.; George, J.; Dobrovic, A.; Birrer, M. J.; Webb, P. M.; Stewart, C.; Friedlander, M.; Fox, S.; Bowtell, D.; Mitchell, G. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(21):2654-63.
- (20) Petrillo, M.; Vizzielli, G.; Fanfani, F.; Gallotta, V.; Cosentino, F.; Chiantera, V.; Legge, F.; Carbone, V.; Scambia, G.; Fagotti, A. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: proof of a concept. *Gynecol Oncol*. 2015; 139(1):5-9.

- (21) Zuther, E. J.; Cromwell, D. K.; Koehler, A. L.: Pathology. In: Zuther, E. J.; Norton, S. (Eds): Lymphedema Management, The Comprehensive Guide for Practitioners. Terza edizione. Stoccarda - New York: *Thieme*; 2013. 46-64.
- (22) Leिताo, M. M.; Zhou, Q. C.; Gomez-Hidalgo, N. R.; Iasonos, A.; Baser, R.; Mezzancello, M.; Chang, K.; Ward, J.; Chi, D. S.; Long-Roche, K.; Sonoda, Y.; Brown, C. L.; Mueller, J. J.; Gardner, G. J.; Jewell, E. L.; Broach, V.; Zivanovic, O.; Dowdy, S. C.; Mariani, A.; Abu-Rustum, N. R. Patient-reported outcomes after surgery for endometrial carcinoma: Prevalence of lower-extremity lymphedema after sentinel lymph node mapping versus lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2020; 156(1):147-153.
- (23) Pappalardo, M.; Cheng, M. H. Lymphoscintigraphy for the diagnosis of extremity lymphedema: Current controversies regarding protocol, interpretation, and clinical application. *J Surg Oncol.* 2020; 121(1):37-47.
- (24) Zuther, E. J.; Cromwell, D. K.; Koehler, A. L.: Complete Decongestive Therapy. In: Zuther, E. J.; Norton, S. (Eds): Lymphedema Management, The Comprehensive Guide for Practitioners. Terza edizione. Stoccarda - New York: *Thieme*; 2013. 129-135.
- (25) Page, M. J.; McKenzie, J. E.; Bossuyt, P. M.; Boutron, I.; Hoffmann, T. C.; Mulrow, C. D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J. M.; Akl, E. A.; Brennan, S. E.; Chou, R.; Glanville, J.; Grimshaw, J. M.; Hróbjartsson, A.; Lalu, M. M.; Li, T.; Loder, E. W.; Mayo-Wilson, E.; McDonald, S.; McGuinness, L. A.; Stewart, L. A.; Thomas, J.; Tricco, A. C.; Welch, V. A.; Whiting, P.; Moher, D. The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ* 2021; n71.
- (26) Scala di PEDro [<https://pedro.org.au/italian/resources/pedro-scale/>]. Accessed March 2023.
- (27) Wang, X.; Ding, Y.; Cai, H. Y.; You, J.; Fan, F. Q.; Cai, Z. F.; An, P. Effectiveness of modified complex decongestive physiotherapy for preventing lower extremity lymphedema after radical surgery for cervical cancer: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(6):757-763.
- (28) Do, J. H.; Choi, K. H.; Ahn, J. S.; Jeon, J. Y. Effects of a complex rehabilitation program on edema status, physical function, and quality of life in lower-limb lymphedema after gynecological cancer surgery. *Gynecol Oncol.* 2017; 147(2):450-455.

- (29) Wu, X.; Liu, Y.; Zhu, D.; Wang, F.; Ji, J.; Yan, H. Early prevention of complex decongestive therapy and rehabilitation exercise for prevention of lower extremity lymphedema after operation of gynecologic cancer. *Asian J Surg.* 2021; 44(1):111-115.
- (30) Torres Lacomba, M.; Yuste Sánchez, M. J.; Zapico Goñi, A.; Prieto Merino, D.; Mayoral del Moral, O.; Cerezo Téllez, E.; Minayo Mogollón, E. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ.* 2010; 340:b5396.
- (31) De Groef, A.; Van Kampen, M.; Dieltjens, E.; Christiaens, M. R.; Neven, P.; Geraerts, I.; Devoogdt, N. Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015; 96(6):1140-53.
- (32) Yun, Y. H.; Park, Y. S.; Lee, E. S.; Bang, S. M.; Heo, D. S.; Park, S. Y.; You, C. H.; West, K. Validation of the Korean version of the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res.* 2004; 13(4):863-8.
- (33) Hu, H.; Fu, M.; Huang, X.; Huang, J.; Gao, J. Risk factors for lower extremity lymphedema after cervical cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res.* 2022; 11(6):1713-1721.
- (34) Abu-Rustum, N. R.; Alektiar, K.; Iasonos, A.; Lev, G.; Sonoda, Y.; Aghajanian, C.; Chi, D. S.; Barakat, R. R. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol.* 2006; 103(2):714-8.
- (35) Hofman, M.; Ryan, J. L.; Figueroa-Moseley, C. D.; Jean-Pierre, P.; Morrow, G. R. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist.* 2007; 12(1):4-10.
- (36) Schmitz, K. H.; Courneya, K. S.; Matthews, C.; Demark-Wahnefried, W.; Galvão, D. A.; Pinto, B. M.; Irwin, M. L.; Wolin, K. Y.; Segal, R. J.; Lucia, A.; Schneider, C. M.; Von Gruenigen, V. E.; Schwartz, A. L.; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42(7):1409-26.
- (37) Goo, M. J.; Kim, J. H.; Lee, S. Y.; PT726. Effect of group rehabilitation program on cardiopulmonary function, quality of life in breast cancer related lymphedema patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016; 19(Suppl 1):64-5.