

*Alma Mater Studiorum – Università di Bologna*

**SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di Laurea in Fisioterapia

**Confronto tra l'efficacia del drenaggio linfatico manuale e  
dell'esercizio terapeutico nel trattamento del linfedema  
secondario al tumore al seno.  
Revisione sistematica della letteratura.**

**Tesi di Laurea in Attività seminariali**

**Presentata da:**

Agostini Bianca

**Relatrice:**

**Chiar.ma Prof.ssa**

Gatti Elisa

**Sessione I**

**Anno Accademico 2022-2023**



## ABSTRACT

**Background:** Il linfedema secondario a tumore al seno è una delle complicanze più frequenti nelle donne sottoposte ai trattamenti per la cura della neoplasia mammaria. Colpisce circa 1 paziente su 5 ed è una condizione invalidante per quanto riguarda la qualità della vita della donna. A livello riabilitativo ci sono diverse metodiche per il trattamento del linfedema, tra cui il linfodrenaggio manuale e l'esercizio terapeutico.

**Obiettivi:** L'obiettivo di questo studio è quello di indagare le evidenze presenti in letteratura concernenti l'efficacia del linfodrenaggio manuale e dell'esercizio terapeutico nel trattamento del linfedema secondario ad intervento chirurgico per tumore al seno.

**Materiali e metodi:** La ricerca è stata condotta sulle principali banche dati biomediche: PubMed, PEDro, CINAHL e Cochrane Library. La selezione degli studi è stata effettuata in base a criteri di inclusione ed esclusione. Inoltre, il limite temporale stabilito prevede di considerare solo gli studi pubblicati negli ultimi 10 anni. Non sono state poste restrizioni riguardanti la lingua. La qualità metodologica è stata valutata attraverso la PEDro scale.

**Risultati:** La ricerca e la seguente selezione hanno portato all'inclusione di 4 studi, tutti e quattro di elevata qualità metodologica. Due degli studi riguardano l'esercizio terapeutico e due il linfodrenaggio manuale. Per ogni tecnica di trattamento, uno studio ne valuta l'efficacia in pazienti con linfedema diagnosticato e l'altro ne analizza l'effetto in ambito preventivo. La sintesi dei risultati ha evidenziato, complessivamente, una non incisività di entrambi i trattamenti su gran parte degli outcome presi in considerazione.

**Conclusioni:** L'esercizio terapeutico ed il drenaggio linfatico manuale sono due trattamenti che non favoriscono la riduzione del linfedema, ma nemmeno lo esacerbano.

Sono due strategie terapeutiche ben tollerate dalle pazienti e che potenzialmente non inducono lo sviluppo di ulteriori complicanze. Secondo lo stato attuale di ricerca scientifica non è consigliabile applicarle in maniera isolata. Risulta fondamentale la multimodalità d'intervento.

**Parole chiave:** linfedema all'arto superiore, linfedema correlato a tumore al seno, cancro al seno, drenaggio linfatico manuale, esercizio attivo/terapeutico.

## ABSTRACT

**Background:** Breast cancer related lymphedema is one of the most common complications in women undergoing treatment for mammary neoplasm. It affects about 1 in 5 patients and is a disabling condition in terms of women's quality of life. At the rehabilitation level, there are several methods to treat lymphedema, including manual lymphatic drainage and therapeutic exercise.

**Objectives:** The aim of this study is to investigate the evidence in literature concerning the effectiveness of manual lymphatic drainage and therapeutic exercise in the treatment of lymphedema secondary to breast cancer surgery.

**Materials and Methods:** The search was conducted on the major biomedical databases: PubMed, PEDro, CINAHL and Cochrane Library. Studies were selected based on inclusion and exclusion criteria. In addition, the time limit was set to consider only studies published within the last 10 years. No restrictions were placed regarding language. Methodological quality was assessed through the PEDro scale.

**Results:** The search and the following selection resulted in the inclusion of 4 studies, all four of high methodological quality. Two of the studies involve therapeutic exercise and two involve manual lymphatic drainage. For each of the treatment techniques, one study assesses its effectiveness in patients with diagnosed lymphedema and the other analyzes its preventive effect. The synthesis of the results showed, overall, a non-impact of both treatments on most of the outcomes considered.

**Conclusions:** Therapeutic exercise and manual lymphatic drainage are two treatments that do not promote the reduction of lymphedema, but neither do they aggravate it.

They are two therapeutic strategies that are well tolerated by patients and potentially do not induce the development of further complications. According to the current state of scientific research, it is not advisable to apply them in isolation. Multimodality of intervention turns out to be essential.

**Keywords:** upper extremity lymphedema, breast cancer-related lymphedema, breast cancer, manual lymphatic drainage, active/therapeutic exercise.

## INDICE

<b>Cap. 1 INTRODUZIONE</b> .....	7
1.1 Razionale .....	7
1.2 Obiettivi .....	8
<b>Cap. 2 IL TUMORE ALLA MAMMELLA</b> .....	9
2.1 Epidemiologia .....	9
2.2 Eziologia .....	10
2.3 Opzioni terapeutiche .....	11
<b>Cap. 3 IL LINFEDEMA SECONDARIO AL TUMORE AL SENO</b> .....	13
3.1 Il sistema linfatico .....	13
3.2 Il linfedema .....	13
3.3 Il linfedema secondario al tumore al seno .....	15
3.4 Attuali trattamenti .....	16
<b>Cap. 4 IL LINFODRENAGGIO MANUALE E L'ESERCIZIO TERAPEUTICO</b> .....	18
4.1 Il linfodrenaggio manuale .....	18
4.2 L'esercizi terapeutico .....	19
<b>Cap. 5 MATERIALI E METODI</b> .....	20
5.1 Criteri di eleggibilità degli studi .....	20
5.2 Fonti e strategie di ricerca .....	21
5.3 Metodo di selezione degli studi .....	23
5.4 Valutazione della qualità metodologica degli studi .....	23
<b>Cap. 6 RISULTATI</b> .....	25
6.1 Selezione degli studi .....	25
6.2 Caratteristiche degli studi .....	27
6.3 Qualità metodologica degli studi .....	30
6.4 Risultati e limiti degli studi .....	30
<u>De Vrieze et al.; 2022</u> .....	30
<u>Ammitzbøll et al.; 2019</u> .....	31
<u>Devoogdt et al.; 2018</u> .....	32
<u>Cormie et al.; 2013</u> .....	33
<b>Cap. 7 DISCUSSIONE</b> .....	35
7.1 Sintesi delle evidenze.....	35
7.2 Limiti della revisione.....	36

<b>7.3 Conclusioni</b> .....	37
<b>Bibliografia</b> .....	38

## CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

### 1.1 Razionale

Il carcinoma mammario è la neoplasia più frequentemente diagnostica sia in Italia che a livello mondiale e rappresenta la principale causa di morte per cancro nella popolazione femminile.

Il rischio di ammalarsi aumenta progressivamente con l'età. Per questo motivo, considerando il continuo invecchiamento della popolazione italiana, l'incidenza nel nostro paese è in aumento. D'altra parte, grazie ai progressi terapeutici ed ai programmi di *screening* per la prevenzione, la mortalità è in riduzione <sup>(1)</sup>.

Il linfedema è la conseguenza negativa più frequente che si manifesta successivamente ai trattamenti per la cura del tumore (chirurgia, radioterapia e chemioterapia). Si stima che circa 1 paziente su 5 ne sia affetta.

Il linfedema secondario al tumore al seno è il risultato di un malfunzionamento del sistema linfatico che causa un insufficiente drenaggio dei vasi linfatici. L'accumulo di liquido linfatico nei tessuti porta al rigonfiamento dell'arto omolaterale al sito di lesione <sup>(2)</sup>.

È una condizione cronica ed ha un significativo impatto negativo sulla vita delle pazienti, sia a livello fisico, comportando dolore, diminuzione del rom, limitazione nelle attività, sia a livello psicologico in quanto può causare ansia, depressione ed insicurezza <sup>(3)</sup>.

La terapia standard per il trattamento del linfedema è la *Complex Decongestive Therapy* (CDT), la quale comprende: cura della cute, bendaggio compressivo (o manicotto compressivo), linfodrenaggio manuale ed esercizio.

Per quanto riguarda l'esercizio attivo, è noto che induca le contrazioni muscolo-scheletriche. Queste rappresentano un importante meccanismo di regolazione per la circolazione venosa e linfatica. Inoltre, favorisce la formazione di nuove vie di drenaggio linfatico e stimola la linfangiogenesi, cioè il meccanismo di formazione di nuovi vasi linfatici.

Il drenaggio linfatico manuale, invece, porta al miglioramento della circolazione linfatica e favorisce la stimolazione dei capillari linfatici primari e dei vasi linfatici. Questo facilita la rimozione del liquido interstiziale ed incentiva l'assorbimento di proteine da parte dei capillari linfatici <sup>(4)</sup>.

La grande diffusione di queste due strategie riabilitative, abbinate o utilizzate singolarmente, ha portato a domandarsi quale sia la loro reale efficacia nel trattamento del linfedema secondario al tumore al seno e se, confrontandole, una risulti più vantaggiosa rispetto all'altra.

## **1.2 Obiettivi**

L'obiettivo di questa revisione sistematica è quello di indagare l'efficacia del drenaggio linfatico manuale e dell'esercizio terapeutico nel trattamento del linfedema secondario ad intervento chirurgico per tumore al seno.

Per il raggiungimento dell'obiettivo, si analizzano le evidenze della letteratura, presenti sulle principali banche dati biomediche e si prendono in considerazione solo studi controllati randomizzati.



## CAPITOLO 2: IL TUMORE ALLA MAMMELLA

### 2.1 Epidemiologia

Il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne in Italia e primo per incidenza complessiva nella popolazione generale, in cui circa un tumore maligno ogni tre (30%) è un tumore mammario. Il cancro al seno rappresenta il 41% di tutti i tumori femminili sotto i 50 anni di età, il 35% tra i 50 e i 69 anni e il 22% nelle donne over 70. Nel 2022, in Italia, sono state eseguite 55.700 nuove diagnosi. Ad oggi questo tumore rappresenta il 30,3% di tutti quelli che colpiscono le donne e il 15,1% di tutti i tumori diagnosticati in Italia, seguito dal carcinoma del colon-retto, del polmone, della prostata e della vescica<sup>(5)</sup>. Il tumore al seno risulta essere, anche a livello mondiale, il primo per incidenza, con più di 2,2 milioni di casi accertati nel 2020,

È la prima causa di morte che si verifica con una percentuale differente in relazione all'età: rappresenta il 28% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni. Nel nostro paese, dalla fine degli anni Novanta, si osserva una continua diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-0,8%/anno), attribuibile a una maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e ai progressi nell'ambito terapeutico. Grazie allo screening e all'aumentata consapevolezza delle donne, la maggior parte dei tumori maligni mammari è diagnosticata in fase iniziale: il vantaggio ottenuto è che il trattamento chirurgico è per la maggior parte dei casi conservativo e la terapia somministrata ha una maggiore efficacia. Questo aumenta in modo significativo la probabilità di sopravvivenza a 5 anni. Il valore medio italiano della proporzione di donne che hanno eseguito lo screening mammografico, tra quelle aventi diritto nel 2021, si attesta al 46,3%. L'aderenza allo screening si differenzia tra le tre macro-aree, con un'evidente discrepanza tra Nord e Sud. Nel 2020, al Nord, i livelli di adesione si sono ridotti significativamente al 40%, dopo il periodo di stabilità del 2018-2019, in cui il valore si aggirava intorno al 61%. La causa principale di tale riduzione è stata identificata nella diffusione del Covid-19. Nel 2021, si assiste a un ritorno ai valori pre-pandemici. Al Centro, nel biennio 2018-2019, la percentuale di mammografie eseguite si attestava intorno al 50%, per poi subire una riduzione al 38% nel 2020. Mentre, nel 2021, è stato raggiunto il 48%. Al Sud e nelle Isole i livelli di copertura sono sempre stati notevolmente inferiori rispetto alle altre zone (intorno al 20-21%). Si assiste ad un sensibile peggioramento nel 2020 (12%) e ad un successivo recupero nel 2021 (23,2%)<sup>(5)</sup>.

## 2.2 Eziologia

Il cancro della mammella si sviluppa in seguito ad una crescita incontrollata di alcune cellule che costituiscono i tessuti del seno. Le cause esatte di questa trasformazione non sono chiare, tuttavia esistono molteplici fattori che ne aumentano le probabilità. Alcuni di questi fattori sono detti modificabili, in quanto si può agire su di essi per ridurre il rischio di sviluppare un tumore, mentre altri fattori non sono modificabili.

Tra i fattori non modificabili vi sono: una storia, familiare o personale, di tumore mammario e l'età. Il rischio di ammalarsi aumenta con l'avanzare dell'età, 8 casi su 10 di tumore del seno, infatti, riguardano donne con più di 50 anni. Relativamente alla familiarità, si stima che una percentuale compresa tra il 5 e il 7 % dei tumori mammari sia su base ereditaria, ovvero, è correlata alla presenza di una mutazione trasmessa di specifici geni. Tra i geni più noti e studiati vi sono il BRCA1, sul cromosoma 17 e il BRCA2, sul cromosoma 13: le mutazioni di questi geni sono responsabili circa del 50% delle forme ereditarie di cancro del seno<sup>(7)</sup>.

Gli ormoni hanno un ruolo di primo piano nel determinare il rischio di neoplasia mammaria. Gli estrogeni sono ormoni fisiologicamente presenti nell'organismo femminile e sono fondamentali per la salute riproduttiva ma, in alcuni casi, possono stimolare la crescita delle cellule tumorali. Maggiore è l'esposizione a questi ormoni, più aumenta il rischio di cancro<sup>(8)</sup>.

Infine, i fattori di rischio modificabili sono quelli legati ad abitudini e comportamenti di vita della paziente. Tra i principali troviamo:

- Il fumo: recenti studi hanno confermato la correlazione tra fumo (sia attivo che passivo) e rischio di sviluppo del carcinoma mammario. In aggiunta a ciò, per le fumatrici, aumenta anche il rischio di recidiva e, se sottoposte a radioterapia, si assiste ad un incremento della probabilità di complicanze a livello cardiaco e polmonare.
- Il consumo di alcolici: la probabilità di ammalarsi è direttamente proporzionale al quantitativo di alcol consumato e in particolare, a livello statistico, è emerso che per ogni 200 donne che bevono due unità alcoliche al giorno, si registrano 3 casi in più di cancro al seno.
- Il sovrappeso e l'obesità: per le donne che raggiungono la menopausa in situazioni di sovrappeso o obesità la probabilità di ammalarsi aumenta. Ciò può essere dovuto alla maggiore produzione di estrogeni, che è comune nelle persone con un'elevata percentuale di grasso corporeo.

## 2.3 Opzioni terapeutiche

Per identificare la terapia adeguata a cui deve essere sottoposta la paziente, è necessario attribuire uno stadio al tumore. Anche per il tumore mammario, come per gli altri, si utilizza il sistema di stadiazione TNM. Esso valuta tre parametri specifici: l'estensione della malattia (T), il coinvolgimento dei linfonodi (N) e la presenza di metastasi (M) <sup>(7)</sup>.

Valutate le condizioni della paziente, le caratteristiche molecolari e di diffusione della malattia si può procedere con la scelta del percorso terapeutico. Quest'ultimo comprende diverse opzioni che possono anche essere combinate tra loro: la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia, la terapia ormonale e la terapia biologica.

- La chirurgia può essere applicata solo a tumori non metastatici e corrisponde solitamente al primo step del processo terapeutico. Ne esistono due tipologie:

- La chirurgia conservativa, anche detta quadrantectomia, rimuove soltanto la porzione di seno interessata dalla lesione, a seguito di una attenta valutazione. Vengono valutate varie componenti: ad esempio la tipologia di tumore, le dimensioni e la localizzazione. L'equipe medica, sulla base della valutazione, decide come intervenire: rimuovendo soltanto il tumore, e una piccola parte del tessuto circostante, o rimuovendo una porzione più estesa della mammella, corrispondente a circa un quarto. Successivamente alla chirurgia conservativa può essere somministrata la radioterapia per eliminare le eventuali cellule tumorali residue. Secondo le evidenze, per i tumori allo stadio iniziale, la terapia conservativa e la radioterapia sono equamente efficaci alla mastectomia.
- La mastectomia, invece, consiste nella rimozione dell'intero tessuto della mammella, compreso il capezzolo. Potrebbe essere necessario anche un intervento più invasivo, nell'eventualità in cui il tumore si estendesse ai linfonodi. Questo tipo di intervento, noto come svuotamento ascellare, comporta anche la rimozione dei linfonodi situati sotto le ascelle. Per determinare, o meno, il coinvolgimento dei linfonodi, viene utilizzata la tecnica del cosiddetto "linfonodo sentinella". Il linfonodo sentinella è il primo bersaglio che viene invaso dalle cellule tumorali migrate dal tumore. Di conseguenza, la sua valutazione può determinare se il tumore si è diffuso in altri tessuti o è circoscritto al seno <sup>(8)</sup>.

- La radioterapia distrugge le cellule tumorali attraverso l'utilizzo di dosi controllate di radiazioni. Questa terapia viene per lo più utilizzata a seguito della chirurgia e della chemioterapia per eliminare eventuali cellule residue. Inoltre, può essere prescritta anche con l'obiettivo di prevenire il rischio di recidive locali e nuove neoplasie <sup>(7)</sup>.

- La chemioterapia equivale alla somministrazione di potenti farmaci che agiscono sopprimendo le cellule tumorali. Se ne distinguono due tipi: la chemioterapia adiuvante, e quella neo-adiuvante. La prima, viene somministrata a seguito dell'intervento chirurgico per eliminare le cellule tumorali residue. La forma neo-adiuvante, invece, viene utilizzata prima del trattamento chirurgico per ridurre le dimensioni del tumore, facilitandone poi l'asportazione.

- La terapia ormonale consiste in un trattamento farmacologico volto a ridurre i livelli di determinati ormoni. La crescita di alcuni tumori del seno è, infatti, stimolata dagli estrogeni. Per tale ragione, questi tumori vengono definiti "positivi per il recettore degli estrogeni". Esistono vari farmaci utilizzati nella terapia ormonale, prescritti in base alle caratteristiche della persona e del tumore.

- La terapia biologica è fondamentale quando le cellule tumorali possiedono specifiche caratteristiche molecolari, motivo per cui la terapia è nota anche come "a bersaglio molecolare". Consiste nella somministrazione di farmaci che agiscono contro target specifici. Alcuni tumori, ad esempio, presentano una quantità eccessiva di una proteina nota come Her2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) sulla loro superficie. Questa proteina normalmente regola la crescita delle cellule, ma se presente in sovrannumero ne provoca una proliferazione incontrollata. Per questi tumori, definiti "positivi per HER2", viene somministrato il trastuzumab, un anticorpo monoclonale che è in grado di legarsi a tale proteina evitando la crescita e la moltiplicazione delle cellule tumorali <sup>(8)</sup>.

## **CAPITOLO 3: IL LINFEDEMA**

### **3.1 Il sistema linfatico**

Il sistema linfatico fa parte del sistema immunitario ed ha un ruolo centrale nella difesa del nostro organismo. La sua funzione principale è, infatti, quella di produrre, mantenere e distribuire i linfociti e le varie cellule linfoidi, che rappresentano un sistema difensivo contro le infezioni e gli agenti esterni.

Il sistema linfatico è un complesso di:

- vasi linfatici, che originano nei tessuti periferici e terminano nelle vene;
- tessuti linfoidi;
- organi linfoidi che si trovano in tutto il corpo e si suddividono in primari (midollo osseo rosso e timo, da cui si formano i linfociti) e secondari (linfonodi e milza, in cui i linfociti sono attivati);
- cellule linfoidi che comprendono linfociti e, in numero minore, fagociti.

Tutte queste componenti cooperano per garantire un'adeguata circolazione della linfa, ovvero del fluido che riempie gli spazi intercellulari

La circolazione linfatica ha origine negli spazi interstiziali. Dove i vasi pre-linfatici indirizzano la quantità eccessiva di liquido interstiziale verso i capillari. Termina, invece, tramite il dotto toracico e il dotto linfatico destro, nelle vene alla base del collo. Il dotto toracico è responsabile della raccolta della linfa proveniente dalla parte inferiore del corpo e dalla porzione sopradiaframmatica sinistra. Il dotto linfatico destro, più piccolo, raccoglie la linfa dal lato destro del corpo superiormente al diaframma.<sup>(9)</sup>

### **3.2 Il linfedema**

Quando il sistema linfatico, a causa di un malfunzionamento, non è in grado di drenare l'intero quantitativo di linfa prodotta in un determinato territorio anatomico, crea un edema da stasi linfatica, anche detto linfedema<sup>(10)</sup>.

Il linfedema è dunque un aumento di volume, visibile e palpabile, di un arto o di un distretto corporeo, dovuto ad accumulo linfatico interstiziale<sup>(11)</sup>.

Il linfedema può essere di due tipi: primario o secondario.

Il linfedema primario è determinato da alterazioni anatomiche-costituzionali del sistema linfatico e si suddivide in tre forme:

- familiare, corrispondente al 4%;
- sindromica, corrispondente al 6%;
- sporadica, corrispondente al 90%.

Il linfedema secondario è causato da un danno o da un'ostruzione delle vie linfatiche, come conseguenza di varie cause esterne, quali ad esempio:

- traumi fisici o chimici;
- infezioni;
- cause iatrogene (farmaci, lesioni chirurgiche, radioterapia, linfadenectomia...);
- neoplasie;
- immobilità.

Mediante un'accurata anamnesi, un'attenta ispezione e una palpazione mirata, il linfologo generalmente giunge alla diagnosi di linfedema. Per dirimere eventuali dubbi e formulare con sicurezza un programma terapeutico adeguato alla paziente, ci si può avvalere di esami diagnostici strumentali. Il *gold standard* diagnostico nel linfedema è la linfoscintigrafia, un esame specifico per lo studio del sistema linfatico che però non viene prescritto a tutti i pazienti. Il linfologo, in genere, lo richiede per la forma congenita del linfedema e raramente per quella secondaria<sup>(12)</sup>.

Attraverso l'esame clinico del linfologo e con l'eventuale ausilio degli esami strumentali, si può determinare la stadiazione della malattia. Ciò consiste nell'individuare il livello di severità raggiunto dal linfedema di un dato paziente. L'*International Society of Lymphology* (ISL) ha proposto nel 2009 una classificazione del linfedema che prevede 4 stadi clinici:

- Stadio 0 – subclinico: non è presente un gonfiore evidente nonostante si manifesti una riduzione della capacità di trasporto linfatico. Questo stadio può durare per molto tempo.
- Stadio I – gonfiore lieve, l'edema regredisce spontaneamente con l'elevazione dell'arto.
- Stadio II – edema permanente, non scompare spontaneamente con l'elevazione dell'arto ed è presente il segno della fovea. Iniziale presenza di tessuto fibrotico.

- Stadio III – edema importante, con tessuto fibrotico più evidente. Proliferazione tissutale che comporta alterazione del normale profilo anatomico come la scomparsa di salienze ossee e tendinee. Presenza di elefantiasi linfostatica (grado estremo) e ispessimento della cute <sup>(10)</sup>.

Un arto può presentare le caratteristiche di più di uno stadio allo stesso momento, ciò identifica la presenza di alterazioni in diversi territori linfatici.

È stata proposta, sempre dall'*International Society of Lymphology* (ISL), anche una classificazione clinica del grado di volume del linfedema che prevede tre stadi: grado minimo (aumento tra il 5% e il 20% del volume dell'arto), grado moderato (aumento del 20-40 %) o grado grave (aumento >40%) <sup>(13)</sup>.

### **3.3 Il linfedema secondario a tumore al seno**

Il linfedema oncologico dell'arto superiore è la complicanza più frequente nelle donne operate di carcinoma alla mammella. È una patologia cronica, progressivamente degenerativa se non trattata precocemente e porta ad una condizione di limitazione funzionale dell'arto interessato, oltre che a ripercussioni di carattere sociale e sulla qualità della vita delle pazienti.

Il linfedema secondario al tumore al seno può manifestarsi sia a seguito di radioterapia che di chemioterapia. Risulta, però, più spesso associato agli interventi chirurgici di linfadenectomia, che prevedono l'asportazione di uno o più linfonodi; l'incidenza aumenta a seconda del numero di linfonodi rimossi (aumento del 4% per ogni linfonodo rimosso). Questo tipo di intervento è il più frequentemente correlato all'insorgenza del linfedema all'arto superiore. Ciò è spiegato dal fatto che vengono interessati i linfonodi ascellari, per mezzo dei quali, in condizioni normali, si avrebbe il 75% del drenaggio della linfa a livello del seno. A seguito della loro rimozione si avrà un'insufficienza linfatica.

L'effettiva incidenza del linfedema, ad oggi, non è certa a causa dell'ampia variabilità dei metodi diagnostici utilizzati e delle terapie effettuate. L'incidenza può oscillare tra il 10% e il 30% a seguito di dissezione ascellare dei linfonodi, tra lo 0% e il 23% dopo biopsia del linfonodo sentinella e tra il 21% e il 51% successivamente ad intervento chirurgico di dissezione ascellare associata a trattamento radioterapico.

Risulta imprevedibile anche il tempo di comparsa del linfedema che può manifestarsi nell'immediato, o fino a 60 mesi dall'intervento <sup>(10)</sup>.

### 3.4 Attuali trattamenti

Le terapie per il trattamento del linfedema sono divise in conservative e chirurgiche. Assumono una grande importanza, in entrambe le terapie, la cura della cute, l'educazione, l'addestramento del paziente e una corretta attività fisica. Quest'ultima si compone di esercizi di pompaggio muscolare, svolti come attività di vita quotidiana. Oltre a ciò, anche l'elevazione dell'arto, in particolare durante la notte, può essere utile al miglioramento della condizione dei pazienti <sup>(13)</sup>.

Il *gold standard* terapeutico risulta essere il metodo conservativo, chiamato *Complex Decongestive Therapy* (CDT), noto anche come *Combined Physical Therapy* (CPT) o *Complex Decongestive Physiotherapy* (CDP).

La CDT è una terapia operatore-dipendente e in quanto tale necessita di un'accurata formazione da parte del fisioterapista per essere somministrata. Essa rappresenta il fulcro centrale del progetto riabilitativo individuale del paziente con linfedema, ma non è l'unico strumento utilizzato. Infatti, il progetto terapeutico include programmi volti al miglioramento della condizione clinica e della qualità della vita del paziente (programmi nutrizionali, supporto psicologico etc...) <sup>(14)</sup>.

Questo trattamento conservativo decongestivo si sviluppa in due fasi:

- Fase I, decongestionante: è la fase di "attacco" all'arto linfedematoso, che ha come obiettivo quello di far regredire il più possibile l'edema, andando ad evitare la formazione di tessuto fibrotico. Questa fase comprende la cura della cute, il drenaggio linfatico manuale, il bendaggio compressivo e gli esercizi isottonici, che devono essere svolti a bendaggio già confezionato.
- Fase II, di mantenimento: è direttamente conseguente alla prima fase e mira a conservare ed ottimizzare i risultati ottenuti. Comprende sempre la cura della cute, l'automassaggio da parte della paziente, adeguatamente addestrata, e gli esercizi isottonici, da svolgersi con tutore elastico su misura <sup>(15)</sup>.

Per le pazienti con linfedema secondario al tumore al seno è stata dimostrata l'utilità sia del bendaggio compressivo che del drenaggio linfatico manuale. Il solo utilizzo del bendaggio compressivo apporta miglioramenti nelle fasi iniziali del linfedema, cioè in linfedemi di stadio I. Mentre ci sono pareri contrastanti sul singolo utilizzo del drenaggio linfatico manuale. Per questi motivi, solitamente, non vengono somministrati separatamente ma in modo combinato <sup>(13)</sup>.



Il trattamento chirurgico non corrisponde alla terapia *standard*, ma viene utilizzato per trattare i pazienti con grave linfedema, in cui la terapia conservativa non ha portato sufficienti miglioramenti. In ogni caso, il trattamento decongestivo deve essere incluso nella riabilitazione post-chirurgica per poter mantenere il volume perso <sup>(16)</sup>.

## **CAPITOLO 4: IL LINFODRENAGGIO MANUALE E L'ESERCIZIO TERAPEUTICO**

### **4.1 Il linfodrenaggio manuale**

Il drenaggio linfatico manuale (DLM) è una particolare tecnica di massaggio, che si distingue dalle altre per la sua delicatezza. Si tratta di un approccio che non deve mai provocare dolore o arrossamento cutaneo e ha un ritmo solitamente lento. Il fisioterapista deve esercitare una minima pressione di 30-40 mmHg che mira a stimolare la linfangiomotricità, cioè il principale meccanismo di trasporto linfatico <sup>(17)</sup>.

Solitamente, il DLM si realizza attraverso tre manovre:

1. Manovra di preparazione delle stazioni linfonodali: comprende diverse manovre pressorie molto delicate che sono dirette in senso centripeto sul pacchetto linfonodale stesso.
2. Manovra di mobilizzazione o richiamo, che va a stimolare la contrattilità dei linfangioni. In condizioni di stasi della linfa, permette di stimolare e ripristinare la capacità di contrazione dei collettori linfatici.
3. Manovra di recupero o riassorbimento, che porta al recupero dell'edema dagli spazi interstiziali. Rappresenta la manovra più significativa ed è quella su cui è necessario concentrarsi maggiormente durante il trattamento <sup>(15)</sup>.

Data la sua delicatezza e la sua azione superficiale, il linfodrenaggio può essere eseguito a breve distanza dall'intervento, dopo essersi accertati dell'assenza di controindicazioni. Generalmente, nei primi tempi, le sedute hanno frequenza giornaliera con lo scopo di migliorare quanto più possibile il linfedema. In seguito, tenderanno a ridursi progressivamente fino ad arrivare ad un solo appuntamento settimanale. Infine, nella fase di *follow-up* e mantenimento, la frequenza corrisponderà ad una seduta ogni due settimane. Chiaramente non sono tempistiche assolute, ma devono essere adattate soggettivamente ad ogni paziente <sup>(18)</sup>.

## 4.2 L'esercizio terapeutico

L'esercizio fisico, come forma di trattamento per le donne con linfedema unilaterale legato al cancro al seno, ha assunto un'importanza crescente nell'ultimo decennio.

Secondo le evidenze la partecipazione all'attività fisica, compreso l'esercizio terapeutico, non nuoce e può migliorare i sintomi associati al linfedema, oltre che la funzione, la forma fisica e la qualità della vita <sup>(13)</sup>.

Il fattore principale di regolazione della circolazione venosa e linfatica è rappresentato dalle contrazioni muscolari. Inoltre, è noto che l'esercizio abbia un effetto benefico sulla riduzione e il mantenimento del peso corporeo, sull'aumento dell'energia e sul miglioramento della condizione clinica legata alla malattia. Ciò comporta benefici a livello psico-sociale.

È importante svolgere gli esercizi in maniera graduale, stabilendo un tempo adeguato di allenamento e una corretta progressione nel programma. L'edema deve essere sempre monitorato ed è necessario che vengano eseguiti con tutore elastico o bendaggio compressivo.

Possono essere effettuati vari tipi di esercizi:

- Esercizi di respirazione: i movimenti del diaframma e il respiro addominale risultano di fondamentale importanza per il ritorno linfatico, questo perché favoriscono il drenaggio dei fluidi in senso centripeto.
- Esercizi di resistenza: portano ad un miglioramento della forza del muscolo, ad un incremento della resistenza di tendini, legamenti e ossa e contribuiscono al mantenimento del peso corporeo. Gli esercizi vengono svolti, solitamente, in ripetizioni contro un carico di resistenza, progressivamente graduale, secondo le capacità della paziente. L'obiettivo è quello di incrementare il ritorno linfatico senza apportare ulteriore stress al sistema già compromesso.
- Esercizi aerobici: contrariamente a quello che si possa pensare, è essenziale che le pazienti con linfedema rimangano attive. È possibile praticare sport, escludendo alcune attività che impattano negativamente sull'arto superiore, come tennis, pugilato o golf. Sono da preferire attività in acqua alta, yoga, pilates o nordic walking.
- Esercizi decongestivi: sono esercizi isotonici, da svolgersi preferibilmente attivamente, inizialmente sotto supervisione del fisioterapista e successivamente in autonomia al domicilio. Il programma di esercizi dovrà essere adeguato alla condizione della paziente, evitando di causare dolore o disagio durante i movimenti. L'indicazione fornita alle pazienti è quella di eseguire gli esercizi giornalmente per 15 minuti, e successivamente elevare l'arto per 10 minuti <sup>(15)</sup>.

## CAPITOLO 5: MATERIALI E METODI

### 5.1 Criteri di eleggibilità degli studi

L'obiettivo di questa revisione della letteratura è quello di indagare e produrre una sintesi qualitativa delle evidenze riguardanti l'efficacia del drenaggio linfatico manuale e dell'esercizio terapeutico nel trattamento del linfedema secondario al tumore al seno.

È stato formulato un quesito clinico: “Quale metodica, tra il linfo-drenaggio manuale e l'esercizio terapeutico, è più efficace per il miglioramento, inteso come riduzione di volume dell'arto, del linfedema secondario ad intervento chirurgico per cancro al seno?”

Da questo quesito nasce il seguente P.I.C.O.(S).

P: pazienti con linfedema secondario a tumore al seno, sottoposte ad intervento chirurgico

I: drenaggio linfatico manuale

C: esercizio terapeutico

O: miglioramento del linfedema

S: *randomized controlled trial* (RCT)

Per svolgere questa revisione della letteratura, dunque, sono stati ricercati RCT che comprendessero come campione studiato donne con linfedema monolaterale a un arto superiore, secondario al trattamento chirurgico di un pregresso tumore al seno. Non sono state poste restrizioni riguardo lo stadio del linfedema e la fase del trattamento.

Criteri di inclusione:

- pazienti sottoposte ad intervento chirurgico per tumore al seno, a rischio linfedema o con linfedema;
- trattamento fisioterapico con il drenaggio linfatico manuale e/o l'esercizio terapeutico;
- studi che hanno come outcome (primario, ma anche secondario) la valutazione del volume dell'arto interessato;
- anno di pubblicazione compreso tra il 2013 e il 2023;
- RCT;
- articoli in *free full-text*.

Criteri di esclusione:

- pazienti non sottoposte ad intervento al seno;
- articoli con titolo o abstract non pertinenti;
- anno di pubblicazione antecedente al 2013.

## 5.2 Fonti e strategie di ricerca

Le ricerche sono state condotte a partire da Luglio 2023 e sono state concluse a Settembre 2023. Sono state effettuate sulle principali banche dati di letteratura biomedica quali:

- PubMed<sup>(19)</sup>;
- The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials)<sup>(20)</sup>;
- PEDro (Physiotherapy Evidence Database)<sup>(21)</sup>;
- CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)<sup>(22)</sup>.

È stato posto un limite temporale corrispondente agli ultimi dieci anni e sono state utilizzate le seguenti parole chiave: “*breast cancer related lymphedema*”, “*upper limb lymphedema*”, “*breast cancer*”, “*manual lymphatic drainage*”, “*active exercise*”, “*therapeutic exercise*”, combinate con gli opportuni operatori booleani.

Su pubmed sono state effettuate tre ricerche avanzate che hanno portato i seguenti risultati:

- *Upper limb lymphedema AND breast cancer AND (manual lymphatic drainage OR active exercise)*: 123 risultati
- *Breast cancer related lymphedema AND (manual lymphatic drainage OR active exercise)*: 269 risultati
- *Breast cancer related lymphedema AND manual lymphatic drainage AND active exercise*: 68 risultati

Su Cochrane Library sono state eseguite tre ricerche avanzate: due di queste con la modalità “*search*” e l’ultima con la modalità “*search manager*”.

Nel primo caso, con “*search*”, sono emersi i seguenti risultati:

- *Upper limb lymphedema AND breast cancer AND active exercise*: 35 risultati
- *Upper limb lymphedema AND breast cancer AND manual lymphatic drainage*: 46 risultati

Con “*search manager*” è stata utilizzata la seguente stringa di ricerca:

(#1 OR #2) AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6), dove:

#1 “*breast cancer related lymphedema*”

#2 “*upper limb lymphedema*”

#3 “*manual lymphatic drainage*”

#4 “*exercises*”

#5 “*active exercise*”

#6 “*therapeutic exercise*”

Questa ricerca ha portato 58 risultati.

Su PEDro sono state condotte due ricerche avanzate, secondo i seguenti gli schemi:

- *Abstract & Title: “breast cancer related lymphedema” → Therapy: “stretching, mobilisation, manipulation, massage” → Problem: “oedema” → Body Part: “upper arm, shoulder or shoulder girdle” → Subdiscipline: “oncology” → Published Since: “2013” → Match All Search terms (AND)*

- *Abstract & Title: “breast cancer related lymphedema” → Therapy: “strength training” → Problem: “oedema” → Body Part: “upper arm, shoulder or shoulder girdle” → Subdiscipline: “oncology” → Published Since: “2013” → Match All Search terms (AND)*

La prima ha raccolto 21 risultati, mentre la seconda 20.

Infine, su CINAHL è stata utilizzata la modalità di ricerca avanzata, con le seguenti tre stringhe:

- *Breast cancer related lymphedema AND manual lymphatic drainage AND physical activity: 62 risultati*
- *Breast cancer related lymphedema AND manual lymphatic drainage: 150 risultati*
- *Breast cancer related lymphedema AND physical activity: 10 risultati*

### 5.3 Metodo di selezione degli studi

La ricerca e la selezione degli studi è stata condotta da un solo revisore indipendente. Sono stati utilizzati i criteri del diagramma di flusso del Prisma *Statement* 2020 <sup>(23)</sup>: identificazione, screening ed inclusione.

Una volta raccolti tutti i risultati, ottenuti applicando le varie stringhe di ricerca, sono stati rimossi i duplicati. Dopodiché è stata effettuata una prima procedura di screening attraverso la lettura di titolo e abstract, la quale ha portato all'esclusione degli articoli non pertinenti. Infine, è stata fatta un'ultima analisi per valutare l'eleggibilità, verificando i criteri di inclusione ed esclusione.

L'intero processo di selezione è stato schematizzato con il PRISMA *Flow Diagram* <sup>(23)</sup> al paragrafo "6.1 Selezione degli studi" (Figura 1).

### 5.4 Valutazione della qualità metodologica degli studi

Per valutare la qualità metodologica degli studi è stata utilizzata la PEDro *Scale* <sup>(24)</sup>. La scala è stata emendata l'ultima volta il 21 giugno 1999 e la traduzione italiana è stata completata 19 Maggio 2014. È stata sviluppata per determinare la qualità e valutare il rischio di *bias* degli studi clinici ed identifica gli 11 criteri per i quali un RCT deve venire esaminato. 10 di questi criteri (dal 2 all'11) riguardano la validità interna e statistica dello studio, mentre il primo riguarda la validità esterna.

Gli studi sono valutati sulla base di quanto gli autori riferiscono. Se nello studio non viene riportato un particolare criterio, viene considerato assente

Quando un item risulta essere chiaramente soddisfatto gli viene assegnato il punteggio 1 (SI= 1 punto, NO= 0 punti).

Pur essendo 11 item, il punteggio totale è di 10/10 poiché il criterio 1, correlato alla validità esterna dello studio, non viene contato. Uno studio si considera di alta qualità metodologica quando ha un punteggio maggiore o uguale a 6, di buona qualità metodologica se ha punteggio 4-5 e di bassa qualità metodologica se ha un punteggio uguale o inferiore a 3.

Di seguito i criteri della PEDro *scale*:

1. I criteri di eleggibilità sono stati specificati.
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).
3. L'assegnazione dei soggetti era nascosta.
4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici.
5. Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento.
6. Tutti i terapisti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato.
7. Tutti i valutatori erano "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio.
8. I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi.
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 stati analizzati per "intenzione al trattamento".
10. I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali.
11. Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali.

La valutazione dei singoli studi è stata schematizzata nella Tabella II al paragrafo "6.3 Qualità metodologica degli studi".



## CAPITOLO 6: RISULTATI

### 6.1 Selezione degli studi

La ricerca sulle banche dati ha complessivamente prodotto 862 risultati: 460 su Pubmed, 41 su PEDro, 139 su Cochrane Library e 222 su CINHAL. Dal totale sono stati rimossi 383 articoli, in quanto duplicati. Il processo è stato svolto attraverso Zotero <sup>(25)</sup>, un programma di gestione della bibliografia.

Successivamente, i 479 articoli rimasti, sono stati sottoposti ad una prima fase di screening, condotta attraverso la sola lettura di titolo e abstract. Ciò ha portato all'esclusione di 410 articoli e la conseguente identificazione di 69 articoli di cui è stata valutata l'eleggibilità. Di questi, ne sono stati selezionati 4, poiché corrispondenti ai criteri di inclusione.

I 4 studi sono i seguenti:

- De Vrieze et al.; 2022 <sup>(26)</sup>: *“Does Manual Lymphatic Drainage Add Value in Reducing Arm Volume in Patients With Breast Cancer–Related Lymphedema?”*
- Ammitzbøll et al.; 2019 <sup>(27)</sup>: *“Progressive Resistance Training to Prevent Arm Lymphedema in the First Year After Breast Cancer Surgery: Results of a Randomized Controlled Trial”*
- Devoogdt et al.; 2018 <sup>(28)</sup>: *“Manual lymph drainage may not have a preventive effect on the development of breast cancer-related lymphoedema in the long term: a randomised trial”*
- Cormie et al.; 2013 <sup>(29)</sup>: *“Neither Heavy nor Light Load Resistance Exercise Acutely Exacerbates Lymphedema in Breast Cancer Survivor”*

I passaggi di selezione degli studi sono stati schematizzati compilando il PRISMA *Flow Diagram*, a seguire, in Figura 1.

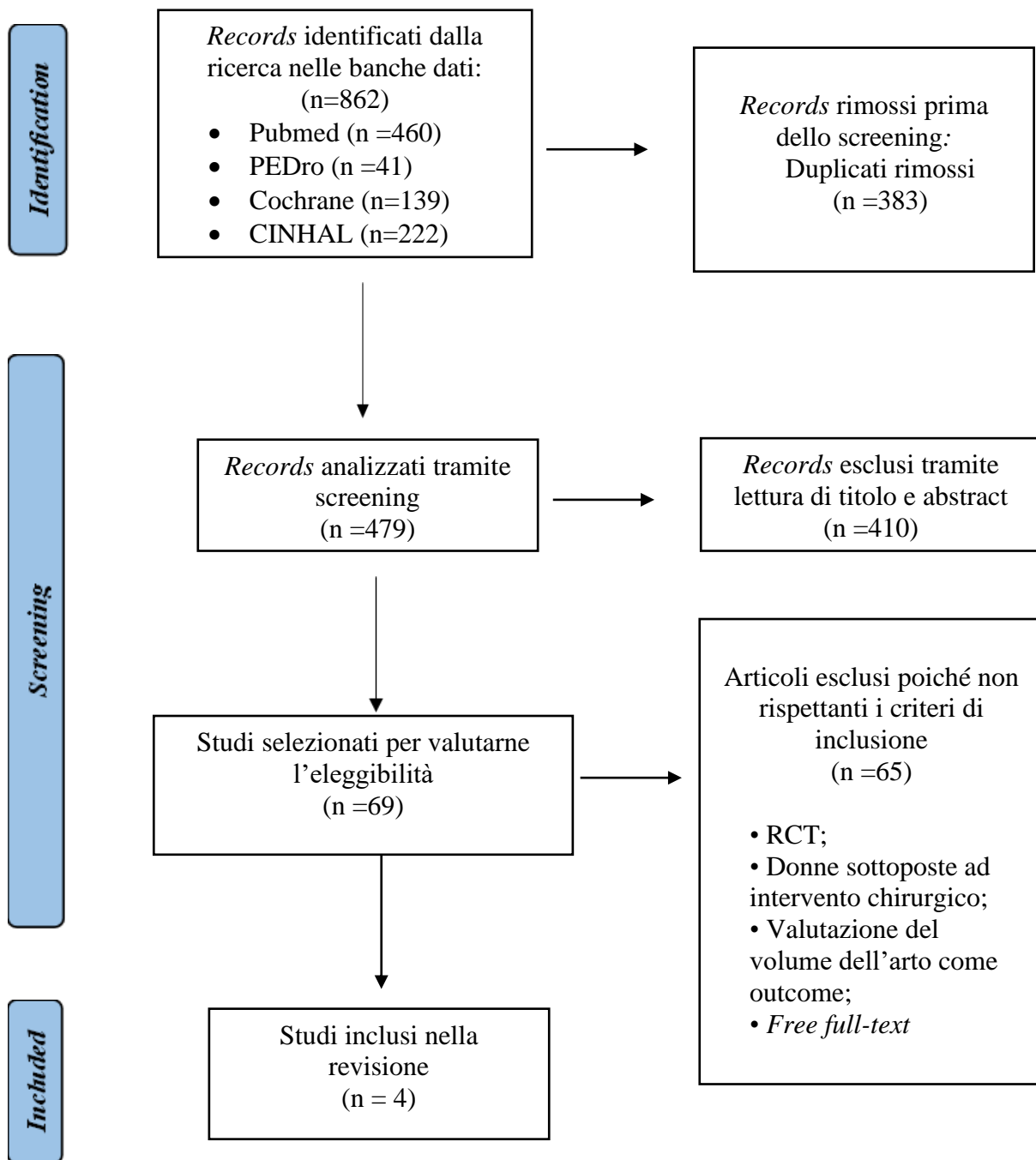


Figura 1 – Prisma Flow Diagram

## 6.2 Caratteristiche degli studi

I 4 studi selezionati sono stati pubblicati in Belgio <sup>(26, 28)</sup>, Danimarca <sup>(27)</sup> e Australia <sup>(29)</sup> tra il 2013 e il 2022, in lingua inglese.

Il primo studio <sup>(26)</sup> è un RCT a tre bracci e mira ad analizzare l'efficacia del linfodrenaggio guidato dalla fluoroscopia sull'accumulo di liquido linfatico e sull'elasticità della pelle. I due gruppi confronto prevedono invece, uno il linfodrenaggio tradizionale e uno il linfodrenaggio placebo, tutti e tre in aggiunta alla *Complex Decongestive Therapy (CDT)*.

Il secondo <sup>(27)</sup> è un RCT a due bracci ed indaga l'efficacia dell'allenamento, basato su esercizi di resistenza progressivi, per prevenire l'insorgenza del linfedema all'arto superiore nelle pazienti ad alto rischio, che si stanno sottoponendo a chemioterapia adiuvante nel primo anno post-chirurgico. Prevede un gruppo di intervento sottoposto a 50 settimane di esercizio, con progressivo aumento di carichi ed intensità e un gruppo controllo, non sottoposto ad un trattamento specifico, ma a cui era concesso di seguire un programma riabilitativo.

Il terzo <sup>(28)</sup> è un RCT a due bracci, che valuta gli effetti preventivi, a breve e lungo termine, del linfodrenaggio manuale sull'insorgenza del linfedema nelle donne che hanno subito un intervento di svuotamento ascellare. Comprende due gruppi, entrambi sottoposti ad esercizio terapeutico ed aventi le stesse linee guida, con la differenza che nel gruppo sperimentale è somministrato, anche il linfodrenaggio manuale.

L'ultimo <sup>(29)</sup>, uno studio cross over, esamina l'impatto che gli esercizi di resistenza della parte superiore del corpo hanno sulle donne con *Breast Cancer Related Lymphedema (BCRL)*, in termini di quantità di gonfiore e di gravità dei sintomi. In particolare, vengono comparati gli effetti tra gli esercizi di resistenza a basso carico e gli esercizi di resistenza a carico elevato.

L'analisi delle caratteristiche dei singoli studi è riportata, a seguire, nella Tabella I.

**Tabella I – Caratteristiche degli studi**

<b>Studio</b>	<b>Partecipanti</b>	<b>Intervento</b>	<b>Confronto</b>	<b>Durata</b>	<b>Outcome (misurazione)</b>
<b>De Vrieze et al.; 2022</b> <sup>(26)</sup>	194 pazienti con BCRL unilaterale di stadio I-II. 115 sottoposte a mastectomia e 79 sottoposte a chirurgia conservativa	Gruppo CDT+ MLD a guida fluoroscopica: 65 pazienti.  Cura della cute, terapia compressiva, esercizi (2 v. al giorno a casa) + - Nella prima fase (3 sett.): MLD 60 minuti al giorno, 5 v. a settimana - Nella fase di mantenimento (6 mesi): 18 sessioni di 30 minuti	Gruppo CDT+ MLD tradizionale: 64 pazienti  e Gruppo CDT+ MLD placebo: 65 pazienti  Stessa posologia del gruppo di intervento	3 settimane di intenso trattamento + 6 mesi di mantenimento, follow-up a 6 mesi	Quantità di acqua accumulata nei tessuti ( <i>MoistureMeterD compact device</i> )  Quantità di liquido extracellulare accumulato (BIS)  Spessore della pelle (ultrasuoni; test palpatori)  Elasticità della pelle (palpazione; <i>skin fibrometer</i> )
<b>RCT a tre bracci</b>					
<b>Ammitzbøll et al.; 2019</b> <sup>(27)</sup>	158 donne sottoposte ad intervento chirurgico di svuotamento dei linfonodi ascellare, ad alto rischio di linfedema	Gruppo PRT: 82 pazienti.  Prima fase: esercizi 3 volte a settimana per 20 settimane (2 volte in ospedale e 1 volta a casa)  Seconda fase: esercizi auto-somministrati a casa 3 volte a settimana per 3 settimane	Gruppo controllo: 76 pazienti.  Nessun intervento specifico, ma era concesso di fare esercizio e/o di usufruire di un programma riabilitativo	50 settimane, 12 mesi di follow-up	Volume dell'arto ( <i>water displacement</i> )  Sintomi correlati al linfedema (scala NRS)  Forza (dinamometro)  Rom (goniometro)  ILMD (DXA)
<b>RCT a due bracci</b>					

<b>Devoogdt et al.; 2018</b> <sup>(28)</sup>	160 donne sottoposte ad intervento di dissezione ascellare unilaterale di grado: I, I-II, I-III	Gruppo MLD: 79 pazienti	Gruppo non-MLD: 81 pazienti	20 settimane, follow-up a 12 mesi, 24 mesi e 60 mesi	Volume dell'arto (water displacement) Circonferenza dell'arto ROM (goniometro) Qualità della vita (SF-36) Problemi funzionali (LYMPH-ICF)
<b>RCT a due bracci</b>		Informazioni sulle linee-guida + esercizio terapeutico (2 v. a settimana per 30 minuti, poi diminuzione graduale fino ad 1 v. ogni 2 sett.) + MLD a partire dalla quinta settimana post-intervento per 30-40 minuti (aumento graduale da 1 a 3 v. a settimana per poi diminuire ad 1 v. a settimana)	Informazioni sulle linee-guida + esercizio terapeutico (2 v. a settimana per 30 minuti, poi diminuzione graduale fino ad 1 v. ogni 2 sett.)		
<b>Cormie et al.; 2013</b> <sup>(29)</sup>	17 donne con BCRL e diagnosi di cancro da almeno un anno. Tutte sottoposte al trattamento chirurgico con una media di 13 linfonodi rimossi	Gruppo LLRT: esercizi con tanto più peso possibile per 15-20 ripetizioni. 2 set di 5 esercizi per la parte superiore del corpo	Gruppo HLRT: esercizi con tanto più peso possibile per 6-8 ripetizioni. 2 set di 5 esercizi per la parte superiore del corpo	2 settimane di trattamento, 10-12 giorni di wash-out tra l'uno e l'altro	Entità del gonfiore (BIS; DXA; circonferenza) Severità dei sintomi (VAS; BPI)
<b>RCT cross over</b>					
<i>RCT: randomized controlled trial</i>			<i>BIS: bioimpedance spectroscopy</i>		
<i>CDT: complex decongestive therapy</i>			<i>ILMD: interlimb mass difference</i>		
<i>MLD: manual lymphatic drainage</i>			<i>DXA: dual-energy x-ray absorbtometry</i>		
<i>PRT: progressive resistance training</i>			<i>BPI: brief pain inventory</i>		
<i>LLRT/HLRT: low/heavy load resistance training</i>					

### 6.3 Qualità metodologica degli studi

Per la valutazione della qualità metodologica degli studi è stata utilizzata la PEDro scale <sup>(24)</sup>. Tutti gli studi selezionati sono di alta qualità metodologica (> 6 punti). Due degli studi <sup>(27, 29)</sup> hanno ottenuto 9 punti, uno 8 punti <sup>(26)</sup> e uno <sup>(28)</sup> 7 punti, con una media di 8,25/10.

I punteggi sono riportati in Tabella II, a seguire.

**Tabella II – Qualità metodologica degli studi**

STUDIO	CRITERIO											TOT.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
<b>De Vrieze et al. 2022</b> <sup>(26)</sup>	SI'	SI'	SI'	SÌ	SÌ	NO	SÌ	SÌ	NO	SÌ	SÌ	8/10
<b>Ammitzbøll et al. 2019</b> <sup>(27)</sup>	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SI'	SI'	NO	9/10
<b>Devoogdt et al. 2018</b> <sup>(28)</sup>	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	NO	NO	SÌ	NO	SÌ	SÌ	SÌ	7/10
<b>Cornie et al. 2013</b> <sup>(29)</sup>	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SÌ	SI'	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	9/10

### 6.4 Risultati e limiti degli studi

De Vrieze et al.; 2022 <sup>(26)</sup>

In questo studio, l'analisi dei risultati non ha portato alla luce differenze rilevanti tra i tre gruppi presi in considerazione (CDT+DLM in fluoroscopia, CDT+DLM tradizionale e CDT+DLM placebo).

A livello dell'arto è stato registrato in tutti i gruppi un importante miglioramento per quanto riguarda la quantità di acqua tissutale, la quantità di fluido extracellulare e lo spessore del sottocute. Tuttavia, non sono presenti differenze statisticamente significative tra i tre gruppi.

Solamente per l'elasticità della pelle, esaminata attraverso la palpazione, è stata rilevata una significativa interazione tra i gruppi, variabile a seconda del momento di valutazione. In particolare, a seguito della fase di trattamento intensivo, è stata riscontrata una differenza significativa tra il gruppo MLD a guida fluoroscopica (diminuzione della durezza della pelle)

e il gruppo DLM placebo (aumento della durezza della pelle). Durante/dopo la fase di mantenimento, la differenza è stata rilevata tra il gruppo DLM a guida fluoroscopica (diminuzione della durezza della pelle) ed entrambi i gruppi DLM tradizionale e placebo (aumento della durezza della pelle).

A livello del tronco gli outcome non hanno mostrato dei cambiamenti rilevanti in nessuno dei tre gruppi. Si presuppone che ciò sia dovuto al fatto che la terapia compressiva è stata applicata solo a livello dell'arto, portando ad accumulo di fluido a livello del tronco e della spalla.

In conclusione, dal momento che non è stata evidenziata alcuna differenza clinicamente rilevante tra i tre gruppi, si può dire che il DLM non avvalora il trattamento decongestivo.

Nonostante i trattamenti siano stati somministrati da terapisti con la stessa esperienza, il drenaggio linfatico rimane comunque una tecnica operatore-dipendente: di conseguenza le possibili differenze rappresentano un limite nello studio. In aggiunta, anche la variabilità nell'autosomministrazione del drenaggio linfatico da parte dei pazienti, educati all'autotrattamento nella fase di mantenimento, può rappresentare un rischio di *bias*.

#### Ammitzbøll et al.; 2019 <sup>(27)</sup>

L'analisi dei dati di questo studio, a 12 mesi di follow-up, ha mostrato un aumento del volume dell'arto in entrambi i gruppi, con una tendenza, seppur non significativa, ad un maggiore aumento nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo.

Il 18% delle pazienti del gruppo di controllo e il 22% delle pazienti del gruppo di intervento hanno sviluppato un linfedema clinicamente rilevante

Per quanto riguarda l'*Interlimb Mass Difference (ILMD)*, cioè la differenza di massa tra i due arti, è stata riscontrata una diminuzione nel gruppo di controllo (-7,3%), mentre è rimasta pressoché invariata nel gruppo di intervento (-0,10%).

L'unico dato statisticamente significativo risulta essere il grande incremento della forza muscolare nel gruppo di intervento rispetto a quello di controllo. Questo dato, associato alla immutabilità dell'ILMD, ha portato ad ipotizzare che la tendenza all'aumento del volume sia dovuta alla massa muscolare piuttosto che al linfedema.

In generale, l'analisi dei dati non ha evidenziato, in media, differenze statisticamente significative tra i due gruppi considerati. Non sono state trovate evidenze tali da poter affermare che gli esercizi di resistenza abbiano un ruolo preventivo per l'insorgenza del

linfedema, ma i risultati hanno comunque mostrato la loro sicurezza in termini di sviluppo ed esacerbazione del linfedema.

La principale limitazione dello studio è rappresentata dalla possibilità che la misurazione iniziale del volume dell'arto, effettuata due settimane dopo l'intervento chirurgico, non sia del tutto veritiera. La misurazione potrebbe riflettere, infatti, una risposta subacuta all'intervento, determinando una maggiore differenza di volume tra gli arti.

Oltre a ciò, sono da considerarsi limitazioni anche il breve periodo di follow-up e il fatto che tutte le donne partecipanti allo studio si sottoponevano ad un alto livello di attività fisica. Quest'ultimo ha impedito la generalizzazione dei risultati.

#### Devoogdt et al.; 2018 <sup>(28)</sup>

Al termine di questo trial, i risultati, tra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo, si mostrano comparabili. A seguito dell'ultima valutazione, avvenuta a 60 mesi dall'intervento, sono emersi i seguenti dati, riferiti all'outcome primario:

- L'incidenza cumulativa del linfedema, inteso come aumento di almeno 200 ml di volume assoluto del braccio rispetto al valore prechirurgico, si attesta al 35% nel gruppo sperimentale e al 29% nel gruppo di controllo;
- L'incidenza cumulativa di un arto linfedematoso, definita come l'aumento di 2 o più cm della circonferenza rispetto a due punti adiacenti, misurati in fase pre-chirurgica, risulta del 35% nel gruppo sperimentale e del 38% in quello di controllo;
- L'incidenza cumulativa del linfedema, definito come un aumento del 5% del volume relativo del braccio rispetto al valore prechirurgico, è del 68% nel gruppo di intervento e del 59% nel gruppo di controllo;
- L'incidenza cumulativa del linfedema, definito come un aumento del 10% del volume relativo del braccio rispetto al valore prechirurgico, è del 24% e del 28% nel gruppo di controllo e nel gruppo sperimentale, rispettivamente.

Per quanto riguarda gli outcome secondari, tra cui l'ampiezza di movimento della spalla e la qualità di vita, non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi. I partecipanti al gruppo sperimentale hanno avuto, però, problemi significativamente maggiori nel funzionamento dell'arto (per la cura della casa, la mobilità e le attività sociali e di vita).



Da questo studio si deduce che l'aggiunta del linfodrenaggio manuale all'esercizio terapeutico e alle linee guida fornite alle pazienti, potrebbe non avere un ruolo preventivo per lo sviluppo del linfedema.

Nonostante il follow-up di 5 anni, rimane incerta l'efficacia di questo trattamento, perciò sono necessari ulteriori studi.

La principale limitazione dello studio riguarda la popolazione, la quale non è totalmente rappresentativa delle pazienti con cancro al seno. Inoltre, il drenaggio linfatico manuale, che è stato somministrato a partire dalla quinta settimana, sarebbe potuto essere utilizzato subito dopo l'intervento.

#### Cormie et al.; 2013 <sup>(29)</sup>

L'analisi statistica dei risultati di questo trial, nella maggior parte degli intervalli di valutazione, non ha evidenziato alcuna significativa differenza nel volume e nella circonferenza dell'arto affetto. L'unico dato significativo risulta essere l'importante diminuzione della circonferenza dell'arto, a seguito di esercizi ad alto carico, 72 ore dopo il trattamento

Non sono stati osservati significativi cambiamenti neanche per quanto riguarda la gravità dei sintomi (dolore, pesantezza, rigidità) tra il periodo precedente l'esercizio e quello immediatamente successivo (24 ore dopo l'esercizio o 72 ore dopo l'esercizio).

Da questo studio si evince che gli esercizi di resistenza, eseguiti in un setting controllato, non peggiorano l'entità del gonfiore o la gravità sintomatologica e sono, quindi, sicuri per le donne con BCRL. Inoltre, come è stato osservato, non c'è differenza per quanto riguarda la risposta acuta agli esercizi ad alto o basso carico: entrambi risultano essere ben tollerati.

Le limitazioni associate a questo studio sono il ridotto numero del campione e gli intervalli di valutazione. Questi ultimi, in particolare la valutazione a 24 e 72 ore dall'intervento, potrebbero essere stati influenzati da altre attività svolte dalle pazienti durante la giornata e quindi non risultare attendibili.

La sintesi dei risultati è schematicamente riportata nella Tabella III, a seguire.

**Tabella III – Sintesi dei risultati**

<b>Studio</b>	<b>Gruppo intervento (I)</b>	<b>Gruppo controllo (C)</b>	<b>Confronto</b>
<b>De Vrieze et al.; 2022</b> <sup>(26)</sup> <b>RCT a tre bracci</b>	↓ accumulo acqua tissutale ↓ accumulo liquido extracellulare ↓ spessore sottocute ↑ elasticità della pelle	↓ accumulo acqua tissutale ↓ accumulo liquido extracellulare ↓ spessore sottocute ↓ elasticità della pelle	Accumulo acqua tissutale: I=C Accumulo liquido extracellulare: I=C Spessore sottocute: I=C Elasticità della pelle: I>C
<b>Ammitzbøll et al.; 2019</b> <sup>(27)</sup> <b>RCT a due bracci</b>	↑ volume dell'arto = massa tissutale ↑ forza = sintomi correlati	↑ volume dell'arto ↓ massa tissutale = forza = sintomi correlati	Volume dell'arto: I=C Massa tissutale: C>I* Forza: I>C Sintomi correlati: I=C
<b>Devoogdt et al. 2018</b> <sup>(28)</sup> <b>RCT a due bracci</b>	↑ problemi funzionali ↑ volume dell'arto ↑ circonferenza dell'arto	↓ problemi funzionali ↑ volume dell'arto ↑ circonferenza dell'arto	Problemi funzionali: I<C Volume dell'arto: I=C Circonferenza dell'arto: I=C
<b>Studio</b>	<b>Gruppo esercizi ad alto carico (A)</b>	<b>Gruppo esercizi a basso carico (B)</b>	<b>Confronto</b>
<b>Cormie et al.; 2013</b> <sup>(29)</sup> <b>RCT cross over</b>	↑ volume dell'arto ↓ circonferenza dell'arto = severità dei sintomi	↓ volume dell'arto ↓ circonferenza dell'arto ↓ severità dei sintomi	Volume dell'arto: A<B* Circonferenza dell'arto: A>B Severità dei sintomi: A<B
↓: <i>Diminuzione</i>		<: <i>Il trattamento ha dato risultati peggiori</i>	
↑: <i>Aumento;</i>		>: <i>Il trattamento ha dato risultati migliori</i>	
= (riferito ai gruppi): <i>cambiamenti non rilevanti tra pre e post trattamento</i>		= (riferito al confronto): <i>differenze non rilevanti tra i gruppi</i>	
		*: <i>non statisticamente significativo</i>	

## CAPITOLO 7: DISCUSSIONE

### 7.1 Sintesi delle evidenze

Gli studi selezionati per questa revisione possono essere suddivisi in due gruppi: quelli riguardanti l'effetto preventivo dei trattamenti sullo sviluppo del linfedema e quelli riguardanti l'efficacia degli stessi in pazienti con linfedema diagnosticato.

Secondo gli studi di Ammitzbøll et al. <sup>(27)</sup> e Devoogdt et al. <sup>(28)</sup>, né gli esercizi di resistenza, né il drenaggio linfatico manuale hanno un ruolo significativo nella prevenzione del linfedema.

Il primo <sup>(27)</sup>, che analizza l'effetto dell'allenamento di resistenza progressivo, non ha riportato risultati positivi per quanto riguarda l'outcome del volume dell'arto. Nel gruppo sperimentale, infatti, è stato riscontrato un maggior aumento del volume dell'arto rispetto al gruppo di controllo, anche se non clinicamente rilevante. È stato registrato, d'altra parte, un grande aumento della forza muscolare nel gruppo di intervento. Inoltre, non sono mai state segnalate complicanze tali da portare le pazienti ad interrompere il trattamento.

Il secondo <sup>(28)</sup>, ha evidenziato che l'aggiunta del linfo-drenaggio manuale alle linee-guida per la prevenzione e all'esercizio terapeutico, non ha ruolo preventivo né nel breve, né nel lungo termine. Un altro studio (Zimmerman et al. <sup>(30)</sup>), non selezionato per questa revisione, aveva invece evidenziato l'effetto preventivo del linfo-drenaggio manuale, combinato all'esercizio, nel breve termine. Questa discrepanza tra i due studi è dovuta soprattutto al fatto che nello studio di Zimmerman, le pazienti non sono state sottoposte a svuotamento ascellare, come invece accaduto nello studio di Devoogdt <sup>(28)</sup>. È infatti noto che le pazienti sottoposte ad intervento di dissezione dei linfonodi ascellari siano a più alto rischio di sviluppo del linfedema. Inoltre, le due metodologie di linfo-drenaggio applicate differiscono per metodo e tempistiche. In Zimmerman et al. <sup>(30)</sup> il trattamento è stato somministrato giornalmente sin da subito ed è stato utilizzato il metodo Foldi. In Devoogdt et al. <sup>(28)</sup> sono stati somministrati a partire dalla quinta settimana, i metodi Leduc e Vodder.

Da ciò si deduce che sono ancora necessari ulteriori studi per esaminare l'efficacia di questo tipo di trattamento.

Entrambi gli studi <sup>(27,28)</sup> sono concordi nell'affermare che, nonostante le due tipologie di trattamento non abbiano un effetto preventivo, sono comunque sicure e ben tollerate dalle pazienti.

Anche negli altri due studi <sup>(26,29)</sup>, che prendono in considerazione pazienti con diagnosi di linfedema, non sono emersi risultati significativi sull'efficacia dei due trattamenti applicati singolarmente.

Nel trial di De Vrieze et al. <sup>(26)</sup> tutti e tre i gruppi esaminati hanno mostrato miglioramenti, indipendentemente dal tipo di drenaggio linfatico manuale associato alla terapia decongestiva (MLD in fluoroscopia, MLD tradizionale, MLD placebo).

Ciò dimostra che il linfo-drenaggio manuale non rappresenti un valore aggiunto alla terapia standard decongestiva, in termini di miglioramento del linfedema.

Nello studio di Cormie et al. <sup>(29)</sup> non c'è stata differenza nella risposta agli esercizi ad alto o basso carico. Non sono stati evidenziati cambiamenti significativi tra pre e post trattamento né per quanto riguarda il volume e la circonferenza dell'arto, né per quanto riguarda la sintomatologia correlata al linfedema. Questo sottolinea il fatto che gli esercizi, ad alto o basso carico, non siano efficaci per la diminuzione del linfedema, ma nemmeno lo esacerbano.

Questo studio presenta un numero ridotto di soggetti sottoposti al campionamento (17) ed una durata dei trattamenti troppo breve per fornire dei risultati attendibili. Sarebbero auspicabili studi con campioni più numerosi e con un follow-up adeguato, essendo il linfedema una patologia cronica.

## **7.2 Limiti della revisione**

Questo studio è contrassegnato da diversi limiti. Trattandosi di una tesi di laurea, tutti i passaggi di ricerca, di selezione e valutazione degli studi e di estrazione dei dati sono stati svolti da un singolo revisore indipendente, senza comparazione dei risultati. Per la medesima motivazione, non è stata necessaria né la redazione di un protocollo di revisione, né la sua registrazione.

Un altro limite è relativo alla sintesi dei risultati. La sintesi, infatti, è stata eseguita in maniera narrativa, senza condurre una valutazione qualitativa delle evidenze seguendo un metodo standard come, ad esempio, il metodo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Per quanto riguarda gli studi, sono presenti limiti metodologici che impediscono di generalizzare i risultati ottenuti. Il drenaggio linfatico manuale, ad esempio, essendo un trattamento operatore-dipendente può variare significativamente da terapeuta a terapeuta, sia all'interno dello stesso trial, sia considerando trial diversi. Inoltre, anche gli auto-trattamenti a cui sono stati educati i pazienti, sia rispetto agli esercizi, che rispetto al linfo-drenaggio

manuale, possono differire da soggetto a soggetto. Ciò potrebbe avere influito sulla complessiva validità dei risultati della revisione. Infine, anche l'assenza di una descrizione del programma degli esercizi è da considerarsi un limite per l'interpretazione dei risultati.

### **7.3 Conclusioni**

In base alla sintesi dei risultati si può affermare che le evidenze letterarie prese in considerazione non siano in grado di dimostrare l'efficacia né dell'esercizio, né del linfodrenaggio manuale nel trattamento del linfedema.

L'esercizio fisico, in passato, era fortemente sconsigliato in quanto si pensava che potesse inficiare significativamente sul sistema di trasporto linfatico. Ad oggi, le evidenze, sebbene non dimostrino un miglioramento (inteso come riduzione) del linfedema mediante l'esercizio, sono concordi nell'affermare che questo sia sicuro in termini di esacerbazione del linfedema e migliori la funzionalità fisica, la qualità della vita e la forza muscolare.

Quindi, l'esercizio effettuato in maniera sicura ed adattato soggettivamente alle pazienti, in base alla fase di malattia e alle esigenze personali, determina un miglioramento nella qualità della vita e, d'altra parte, non porta ad un incremento del rischio di linfedema.

Sebbene il linfodrenaggio rappresenti una delle tecniche più utilizzate per il trattamento del linfedema, la sua efficacia è ancora molto discussa e le evidenze riguardo ad un suo ruolo nella riduzione del volume dell'arto sono insufficienti. Come è emerso dallo studio di De Vrieze et al. <sup>(26)</sup>, ad esempio, l'aggiunta del linfodrenaggio alla terapia standard decongestiva ha un valore limitato nella riduzione del linfedema.

In ogni caso, è comunque importante sottolineare che il drenaggio linfatico manuale non è controindicato e non causa effetti collaterali.

Per concludere, si può affermare che il linfodrenaggio sia un trattamento sicuro e ben tollerato. Tuttavia, non ci sono prove significative nella letteratura che confermino la sua efficacia, quindi ci sono ancora molti dubbi sulla sua validità. Di conseguenza, ad oggi, non è raccomandato utilizzarlo come monoterapia ed è ancora necessario verificare quanto sia efficace associarlo ad altri trattamenti fisioterapici.

## BIBLIOGRAFIA

1. ISS [<https://www.epicentro.iss.it/screening/epidemiologia>]. Accessed October 2023
2. Zhang X, Oliveri JM, Paskett ED. Features, Predictors, and Treatment of Breast Cancer-related Lymphedema. *Curr Breast Cancer Rep*. 2020 Dec;12(4):244-254.
3. Zou L, Liu FH, Shen PP, Hu Y, Liu XQ, Xu YY, Pen QL, Wang B, Zhu YQ, Tian Y. The incidence and risk factors of related lymphedema for breast cancer survivors post-operation: a 2-year follow-up prospective cohort study. *Breast Cancer*. 2018 May;25(3):309-314.
4. de Oliveira MM, de Rezende LF, do Amaral MT, Pinto e Silva MP, Morais SS, Gurgel MS. Manual lymphatic drainage versus exercise in the early postoperative period for breast cancer. *Physiother Theory Pract*. 2014 Aug;30(6):384-9.
5. AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, Osservatorio Nazionale Screening, PASSI, PASSI d'Argento, SIAPEC - IAP: I numeri del cancro. Brescia: Intermedia Editore; 2022.
6. Global Cancer Observatory [<https://gco.iarc.fr/>]. Accessed September 2023
7. AIRC [<https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-del-seno>]. Accessed September 2023
8. Ministero della salute [<https://www.salute.gov.it/portale/home.html>]. Accessed September 2023
9. Martini F.H., Nath J.L., Bartholomew E.F.: Sistema linfatico e immunità. In: Martini F.H., Nath J.L., Bartholomew E.F. (Eds): *Fondamenti di anatomia e fisiologia*. 4° ed. Napoli: EdiSES; 2019. Pag. 786-789.
10. Mastrullo M., Puviani L.: Il linfedema oncologico. In: Mastrullo M., Maestri A. (Eds): *Riabilitazione integrata della donna operata al seno*. Milano: Edra S.p.A; 2018:57-63.
11. Giardini D., Respizzi S.: Linfedema e le sue complicanze. In: Giardini D., Respizzi S. (Eds): *Drenaggio linfatico manuale e terapia elasto-compressiva*. Milano: Edi.Ermes s.r.l.; 2000. 11
12. Corda D.: Linfedema: diagnosi. In: Corda D. (Eds): *Linfedema e lipedema. Conoscerli, riconoscerli, curarli*. Torino: Edizioni MINERVA MEDICA S.p.A.; 2017. 90-93
13. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 consensus document. *Lymphology*, 2020. 53 (2020) 3-19
14. Corda D.: Linfedema. La fisioterapia decongestiva complessa e il progetto riabilitativo individuale. In: Corda D. (Eds): *Linfedema e lipedema. Conoscerli, riconoscerli, curarli*. Torino: Edizioni MINERVA MEDICA S.p.A.; 2017. 95-96

15. Mastrullo M., Fabbro A., Bortone A., Palmieri M. S., Bellia R.: Linfedema: percorsi terapeutici. In: Mastrullo M., Maestri A. (Eds): Riabilitazione integrata della donna operata al seno. Milano: Edra S.p.A, 2018: 65-67, 86-94
16. Lymphedema Association of Ontario [<https://www.lymphontario.ca/Treatment>]. Accessed October 2023
17. Corda D.: Linfedema e CDP. Aspetti pratici. In: Corda D. (Eds): Linfedema e lipedema. Conoscerli, riconoscerli, curarli. Torino: Edizioni MINERVA MEDICA S.p.A.; 2017. 106-109
18. Giardini D., Respizzi S.: Linfedema conseguente a mastectomia. In: Giardini D., Respizzi S. (Eds): Drenaggio linfatico manuale e terapia elasto-compressiva. Milano: Edi.Ermes s.r.l.; 2000. 29
19. PubMed [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>]. Accessed September 2023.
20. Cochrane Reviews | Cochrane Library [<https://www-cochranelibrarycom.ezproxy.unibo.it/>]. Accessed September 2023.
21. PEDro [<https://search.pedro.org.au/search>]. Accessed September 2023
22. CINAHL [<http://web.a.ebscohost.com.ezproxy.unibo.it/ehost/search/basic?vid=2&sid=e0244ce7-c5d5-4cd0-9033-88085c17b0f9%40sessionmgr4007>]. Accessed September 2023.
23. PRISMA [<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>]. Accessed October 2023
24. Scala di PEDro [<https://pedro.org.au/italian/resources/pedro-scale/>]. Accessed October 2023
25. Zotero [<https://www.zotero.org/>]. Accessed September 2023
26. De Vrieze T, Gebruers N, Nevelsteen I, Thomis S, De Groef A, Tjalma WAA, Belgrado JP, Vandermeeren L, Monten C, Hanssens M, Asnong A, Dams L, Van der Gucht E, Heroes AK, Devoogdt N. Does Manual Lymphatic Drainage Add Value in Reducing Suprafascial Fluid Accumulation and Skin Elasticity in Patients With Breast Cancer-Related Lymphedema? *Phys Ther.* 2022 Dec 6;102(12):pzac137.
27. Ammitzbøll G, Johansen C, Lanng C, Andersen EW, Kroman N, Zerahn B, Hyldegaard O, Wittenkamp MC, Dalton SO. Progressive resistance training to prevent arm lymphedema in the first year after breast cancer surgery: Results of a randomized controlled trial. *Cancer.* 2019 May 15;125(10):1683-1692.
28. Devoogdt N, Geraerts I, Van Kampen M, De Vrieze T, Vos L, Neven P, Vergote I, Christiaens MR, Thomis S, De Groef A. Manual lymph drainage may not have a

- preventive effect on the development of breast cancer-related lymphoedema in the long term: a randomised trial. *J Physiother.* 2018 Oct;64(4):245-254.
29. Cormie P, Galvão DA, Spry N, Newton RU. Neither heavy nor light load resistance exercise acutely exacerbates lymphedema in breast cancer survivor. *Integr Cancer Ther.* 2013 Sep;12(5):423-32.
30. Zimmermann A, Wozniowski M, Szklarska A, Lipowicz A, Szuba A. Efficacy of manual lymphatic drainage in preventing secondary lymphedema after breast cancer surgery. *Lymphology.* 2012 Sep;45(3):103-12.