



DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA
ESPAÑA - SPAIN

TESIS DOCTORAL

DOCTORAL THESIS

DOCTORADO EUROPEO

EUROPEAN DOCTORATE

▣ EFICACIA DE LA APLICACIÓN PRECOZ DE
FISIOTERAPIA EN LA PREVENCIÓN
DEL **LINFEDEMA** TRAS CIRUGÍA
MAMARIA CON LINFADENECTOMÍA

***LYMPHEDEMA PREVENTION IN BREAST CANCER: A SIMPLE
BLIND, RANDOMIZED PROSPECTIVE CLINICAL TRIAL OF THE
EFFICACY OF EARLY PHYSICAL THERAPY***

María Torres Lacomba
Alcalá de Henares, Madrid, 2009

MENCIÓN DE DOCTORADO EUROPEO

La presente Tesis Doctoral cumple los criterios para la obtención de la mención “Doctorado Europeo” concedida por la Universidad de Alcalá.

Se presentan los siguientes requisitos:

1. Estancia predoctoral realizada del 26 de marzo al 28 de junio de 2007 en el *“Département de Pédagogie des Sciences de la Santé à l’U.F.R. de Médecine, Santé et Biologie Humaine, Leonard de Vinci. Université Paris XII»*.
2. Aval mediante los informes de idoneidad realizados por dos doctores de otros centros de investigación europeos.
 - γ Dr. David Prieto, Dr. en Ciencias Sanitarias. Lecturer en la *“London School of Hygiene and Tropical Medicine. University of London”*. London, England.
 - γ Dr. Mira Meeus, Dra. en Fisioterapia. Profesora e investigadora en la *“Division of Musculoskeletal Physiotherapy. Department of Health Care Sciences. University College Antwerp.”* Antwerp, Belgium.
3. La defensa de la Tesis y el texto se realizarán parcialmente en dos idiomas de la Comunidad Europea, Español e Inglés.

4. Entre los miembros del Tribunal se encuentran dos Doctores procedentes de un Centro de Educación Superior Europeo y de un Centro de Investigación Europeo.

└ Dra. Alarcos Cieza, Dra. en Psicología. Profesora del "*Department of Physical Medicine and Rehabilitation. Ludwig-Maximilian University*, e investigadora del "*ICF Research Branch of WHO Collaborating Center for the Family of International Classifications at the German Institute of Medical Documentation and Information*". Munich, Germany.

└ Dr. Daniel Catalán. Dr. en Fisioterapia (Mención Europea). Investigador del "*European Center for disease prevention and control*". Stockholm, Sweden.

A Juanma, Carlos y Héctor

El presente ensayo clínico ha sido financiado con una Ayuda de Investigación (Número de Expediente: PI071124), según RESOLUCIÓN de 10 de noviembre de 2006 (BOE de 14 de noviembre), del Instituto de Salud Carlos III, por la que se convocan ayudas del Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo, para la realización de proyectos de investigación en el marco del Plan Nacional de I+D+I 2004-2007, durante el año 2007.

También ha quedado registrado en el *International Standard Randomised Controlled Trial Number Register* con el número [ISRCTN95870846](#).

AGRADECIMIENTOS

Aunque estaba deseando comenzar a escribir esta parte de la Tesis, lo emotivo que resulta y el intentar resumir en apenas un par de folios una larga etapa de mi vida que ha resultado ser una verdadera carrera de fondo con no pocos saltos de vallas, me asustaba.

No es necesario que detalle el esfuerzo que requiere plantear un proyecto, realizarlo y escribirlo en forma de Tesis, aunque lo verdaderamente gratificante es que no estas sola y, sin duda, la mía no hubiese sido posible sin las personas que han estado a mi lado día tras día y sin aquellas que he llevado en mi pensamiento y en mi corazón aunque no estuviesen físicamente aquí.

A Juanma, Carlos y Héctor, por llenar mi vida, por ser tan pacientes, por su amor sin condiciones.

A mis padres, Paco y Maruja por haberme enseñado el esfuerzo, el tesón y a no darme por vencida, por su amor ilimitado, por estar siempre ahí, por ser un ejemplo para mí. Gracias infinitas.

A mis hermanos, Paquito, Teresa y Héctor porque a pesar de estar lejos han formado parte de un enorme tramo del camino que he recorrido hasta aquí.

A Orlando, por estar tan cerca, siempre incondicional, siempre que le necesito, por no fallar nunca, por enseñarme.

A Marijo, Ester y Elena Minayo, porque sin su participación y esfuerzo esto no hubiera sido posible.

A Blanca Escobar, porque aunque la cercanía no sea la de antes, su apoyo y cariño me acompañan.

A Henri Neiger, por su amistad, su cariño, sus enseñanzas. Su recuerdo sigue conmigo.

Al Dr. D. Pedro de la Villa y al Dr. D. Francesc Medina por las orientaciones y dirección de esta Tesis, por dedicarme su tiempo.

A David Prieto y José Luís Coperias por su desinteresada e inestimable ayuda en el ámbito de la estadística.

Al Dr. D. Álvaro Zapico, por haber confiado en el proyecto y haber facilitado el acceso de las pacientes al mismo.

A Belén, Olga, Soraya, Susana, Beatriz, Fernando y Tomás por su interés, por ofrecerme su ayuda.

Al Departamento de Fisioterapia y a la Universidad de Alcalá, por permitir el uso de la Unidad Docente Asistencial e Investigadora en Fisioterapia para poder realizar este estudio.

Al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Príncipe de Asturias, por su contribución al buen funcionamiento del proyecto.

Y por último, pero no por ello menos importante, a todas las mujeres que han participado en este estudio que, padeciendo la enfermedad han sabido luchar con valentía y ánimo contra ella. Sin ellas esto no hubiese sido posible. Nuestra mayor admiración. Muchas gracias.

A todo aquel que ha contribuido a la elaboración de esta Tesis y que por olvido, no mal intencionado, no encuentre su nombre entre los anteriores. Gracias.

RESUMEN

ANTECEDENTES:

El diagnóstico precoz y los avances terapéuticos del cáncer de mama han conseguido que el índice global de supervivencia se sitúe entre un 78 y un 88% a los 5 años, con tendencia a aumentar en los próximos años. Sin embargo, el tratamiento del cáncer de mama conlleva ciertas complicaciones tanto precoces, entre las que sobresalen las alteraciones de la movilidad del hombro y las secuelas vasculares (edema y trombosis linfáticas superficiales), como tardías entre las que destacan el linfedema de miembro superior y el dolor crónico. Respecto a las trombosis linfáticas superficiales, a pesar de que su aparición es el primer signo de afectación del sistema linfático, su desconocimiento y, consecuentemente, su escaso diagnóstico han provocado que hasta la fecha no exista ningún estudio que haya demostrado su relación con la aparición de linfedema. En cuanto a este último, se trata de la complicación crónica más importante tras la linfadenectomía. El linfedema puede causar distorsión y malestar físicos, deterioro funcional, ansiedad, depresión y angustia emocional. Asimismo, afecta a las relaciones sociales y socava la imagen corporal y la autoestima. En este sentido, la mayoría de los autores coinciden en afirmar que la prevención del linfedema es fundamental, ya que una vez instaurado se convierte en un problema crónico que debe cuidarse durante toda la vida, al no existir tratamiento curativo, por lo que cualquier otra medida que pueda contribuir a disminuir su incidencia sería de gran utilidad. Aunque la fisioterapia ha demostrado ser la única terapia efectiva en el tratamiento del linfedema, hasta la

fecha, no existe ningún estudio clínico dirigido a la prevención y tan solo se recomiendan medidas preventivas dirigidas a evitar factores de riesgo.

Partiendo del hecho de que un alto porcentaje de pacientes intervenidas por cáncer de mama tiene riesgo de desarrollar un linfedema secundario de miembro superior, en el presente estudio se propone que la aplicación precoz de técnicas fisioterapéuticas avaladas (drenaje linfático, cinesiterapia analítica, masaje cicatricial y facilitación neuromuscular propioceptiva) junto con la educación personalizada podrían resultar eficaces en la prevención del linfedema secundario. Asimismo, en cuanto a las otras complicaciones mencionadas, también se ha incluido su incidencia, puesto que no existen suficientes datos clínicos tras el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama con linfadenectomía que demuestren su incidencia ni su posible relación con la aparición de linfedema.

MÉTODOS:

Ensayo clínico randomizado y controlado, a ciego simple diseñado para determinar si la aplicación precoz de fisioterapia puede prevenir el linfedema tras cirugía mamaria y linfadenectomía. El Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares en Madrid (España) aprobó el estudio. Ciento veinte mujeres tratadas de cáncer de mama con cirugía que incluía linfadenectomía en el citado centro hospitalario fueron asignadas aleatoriamente mediante el programa informático EPIDAT al grupo de intervención de fisioterapia precoz (60 pacientes) o al grupo control (60 pacientes) entre mayo de 2005 y junio de 2007. Se realizaron valoraciones de fisioterapia programadas antes de la intervención quirúrgica, después de la intervención quirúrgica (al alta hospitalaria,

entre el día 3 y el día 5), tras completar la actuación fisioterapéutica y 3, 6 y 12 meses después de la cirugía.

Las pacientes asignadas al grupo de fisioterapia precoz fueron tratadas por un fisioterapeuta experimentado mediante fisioterapia que incluía drenaje linfático manual en la zona del tórax y del tercio proximal del brazo, masaje progresivo de la cicatriz, cinesiterapia activa y activa-asistida progresiva del hombro, iniciada junto con actividades funcionales y ejercicios de facilitación neuromuscular propioceptiva sin resistencia. Ante la aparición de trombosis linfáticas superficiales se amplió y detalló la aplicación de drenaje linfático manual a la zona afectada por las mismas. Además, también recibieron un programa educativo en medidas de prevención del linfedema. La intervención en el grupo control consistió en el mismo programa educativo que recibía el grupo de fisioterapia precoz. Ambas intervenciones se desarrollaron durante tres semanas, a razón de tres visitas semanales. El periodo de seguimiento fue de un año. El criterio diagnóstico del linfedema fue una diferencia clínica superior a 2 cm. en dos circunferencias consecutivas del miembro superior ipsilateral en comparación al miembro superior contralateral.

El seguimiento longitudinal llevado a cabo también permitió determinar la incidencia de trombosis linfáticas superficiales, así como detectar la aparición de dolor y poder explorar sus posibles causas, especialmente en lo relativo a la incidencia del síndrome de dolor miofascial.

RESULTADOS:

Del total de 120 pacientes incluidas inicialmente en el estudio, 116 completaron tanto las intervenciones como todas las valoraciones de fisioterapia previstas en

un año. Cuatro pacientes fueron excluidas (3 en el grupo control por abandono y 1 en el grupo de fisioterapia por incumplimiento del programa de fisioterapia establecido). Dieciocho de las 116 mujeres (15.5%) desarrollaron linfedema empleando el criterio expuesto. Catorce pertenecían al grupo control y 4 al grupo de fisioterapia precoz. La incidencia de linfedema en el grupo control (25 %) fue superior a la del grupo de fisioterapia precoz (7%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.010$). Risk Ratio = 0.28; [95%IC: 0.10, 0.79]. Doce de las 18 pacientes con linfedema desarrollaron trombosis linfáticas superficiales en ese miembro superior en el postoperatorio inmediato.

El análisis de supervivencia realizado mediante curvas de Kaplan-Meier mostró una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.010$), hallándose una mejor supervivencia en el grupo de fisioterapia precoz. El linfedema apareció 4 veces más rápido (modelo de Cox) en el grupo control que en el grupo de fisioterapia precoz (Hazard Ratio (fisioterapia precoz/grupo control) = 0.26; IC 95% = [0.09, 0.79] $P = 0.010$).

En cuanto a las trombosis linfáticas superficiales, 56 pacientes las desarrollaron representando una incidencia del 48.3% [CI95%: 38.9, 57.7]. Éstas aparecieron mayoritariamente durante las dos semanas siguientes a la intervención quirúrgica. De ellas, 27 pacientes pertenecían al grupo de fisioterapia precoz y 29 pacientes al grupo control. La fisioterapia precoz fue útil en la resolución temprana de la trombosis linfática superficial, ya que en la valoración realizada tras la intervención, el grupo de fisioterapia precoz obtuvo mejores resultados que el grupo control tanto en la restricción de la amplitud articular ($P < 0.0001$) como en la intensidad del dolor ($P < 0.0001$); asimismo, todas las pacientes en las que

persistieron signos y síntomas de las trombosis linfáticas superficiales pertenecían al grupo control.

Asimismo, en relación al dolor de origen músculo esquelético, del total de las 116 pacientes estudiadas, 52 pacientes desarrollaron un síndrome de dolor miofascial, (Incidencia = 44.8% [95%CI: 35.6, 54.3]. Este síndrome apareció mayoritariamente 6 meses después de la cirugía.

CONCLUSIONES:

La principal conclusión que se puede extraer de los resultados del estudio es que la fisioterapia precoz podría ser una medida eficaz para prevenir el linfedema en pacientes tratadas mediante cirugía mamaria con linfadenectomía en el primer año tras la intervención quirúrgica.

Secundariamente, se puede concluir que tanto las trombosis linfáticas superficiales como el síndrome de dolor miofascial constituyen sendas causas importantes de morbilidad en el tratamiento del cáncer de mama con cirugía y linfadenectomía axilar, y se presentan como una fuente importante de dolor, al menos durante el primer año tras la cirugía. La fisioterapia podría constituir una terapia útil para la resolución temprana de las trombosis linfáticas superficiales.

ABSTRACT

BACKGROUND:

Early diagnosis and improvements in the treatment of breast cancer have achieved survival rates between 78 and 88% at 5 years with a tendency to increase in coming years. Despite these improvements, the treatment of breast cancer morbidity remains. The lack of shoulder mobility, the edema and the axillary web syndrome are among the early complications. The axillary web syndrome is a frequently overlooked cause of significant morbidity in the early post-operative period after breast cancer axillary surgery. Although its emergence is the first sign of the lymphatic system damage, under diagnosis and misdiagnosis have meant that, to date, no study has shown that the axillary web syndrome is related to the onset of lymphedema.

Among the late complications, lymphedema and chronic pain remain a potential problem for women with breast cancer that, at least in the case of lymphedema, need preventive measures to minimize their disease. The lymphedema is the most significant chronic complication after axillary lymph-node dissection. The lymphedema can cause cosmetic disfigurement, physical discomfort, and functional impairment. Anxiety, depression, and emotional distress are more common in patients with lymphedema. Lymphedema affects social relationships and undermines body image and self-esteem. Consequently, most authors agree that the prevention of lymphedema is essential. Once it becomes a chronic problem that must be cared for life, since there is no cure, so that any other measure that could contribute to reduce its impact would be very useful. Despite that physical therapy has proved to be the only effective therapy in the treatment

of lymphedema, in terms of prevention, no clinical trials specifically designed to prevent it was found and only preventive measures based on avoid risk factors are recommended.

Based on the fact that a high percentage of patients with breast cancer are at risk of developing a secondary upper limb lymphedema, the use of adopted and reputed physical therapy techniques (manual lymph-drainage, progressive massage of the scar, progressive active and action-assisted shoulder exercises and proprioceptive neuromuscular facilitation) in the treatment of the effects and complications of breast cancer surgery along with an individualized education could be effective in preventing secondary lymphedema. Furthermore, in regard with other complications mentioned above, has also included its incidence since there are not enough clinical data after surgical treatment including axillary lymph-node dissection in breast cancer demonstrating its incidence and its possible relationship to the onset of lymphedema.

METHODS:

Randomized, controlled, and single-blinded clinical trial was carried out to detect the effectiveness of the early application of physical therapy in the prevention of secondary lymphedema. Príncipe de Asturias Hospital's Human Research Ethics Committee in Alcalá de Henares, Madrid (Spain) approved the study. One hundred and twenty women treated with breast surgery, including axillary lymph-node dissection at this hospital between May 2005 and June 2007 were randomly assigned to either the early physical therapy group (60 patients) or to the control group (60 patients). Programmed assessments were made pre- and post-operatively on hospital discharge (between Day 3 & Day 5), after completing

physical therapy intervention, and also after 3, 6, and 12 months postoperatively. Randomization and allocation to trial group were carried out by the computer software EPIDAT.

The early physical therapy group patients were treated by a physical therapist with physical therapy including a manual lymph-drainage, progressive massage of the scar, and progressive active and action-assisted shoulder exercises started in conjunction with functional activities and proprioceptive neuromuscular facilitation without resistance. Comprehensive and detailed implementation of manual lymph-drainage was applied on the axillary web syndrome when this emerged. Moreover educational strategy on lymphedema prevention was given. The intervention in the control group was the same educational strategy as early physical therapy group. Both programs consisted of a three-week period with three visits per week. One year follow-up.

Clinically significant lymphedema which increased by 2 cm, was confirmed by > 2 cm increase in two adjacent arm circumferences between the corresponding contralateral measurements.

This prospective design was also used to objectively determine the incidence of axillary web syndrome as well as the myofascial pain syndrome after breast cancer treatment. Especially regarding the incidence of myofascial pain syndrome, its possible causes were explored.

RESULTS:

Of the 120 patients originally included in the study, 116 completed both interventions and fulfilled one year follow-up. Four patients were excluded (3 in the

control group excluded by no intervention adherence and 1 in the early physical therapy group excluded for unwillingness to intervention) and lost to follow-up.

The number of women detected with secondary lymphedema using the criteria for each of the circumferential measurement method was 18 out of the 116 (15.5%). Fourteen belonged to the control group (25 %), and 4 to the early physical therapy group (7%) with a statistically significant difference (P-value = 0.01). Risk Ratio = 0.28; [95%CI: 0.10, 0.79].

Survival analysis of non-occurrence of secondary lymphedema showed a statistically significant difference (P-value = 0.01), which was better in the early physical therapy group. According to the Cox model, secondary lymphedema appears four times earlier in the control group than in the early physical therapy group (Hazard Ratio (early physical therapy group/control group) = 0.26; CI 95% = [0.09, 0.79] P-value = 0.01).

Axillary web syndrome was diagnosed in 56 patients (27 patients belonged to the early physical therapy group and 29 to the control group) meaning an incidence of 48.3% [CI95%: 38.9, 57.7]. The onset of axillary web syndrome was mainly the early post-operative 2-week period. Early physical therapy was useful on premature resolution of axillary web syndrome. The results obtained in the assessment after both interventions indicated that physical therapy did better than the control group in restriction of the shoulder abduction (P-value < 0.0001) and in pain intensity (P-value < 0.0001). All patients who persisted in the signs and symptoms of axillary web syndrome after intervention were in the control group.

In addition 52 women developed myofascial pain syndrome meaning an incidence of 44.8% [95%CI: 35.6, 54.3]. Miofascial pain syndrome developed mainly during the six-month period after surgery.

CONCLUSIONS:

It has been concluded that early physical therapy could be an effective measure to prevent secondary lymphedema in patients undergoing breast surgery including axillary lymph node dissection in the first year after surgery.

Secondarily, it can be concluded that axillary web syndrome as well as myofascial pain syndrome are a significant cause of morbidity of breast cancer treatment including axillary surgery.

Both are an important source of pain, at least during the first year after breast cancer surgery. Physical therapy may be effective in the early resolution of the signs and symptoms of the axillary web syndrome.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN	i
ABSTRACT	vii
ÍNDICE DE CONTENIDOS	xiii
ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	xv
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	xvii
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 FISIOTERAPIA Y CÁNCER	3
1.2 EL CÁNCER DE MAMA	7
1.2.1 Historia natural del cáncer de mama	7
1.2.2 Epidemiología	10
1.2.3 Terapias en cáncer de mama	12
1.2.3.1 Cirugía	12
1.2.3.2 Tratamiento coadyuvante	20
1.3 LA FISIOTERAPIA	26
1.3.1 Concepto de fisioterapia	26
1.3.2 Fisioterapia y problemas asociados al cáncer de mama	30
1.3.2.1 El linfedema	31
1.3.2.2 El dolor	38
1.3.2.3 Otras patologías asociadas	42
1.3.3 Fisioterapia en la etapa postquirúrgica	46
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	49
2.1 HIPÓTESIS	51
2.2 OBJETIVOS	53

3. RESULTADOS	55
RESULTS	55
3.1 Lymphedema prevention in breast cancer: a simple blind, randomized prospective clinical trial of the efficacy of early physical therapy	59
3.2 Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study	85
3.3 Incidence of myofascial pain syndrome in breast cancer surgery: a prospective study	105
4. DISCUSIÓN	131
DISCUSSION	145
5. CONCLUSIONES	157
CONCLUSIONS	157
6. BIBLIOGRAFÍA	163
7. ANEXOS	189
ANEXO I: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica	191
ANEXO II: Certificado del Proyecto de la Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación. Instituto de Salud Carlos III	193
ANEXO III: Historia de Fisioterapia	195
ANEXO IV: Submission of Manuscripts	203

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AEF Asociación Española de Fisioterapeutas

ALND *Axillary Lymph Node Dissection*

APTA *American Physical Therapy Association*

AWS *Axillary Web Syndrome*

BC *Breast cancer*

BMI *Boby Mass Index*

CG *Control Group*

DLM *Drenaje Linfático Manual*

EPT *Early Physical Therapy*

ES *Educational Strategy*

FP *Fisioterapia Precoz*

GC *Grupo Control*

GC* *Ganglio Centinela*

IASP[®] *International Association for the Study of Pain*[®]

IMC *Índice de Masa Corporal*

ISRCTN *International Standard Randomised Controlled Trial Number*

LMS *Linfedema Miembro Superior*

MPS *Myofascial Pain Syndrome*

MPTs *Myofascial Trigger Points*

MTP *Myofascial Trigger Point*

OMS *Organización Mundial de la Salud*

PGM *Punto Gatillo Miofascial*

PGMs Puntos Gatillo Miofasciales

PMS *Post-Mastectomy Syndrome*

ROM *Range of Motion*

SDM Síndrome de Dolor Miofascial

SDPM Síndrome de Dolor Post-Mastectomía

SFT *Subjective Feeling of Tightness*

SLE *Secondary Lymphedema*

SLNB *Sentinel Lymph Node Biopsy*

TLS Trombosis Linfáticas Superficiales

TNM (T) Tamaño o características del tumor primario, (N) estado de los Nódulos linfáticos cercanos y (M) presencia o ausencia de Metástasis a distancia

VAS *Visual Analogic Scale*

WCPT *World Confederation for Physical Therapy*

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura	Título	Página
Figura 1	Carcinoma ductal infiltrante	8
Figura 2	Fases de la aparición y evolución del cáncer de mama	9
Figura 3	Esquema del concepto en el que se basa la técnica del ganglio centinela	18
Figura 4	Tumorectomía junto con linfadenectomía	32
Figura 5	Linfedema total de miembro superior secundario a cirugía mamaria y linfadenectomía	32
Figura 6	Maniobra de drenaje linfático manual en el antebrazo de un linfedema de miembro superior	36
Figura 7	Vendaje tras tratamiento de drenaje linfático manual de un linfedema de miembro superior	36
Figura 8	Media de compresión a medida tras finalizar el tratamiento de fisioterapia del linfedema de miembro superior	36
Figura 9	Trombosis linfáticas superficiales en forma de cuerda de guitarra en la axila	45
Figura 10	Drenaje linfático manual siguiendo la cuerda de guitarra en la axila	46

Figura 11	Drenaje linfático manual en hemitórax edematizado tras cirugía mamaria con linfadenectomía	48
Tabla I	Clasificación tumoral	14
Tabla II	Comparación estadística entre grupos	137

1. INTRODUCCIÓN

1.1 FISIOTERAPIA Y CÁNCER

El cáncer constituye tanto en términos de morbilidad como de impacto social, sobre la calidad de vida o económico uno de los principales problemas de salud en los países más desarrollados (1). Se trata de un grave problema sanitario cuya importancia ha venido acrecentándose en los últimos años. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 24.6 millones de personas padecen cáncer y se calcula que en el año 2020 habrá 30 millones de casos. En cuanto al cáncer de mama, éste ocupa el primer lugar en frecuencia por orden de mortalidad en las mujeres (2).

Es un problema sanitario de tal magnitud que en todo el mundo se destinan más de 100.000 millones de dólares al año para la detección y tratamiento de esta enfermedad, y se gastan al año aproximadamente 35.000 millones de dólares en quimioterapia y otros tratamientos relacionados con el tratamiento del cáncer (1, 2).

En España, un estudio realizado en el 2003 en todas las Comunidades Autónomas calculó los costes directos e indirectos de diversos tipos de cáncer. El coste total del tratamiento del cáncer colorrectal, de mama, de próstata y cérvix en España en 2003 ascendió a 1.730 millones de euros. Mil ciento ochenta y cuatro millones de euros fueron costes directos (68% del coste total) y 545 millones de euros (32% del coste total) fueron costes indirectos (3, 4). Los datos de Oliva y colaboradores sobre el coste indirecto del cáncer mama demuestran que en 2003, el número de años de vida profesional productiva perdidos por el cáncer de mama en la población laboral fue de 28.077 (4).

A pesar de tratarse de una verdadera epidemia cuyas cifras estremecen, los avances que se han producido tanto en el diagnóstico precoz como en los tratamientos quirúrgicos y médicos han hecho posible que el índice de supervivencia global en los países desarrollados sea de un 64% (5, 6), que, en el caso del cáncer de mama, aumenta y se sitúa entre un 78 y un 88% a los 5 años y en un 77% a los 10 años (6, 7).

El cáncer puede provocar múltiples limitaciones. Los supervivientes del cáncer deben hacer frente con mucha frecuencia a problemas físicos y psicológicos que les llevan a padecer de forma persistente distrés emocional y social mermando así su calidad de vida (8-14).

Los índices de supervivencia, el hecho de que el cáncer esté siendo considerado como una enfermedad crónica y el creciente interés público por éste, han originado un cambio en cuanto a los objetivos perseguidos en el tratamiento de la enfermedad, de manera que adquieren mayor relevancia el manejo de los síntomas y la calidad de vida del paciente atendiendo así a las necesidades tanto de los enfermos de cáncer como de los supervivientes del mismo. Las expectativas que albergan los pacientes, familiares y cuidadores en cuanto al paciente incluyen el que éste pueda llevar una vida lo más normal posible (15).

Así pues, las pretensiones sobre el tratamiento del cáncer ya no se centran únicamente en la supervivencia sino también en la rehabilitación oncológica en concordancia con la mejoría del estado funcional y de la calidad de vida.

La rehabilitación oncológica ha sido definida como aquella que ayuda a la persona con cáncer a ayudarse a sí misma para obtener el máximo funcionamiento físico,

social, psicológico y profesional en los límites impuestos por la enfermedad y su tratamiento (16).

El desarrollo de este concepto necesita de un equipo multidisciplinar esencialmente constituido por médicos cirujanos, médicos oncólogos, psicólogos, trabajadores sociales, logopedas, enfermeros/as, terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas (17).

En general, los problemas más frecuentes derivados del cáncer y su tratamiento desde la perspectiva funcional, y por lo tanto en lo que a la fisioterapia le compete, son la limitación en las actividades de la vida diaria, la deambulación, la movilidad, las transferencias y el dolor (17, 18).

Dependiendo del órgano implicado en la enfermedad, los problemas funcionales se concretan. En el caso del cáncer de mama, la restricción de la movilidad de la extremidad superior, principalmente debida al dolor que padecen aproximadamente entre un 39% y un 46% de las pacientes tras el tratamiento del cáncer de mama (19-25), el linfedema de miembro superior (LMS) (26, 27) y el dolor crónico (19, 28, 29) son las complicaciones más comunes y más relacionadas con la calidad de vida (9, 30, 31); aunque existen otras como las trombosis linfáticas superficiales (TLS) (32-35), el síndrome de dolor miofascial (SDM) como causa de dolor (8, 36-38), y la fatiga (39, 40), menos citadas, probablemente por carecer de suficiente estudio y análisis.

Uno de los aspectos que más interfieren en la calidad de vida de las mujeres operadas de cáncer de mama es el LMS (41), frecuente cuando hay ablación de

los ganglios linfáticos¹. El desarrollo del LMS puede generar un incremento de la discapacidad, alteraciones funcionales, peor adaptación a la enfermedad, pérdida de la autoestima, dificultades en el entorno familiar, percepciones negativas de la imagen corporal, ansiedad y aislamiento social, dificultades laborales, depresión, pensamientos negativos o derrotistas alterando considerablemente la calidad de vida de la mujer (31, 42-48).

¹ A pesar de que la Nomenclatura Anatómica Internacional lo denomina Nódulo Linfático, la autora de la presente Tesis Doctoral ha decidido nombrarlo ganglio en lugar de nódulo por tratarse del término empleado en Castellano en el ámbito de la oncología y del cáncer de mama.

1.2 EL CÁNCER DE MAMA

1.2.1 Historia natural del cáncer de mama

La historia natural del cáncer de mama ha sido objeto de múltiples hipótesis fisiopatológicas. Desde la teoría de Galeno de Pergamon (131-201 d.C.) que promulgaba como origen del cáncer de mama tanto el estancamiento y coagulación de los fluidos corporales dentro de la glándula mamaria pudiendo ser éste una de las primeras etapas de la *diátesis escirrosa* del seno (benigna), que en ciertas condiciones podía transformarse en cáncer, como el total desorden interno de los fluidos corporales, vigente hasta el siglo XVII (49). A partir de entonces se plantearon otras hipótesis al respecto de las que cabe resaltar, por rechazar la teoría humoral galénica, la teoría linfática de Franciscus Sylvius (1614-1672) (50), retomada más adelante por Henri François Le Dran (1685-1770), quien reconocía el cáncer de mama como una lesión local en sus etapas tempranas que al crecer se diseminaba por las vías linfáticas a los ganglios linfáticos regionales y después a sitios distantes a través de la circulación regional (49, 51).

El siglo XIX relegaría las citadas teorías a simples anécdotas históricas. La microscopía óptica y más recientemente la electrónica así como los avances en bioquímica, biología molecular y genética han permitido tener un conocimiento más fiel y preciso de los fenómenos de la cancerización mamaria.

El cáncer de mama comienza, por lo general, con la cancerización de las estructuras epiteliales mamarias que revisten los conductos galactóforos

terminales que preceden al lóbulo o unidad ductolobular. El 85% de los tumores mamarios malignos son carcinomas ductales infiltrantes (Figura 1), seguidos de los lobulillares (10%) (52).

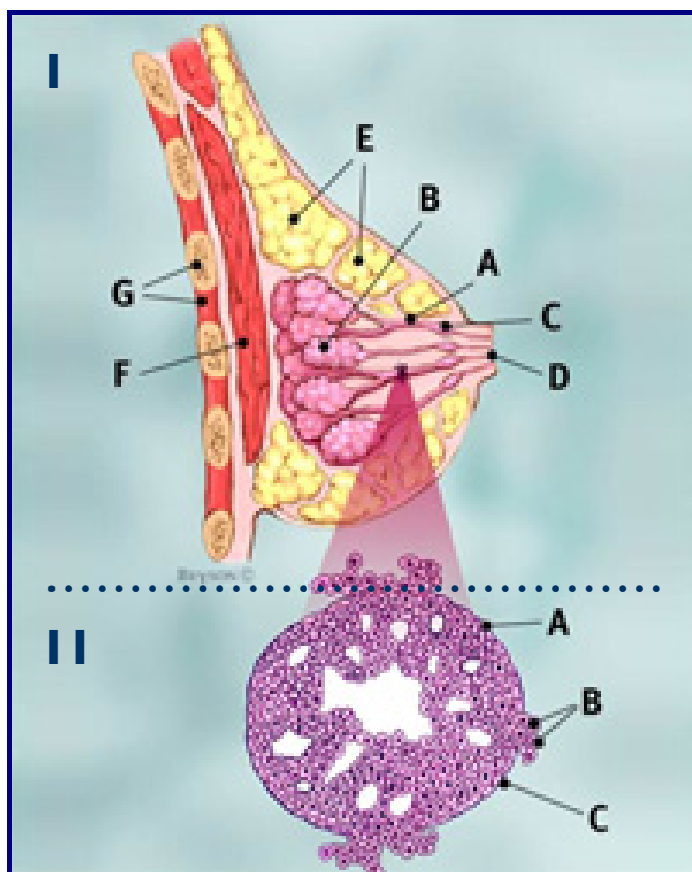


Figura 1: Carcinoma ductal infiltrante

I: Sección sagital de la mama

A: Ductos. B: Lóbulos.

C: Sección dilatada de los ductos por acumulación de leche.

D: Papila mamaria. E: Grasa. F: Músculo pectoral mayor.

G: Pared músculo pectoral mayor/costillas.

II: Carcinoma ductal infiltrante

A: Células ductales normales.

B: Células tumorales ductales que escapan a través de la membrana basal.

C: Membrana basal

Fuente: Carcinoma Ductal Infiltrante [en línea]. Modificada de <http://www.breastcancer.org/>.

Se trata de un fenómeno lento cuyo modelo hipotético de desarrollo implica una serie de estadios intermedios de hiperplasia (con o sin atipia) y de neoplasia (carcinoma *in situ*). Las células cancerígenas se desarrollan en el interior del conducto o lóbulo delimitado por la membrana basal. Éstas, además de su capacidad permanente de multiplicación, pueden migrar fuera del tejido de procedencia, aunque no todas las células cancerígenas de un mismo tumor poseen potencial metastásico. Sólo algunas producen enzimas proteolíticos para facilitar su paso por la membrana basal. De ahí, migrarán hacia el tejido intersticial, muy vascularizado, cuyos vasos sanguíneos y linfáticos podrán ser infiltrados por las citadas células cancerígenas y, una vez en el torrente circulatorio, éstas podrán ser transportadas a distancia, pudiendo nuevamente migrar del vaso y, si las condiciones locales y generales lo favorecen, se desarrollaran metástasis a distancia del tumor primitivo (53) (Figura 2).

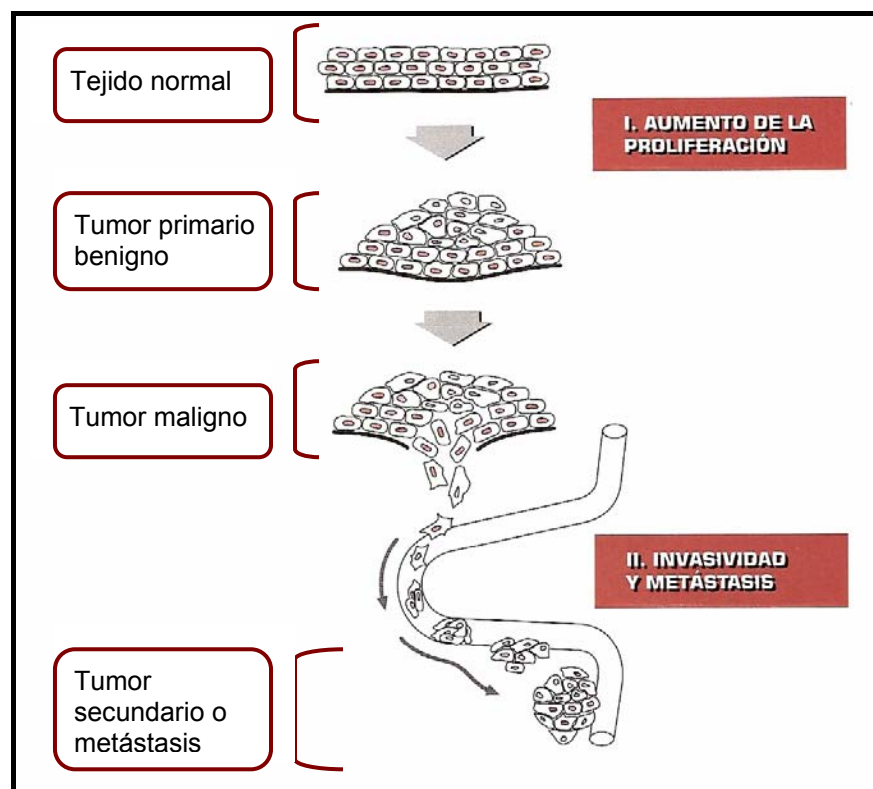


Figura 2: Fases de la aparición y evolución del cáncer. Modificada de Muñoz, 1997 (52)

Las células cancerosas que penetran en el sistema linfático pueden atravesar y colonizar los ganglios linfáticos situados en la zona de drenaje (cadenas mamilar externa, interna e interpectoral). La linfadenectomía axilar practicada en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama permite descubrirlas, lo que significa una probable difusión en el organismo de células cancerígenas.

1.2.2 Epidemiología

El cáncer de mama es una de las enfermedades con mayor incidencia en la Unión Europea y en España además de ser el tumor maligno más frecuente entre las mujeres de todo el mundo, (a excepción de los tumores cancerígenos de la piel no melanomas) con aproximadamente 1.151.000 nuevos casos en el año 2002 (22,7% del total femenino) y, teniendo en cuenta los dos sexos, es el segundo más prevalente en el mundo tras el cáncer de pulmón (54).

En España, se diagnostican cerca de 16.000 nuevos cánceres de mama al año, aproximadamente el 30% de todos los tumores del sexo femenino, significando una tasa ajustada de 50,9 cánceres por cada 100.000 mujeres (6, 54). Tanto el número de casos como las tasas de incidencia aumentan progresiva y lentamente en España y en el mundo (6, 54, 55). Este aumento de la incidencia se estima en un 1-2% anual (56), probablemente debido al diagnóstico precoz y al aumento de los factores de riesgo conocidos en las nuevas generaciones además de los ya sabidos (sexo femenino, antecedentes personales o familiares, edad superior a los 50 años, nuliparidad o primer embarazo a partir de los 35 años, residencia en Norteamérica o Europa del Norte, mutación del gen BRCA 1, 2, etc.) (57-59). En general, el cáncer de mama es poco frecuente antes de los 30 años. La mayoría

se diagnostican entre los 35 y los 80 años siendo máxima la incidencia entre los 45 y los 65 años (6, 60). Se trata de una verdadera plaga social en todos los países occidentales.

Mientras que la incidencia aumenta, la mortalidad disminuye. Todos los estudios sobre las tendencias de la incidencia y de la mortalidad en Estados Unidos, Europa y España muestran esta propensión (6, 54-56). La mortalidad por cáncer de mama en España es de las más bajas de Europa, aunque sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en la mujer. La tasa ajustada en 2002 es de 15,9 fallecimientos cada 100.000 habitantes/año (54). En España fallecen 5.663 mujeres al año por cáncer de mama, representando el 16,7% de todos los fallecimientos por cáncer del sexo femenino y el 3,3% del total de muertes entre las mujeres (6).

En cuanto a la supervivencia global, es decir sin tener en cuenta edad, tipo histológico o fase de la enfermedad, ésta ha mejorado notablemente en los últimos diez años coincidiendo con la puesta en marcha de campañas de cribado de cáncer de mama que permiten llevar a cabo un diagnóstico más precoz de la enfermedad y, en consecuencia, una mayor eficacia de los tratamientos. De 1990 a 2005, el 39% de los cánceres de mama diagnosticados gracias a las citadas campañas fueron cánceres canulares *in situ* y cánceres invasivos de menos de 1 cm, el 20,8% cánceres invasivos de más de 2 cm y el 30,4% cánceres invasivos entre 1 y 2 cm (61). La supervivencia es de un 64% para casos diagnosticados entre 1980 y 1985 y de un 78% para aquellos diagnosticados entre 1990 y 1995 (6). En este sentido, la supervivencia del cáncer de mama en España es alta y

como se espera que esta tendencia continúe, puede afirmarse que en la actualidad, el 78% de las mujeres que padecen un cáncer de mama en España sobreviven a la enfermedad más de 5 años.

1.2.3 Terapias en cáncer de mama

Una vez diagnosticado, el abordaje del cáncer de mama combina diversos tipos de tratamientos: cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, así como otros tratamientos coadyuvantes en desarrollo como es el caso de los anticuerpos monoclonales, en función de las características del tumor en cada paciente.

1.2.3.1 Cirugía

La cirugía es la que proporciona el control local de la enfermedad y permite hacer un pronóstico de la misma, puesto que el posterior análisis de la pieza y de los ganglios axilares extirpados permiten conocer de forma exhaustiva las características del tumor y el número de ganglios linfáticos extirpados afectados por células cancerosas.

Una vez realizado el análisis, se estadifica para la toma de decisión terapéutica, de forma que se pueda prescribir el tratamiento idóneo en cada caso. La estadificación más frecuentemente utilizada se basa en el sistema denominado TNM que se fundamenta en el tamaño o características del tumor primario (T), el estado de los ganglios linfáticos cercanos (N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M). Esta clasificación, propuesta en 1954 por la Unión Internacional contra el Cáncer ha sufrido revisiones desde entonces incorporando, por ejemplo, en el año 2003 las nuevas técnicas de imagen y de anatomía

patológica para el diagnóstico como son la técnica del ganglio centinela (GC*), la evaluación inmuno histoquímica de los ganglios linfáticos y la cuantificación de ganglios afectados como factor de situación en la estadificación (Tabla I) (1).

La cirugía ha sido desde la Antigüedad hasta principios del siglo XX la única terapéutica utilizada contra el cáncer de mama y desde entonces ha ido evolucionando en cuanto a las técnicas quirúrgicas empleadas.

Éstas podrían clasificarse en dos grandes grupos: la cirugía radical y la conservadora. La elección de una u otra dependerá tanto de la localización, tipo y volumen del tumor como de la presencia de focos dispersos de células cancerosas en diferentes zonas de la mama.

▪ **Cirugía radical**

Aunque la mastectomía radical de Hasteld es una técnica abandonada en la actualidad, significó la primera revolución en cuanto al tratamiento locorregional “radical” mediante cirugía monobloque. La citada intervención de Hasteld, que incluía la extirpación de los músculos pectoral mayor y menor² (62) junto con la mama y los ganglios linfáticos locorregionales, consiguió que las tasas de supervivencia que hasta entonces no superaban el 5% a cinco años, aumentasen a un 45% a cinco años (63, 64). A pesar de ello, las secuelas estéticas y funcionales así como el reconocimiento de que el fracaso de la cirugía del cáncer de mama se fundamenta en la diseminación sistémica de células cancerosas antes de la cirugía y el conocimiento de la acción beneficiosa de la radioterapia,

² El músculo pectoral menor se incluyó posteriormente a propuesta de Meyer.

CLASIFICACIÓN TUMORAL TNM		
ESTADIO 0		Carcinoma <i>in situ</i> , no invasivo puro, sin afectación de los ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia.
ESTADIO I		Tumor inferior o igual a 2 cm, sin afectación de los ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia.
ESTADIO II	IIA	Tumor inferior o igual a 2 cm, afectación de ganglios linfáticos axilares no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia.
		Tumor entre 2 y 5 cm, sin afectación de ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia.
	IIB	Tumor entre 2 y 5 cm, afectación de ganglios linfáticos axilares no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia.
		Tumor de más de 5 cm, sin afectación de ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia.
ESTADIO III	IIIA	Sin evidencia de tumor primario, mazacote ganglionar o fijo a planos profundos o afectación clínica de la cadena mamaria interna en ausencia de afectación axilar, sin evidencia de metástasis a distancia.
		Tumor inferior o igual a 2 cm, afectación ganglionar axilar no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia.
		Tumor entre 2 y 5 cm, mazacote ganglionar o fijo a planos profundos o afectación clínica de la cadena mamaria interna en ausencia de afectación axilar, sin evidencia de metástasis a distancia.
		Tumor de más de 5 cm, afectación ganglionar axilar no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia.
		Tumor de más de 5 cm, mazacote ganglionar o fijo a planos profundos o afectación clínica de la cadena mamaria interna en ausencia de afectación axilar, sin evidencia de metástasis a distancia.
		Tumor que infiltra directamente la pared torácica, la piel, ambas o carcinoma inflamatorio, sin afectación de ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia.
	IIIB	Tumor que infiltra directamente la pared torácica, la piel, ambas o carcinoma inflamatorio, afectación ganglionar axilar no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia.
		Tumor que infiltra directamente la pared torácica, la piel, ambas o carcinoma inflamatorio, mazacote ganglionar o fijo a planos profundos o afectación clínica de la cadena mamaria interna en ausencia de afectación axilar, sin evidencia de metástasis a distancia.
		Tumor de cualquier tamaño, afectación infraclavicular, o de la arteria mamaria interna con afectación simultánea axilar, o afectación supraclavicular independiente de la afectación de la arteria mamaria interna, sin evidencia de metástasis a distancia.
	ESTADIO IV	

Tabla I: Clasificación tumoral. Tomada de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (1)

propugnaron, hace aproximadamente 60 años, el cambio a la mastectomía radical modificada que respeta los músculos pectorales y limita la linfadenectomía axilar a los niveles I y II de Berg³ (65, 66), obteniendo resultados evolutivos similares (67-69).

▪ **Cirugía conservadora**

Con el paso del tiempo y merced al diagnóstico precoz, la cirugía conservadora se ha convertido en un estándar en el caso de tumores pequeños, normalmente tumores unifocales de menos de 3 cm en el caso de mamas cuyo tamaño permita el margen de seguridad entorno al tumor establecido. Este tipo de intervención consiste en la extirpación del tumor con un margen de tejido sano, más o menos amplio, que abarca hasta la fascia del músculo pectoral mayor y los ganglios linfáticos axilares (linfadenectomía), manteniendo intacto el resto de la mama. Puede ser una tumorectomía, también denominada lumpectomía (extirpación del tumor y un margen de tejido sano) o una cuadrantectomía (extirpación de un cuadrante de tejido mamario en el que se incluye el tumor). La linfadenectomía axilar es un procedimiento diagnóstico, ya que es preciso conocer si el tumor se ha diseminado a los mismos o no. La presencia o ausencia de ganglios linfáticos axilares afectados es el mejor vaticinio de supervivencia y el plan terapéutico posterior variará en función de ello. En 1990 la Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos recomendaba la ablación de los niveles I y II de Berg para la estadificación y prevención de las recurrencias

³ Nivel I de Berg: tejido existente entre los músculos pectoral mayor y dorsal ancho.
Nivel II de Berg: tejido por detrás del músculo pectoral menor en el ángulo que forman las venas mamaria externa y axilar.
Nivel III de Berg: tejido por dentro del borde superior del músculo pectoral menor.

axilares (70), aunque Rosen promulgaba incluir los tres niveles de Berg, debido a la existencia de casos en los que los niveles I ó II son negativos y, sin embargo, hay afectación del nivel II ó III, describiendo un 1,6% de estos casos, que denominó *skip metastases* en afectación axilar, concluyendo que la linfadenectomía axilar completa es la mejor técnica para prevenir la recurrencia axilar (71).

La cirugía conservadora siempre se ha de complementar con un tratamiento de radioterapia (72), con el objetivo de destruir las células tumorales que puedan quedar en la mama.

Aunque el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama es una intervención bien tolerada no está exenta de complicaciones, especialmente en el caso de la mastectomía y de la linfadenectomía. En el postoperatorio inmediato las descritas en la literatura son los hematomas-seromas del campo quirúrgico (73-76), las infecciones de la herida (74), las TLS (32, 33, 35), las lesiones de los paquetes vasculo-nerviosos de la axila que pueden derivar en una escápula alada en el caso de sección del nervio torácico largo, en una deficiencia en la rotación interna y abducción del brazo si el nervio seccionado es el toracodorsal, en alteraciones de la sensibilidad en la cara interna del brazo si el nervio seccionado es el nervio intercostobraquial (77, 78) y la movilidad dolorosa del hombro como consecuencia de cicatrices, dolor, fibrosis y miedo a mover la extremidad superior (8, 77, 79, 80). Entre las complicaciones tardías destacan el LMS (8, 77, 79, 80) y el dolor crónico (19, 25, 78, 81-83).

El paso siguiente en el continuo intento por minimizar la agresividad quirúrgica se centró en disminuir las consecuencias de la linfadenectomía axilar. La morbilidad asociada a corto y largo plazo de la disección axilar además del hecho de que en el 65% de los tumores precoces no aparece afectación de ganglios linfáticos (84, 85), impulsaron linfadenectomías selectivas que permitieran saber qué pacientes necesitan la práctica de una linfadenectomía completa axilar con un beneficio claro y qué otros no precisan de esta cirugía por no aportar ningún beneficio y la posibilidad de ocasionar complicaciones. Esta tendencia a la cirugía mínima invasiva para el estudio patológico de la axila llevaría a la aparición de la técnica denominada del GC*.

- **Ganglio centinela**

La técnica del GC* pretende identificar el primer ganglio que recibe la linfa del área donde asienta el tumor primario de la mama (Figura 3) (86). Si este ganglio está afectado por el mismo, es decir si es positivo, el resto de la cadena de ganglios linfáticos puede o no serlo, por lo que es necesario realizar un estudio del resto de los ganglios linfáticos de la axila mediante una linfadenectomía de la zona; pero, si éste es negativo para células neoplásicas podría evitarse la disección axilar. Entre el 26 y el 30% de las intervenciones mediante el GC* se acompañan posteriormente de una linfadenectomía axilar (86, 87).

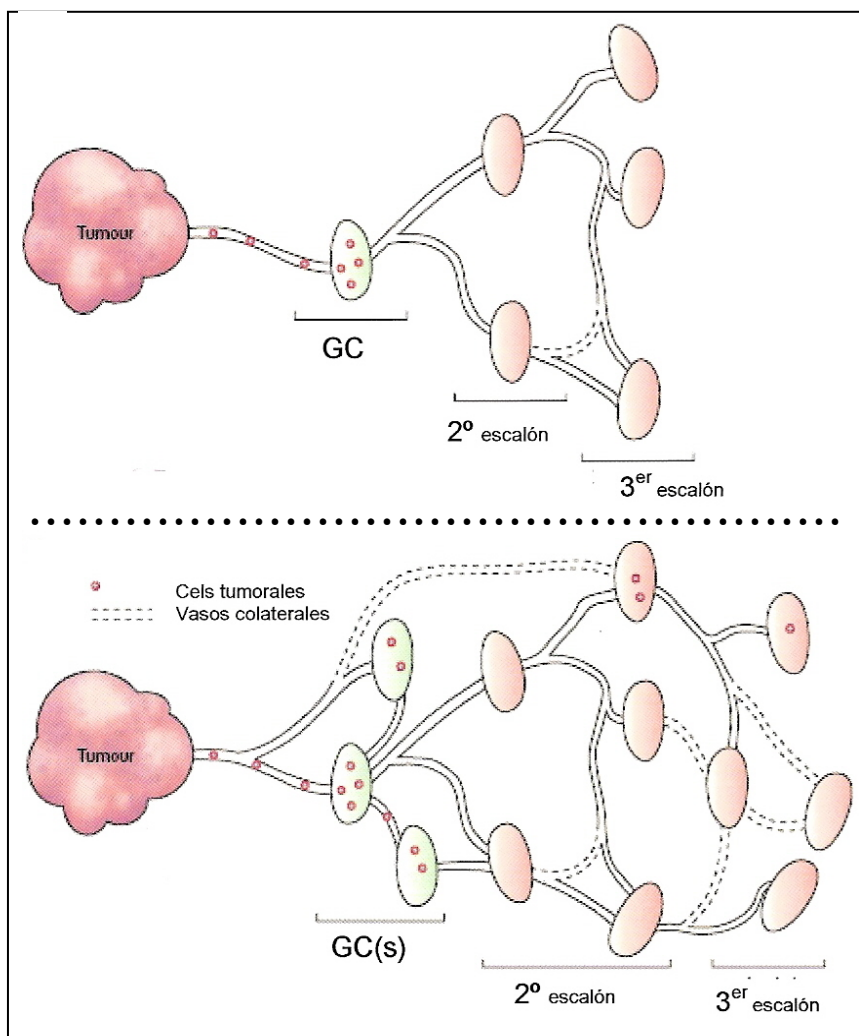


Figura 3: Esquema del concepto en el que se basa la técnica del ganglio centinela. Modificado de Rioja, 2008 (85)

La técnica está indicada en tumores microinvasivos y en tumores de 2 cm (T1 según el sistema de estadificación TNM) sin ganglios linfáticos palpables, por lo que no debe realizarse en pacientes con ganglios linfáticos palpables, con cáncer de mama localmente avanzado, bilateral o diseminado, habiendo recibido tratamiento neoadyuvante, con intervenciones quirúrgicas previas sobre la mama que tengan cicatrices entre la lesión y la zona de drenaje linfático, embarazo o lactancia (84).

Para detectar el GC* se utiliza un colorante, el azul de isosulfán (*Lymphazurin*) o un marcador coloidal de Tc99. En el caso del colorante patente se inyectan entre 3 y 5 ml en el tumor o sus alrededores, realizando posteriormente una incisión axilar y localizando el nódulo o conducto linfático que lleva al ganglio que se tiñe de azul. Se extirpa y se remite a anatomía patológica para confirmar intraoperatoriamente que realmente se trata de tejido linfoide y verificar si está afectado por el tumor. En caso positivo, se realiza un vaciamiento axilar convencional; en caso contrario, la intervención se da por finalizada en espera del estudio inmunohistoquímico posterior del citado ganglio, y en caso de estar afectado por micrometástasis se realizaría posteriormente el vaciamiento axilar convencional. En el caso del marcador coloidal mediante linfoescintigrafía con gammacámara preoperatoria y/o sonda manual de detección de rayos gamma pre e intraoperatoria se inyectan preoperatoriamente coloides marcados con tecnecio 99 subdérmicamente sobre el tumor o en cuatro puntos del parénquima mamario alrededor del tumor, posteriormente se obtienen imágenes estáticas escintigráficas mediante gammacámara en proyecciones anterior, lateral y oblicua, se marca la piel que está por encima de la primera detección radiactiva, luego se aplica la sonda manual de detección de rayos gamma sobre la zona marcada para confirmarla. Intraoperatoriamente, con esta sonda se vuelve a localizar ese GC*. La técnica mixta, que utiliza ambos marcadores, mejora la sensibilidad de la prueba (84, 88).

En la actualidad y tras diversos estudios avalando el éxito de identificación del GC* (entre un 91 y un 98%) (85, 87, 89-92) esta técnica forma ya parte de los protocolos terapéuticos del cáncer de mama en muchos centros sanitarios.

Aunque el índice de concordancia entre el estado real de la axila y la del GC* sea excelente, uno de los aspectos que preocupa en la utilización de esta técnica es la existencia de falsos negativos (dar un resultado negativo cuando en realidad hay afectación axilar), cuya cifra en los grupos con experiencia es inferior al 2% (90).

Asimismo, aunque todos los estudios indican una menor morbilidad en comparación a la linfadenectomía, la técnica del GC* reduce, pero no elimina completamente, ni el riesgo de LMS (7%) (93-95), ni la alteración de la movilidad del hombro (33, 95), ni las TLS (33).

1.2.3.2 Tratamiento coadyuvante

El tratamiento coadyuvante del cáncer de mama es aquel que se aplica tras la intervención quirúrgica como coadyuvante del tratamiento local con el fin de evitar la recidiva y mortalidad de los pacientes, destruyendo las células tumorales que estén dispersas por el organismo. Este tratamiento suele consistir en quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia combinadas y aplicadas en función de las características del paciente.

• Radioterapia

La radioterapia se emplea como coadyuvante de la cirugía con objeto de impedir la proliferación de las células tumorales mediante su irradiación. Utiliza las radiaciones ionizantes para destruir las células tumorales en términos de control local y, aunque se utiliza habitualmente tras la cirugía, también se emplea a veces previa a la extirpación de tumores con la intención de reducir la masa tumoral o de

esterilizar o evitar la diseminación de las células periféricas del tumor en la intervención quirúrgica.

La cirugía conservadora seguida de un tratamiento de irradiación diaria (de lunes a viernes) durante un periodo de 5 semanas se considera equivalente a una mastectomía en tumores diagnosticados en sus primeros estadios (I y II según el sistema de estadificación TNM) (96). En este sentido, la radioterapia es una parte esencial en el tratamiento del cáncer de mama tras cirugía conservadora, aunque también esté indicada en muchos casos de mastectomía y como tratamiento paliativo en determinadas circunstancias (84, 97-99).

La comparación de las tasas de supervivencia de la cirugía radical con los tratamientos conservadores junto con radioterapia no muestra diferencias significativas ya que en ambos casos se aproximan al 80% a 10 años con un riesgo de recidiva local a 10 años inferior al 10% (100, 101).

La cirugía conservadora sin el tratamiento adyuvante de radioterapia tiene una incidencia de recaída del 30% a los 5 años; mientras que la cirugía conservadora que incluye el tratamiento radioterápico tiene una incidencia del 5% a los 5 años y del 10% a los 10 años (102).

En la actualidad, la radioterapia postoperatoria se localiza en la zona de la pared torácica en el caso de mastectomía y en la zona de la mama en el caso de la cirugía conservadora. La irradiación de las zonas de ganglios linfáticos se limita a la cadena mamilar interna y a la zona supraclavicular en algunos casos. La zona axilar ya no se irradia apenas (84). Los progresos técnicos acontecidos desde los

años 50 que supusieron una mejoría sustancial en términos de eficacia terapéutica “respetando” el máximo los tejidos sanos y permitiendo el tratamiento de tumores cuya localización impide la cirugía o de aquellos que han comenzado a infiltrar estructuras adyacentes.

Algunos de los efectos secundarios de la radioterapia son las reacciones en la piel, la caída del cabello, plexopatía braquial, fibrosis de la zona radiada, LMS, alteraciones en la movilidad del hombro, dolor crónico, etc. (25, 103-106).

• **Quimioterapia**

El objetivo de la quimioterapia es destruir, mediante distintos tipos de fármacos, denominados citostáticos o citotóxicos, las células cancerosas provocando una alteración celular cuyo fin es lograr la reducción de la enfermedad. Al igual que la radioterapia, se utiliza mayoritariamente tras el tratamiento quirúrgico aunque, en ocasiones, y con el propósito de empequeñecer el tumor antes de proceder a su ablación, se aplica antes de la cirugía, en cuyo caso se denomina quimioterapia neo-adyuvante. La falta de especificidad de los citados fármacos, que no distinguen las células cancerosas de las sanas, afecta a otras células y tejidos normales del organismo (53, 84, 98, 107).

Aunque el tratamiento, su duración, dosis y fármacos utilizados dependen del tipo de cáncer, su localización y el estado general del paciente, la pauta más aceptada es la de seis ciclos, alternando cada ciclo con un periodo de descanso de 4 semanas. Se suele administrar vía intravenosa y se emplea preferiblemente la

quimioterapia de combinación o poliquimioterapia por tener un efecto sumador de eficacia frente a la administración de un único fármaco (98).

La quimioterapia, debido a los efectos que los fármacos tienen sobre las células sanas, no está exenta de efectos secundarios. Entre las citadas consecuencias se hallan las náuseas y los vómitos, la alopecia, el aumento de peso, la astenia, la diarrea, el estreñimiento, el dolor, la ansiedad, la depresión, la fatiga, alteraciones de la percepción del sabor de los alimentos, alteraciones de la mucosa de la boca, descenso de los glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas; así como alteraciones renales y digestivas (84, 98, 108-110).

- **Hormonoterapia**

El desarrollo y progresión del cáncer de mama y su dependencia de los niveles estrogénicos es un dato que se conoce desde hace más de un siglo, ya que la primera evidencia data del siglo XIX cuando Beaston observó que tras la ovariectomía bilateral se producía una regresión del tumor en pacientes premenopáusicas (111). A esta propuesta le siguieron con cierta rapidez técnicas de castración radioterápica y quirúrgica (adrenalectomía e hipofisectomía) (112). Actualmente tanto la hipofisectomía como la adrenalectomía y la castración quirúrgica se han abandonado debido al desarrollo de los tratamientos hormonales (113).

Ciertas hormonas como los estrógenos o los andrógenos actúan aumentando la proliferación de las células tumorales en ciertos tipos de cánceres entre los que se encuentra el cáncer de mama. En este sentido, el objetivo fundamental de la

terapia hormonal es la inhibición de la acción de los estrógenos, es decir bloquear la unión del sustrato al receptor.

Para ello, existen dos alternativas eficaces, una dirigida a eliminar el sustrato o fuente estrogénica, como es el caso de los inhibidores de la aromatasa, y otra cuyos fármacos actúan como antagonistas del receptor; es el caso de los moduladores selectivos del receptor estrogénico, de los que el tamoxifeno es el más representativo.

El tamoxifeno es un compuesto químico no esteroideo con efecto estrogénico y antestrogénico y produce una inhibición del crecimiento tumoral. Aunque se trata de una sustancia efectiva y segura, existe un ligero aumento de riesgo de sufrir cáncer de endometrio y trombosis venosa. Se emplea en mujeres que tienen un tumor con receptores de estrógenos o progesterona. Actualmente el tamoxifeno también es utilizado en la prevención del cáncer de mama, así como otras sustancias tales como el raloxifeno que ha demostrado ser tan eficaz como el tamoxifeno reduciendo los efectos secundarios (114).

En cuanto a los inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano), estos actúan bloqueando la enzima que convierte la testosterona en estrógenos en el tejido tumoral mamario, grasa, músculo y cerebro y son efectivos sólo en mujeres postmenopáusicas. Recientemente, Fischer y colaboradores han demostrado que estos inhibidores son más efectivos que el tamoxifeno en la supervivencia sin enfermedad y en la disminución de nuevos tumores de mama contralaterales (115-117). El tratamiento hormonal suele ser prolongado,

prescribiéndose aproximadamente 5 años, y se administra normalmente por vía oral.

Al igual que el resto de las terapias coadyuvantes el tratamiento hormonal tampoco está exento de efectos adversos y se le atribuyen síntomas relacionados con la menopausia (sofocos, dispareunia, sequedad vaginal, insomnio, disminución de la libido, etc.), osteoporosis, artralgias y alteraciones en la coagulación sanguínea (113).

1.3 LA FISIOTERAPIA

1.3.1 Concepto de fisioterapia

La fisioterapia, del griego *physis* 'naturaleza' y *therapeía* 'tratamiento', es aquella parte de la terapéutica que utiliza los agentes físicos, a excepción de las radiaciones ionizantes. Aunque el uso de agentes físicos se halla presente desde los inicios de la terapéutica, sólo a partir del siglo XX se incluye la fisioterapia en la clasificación de las distintas partes que integran aquélla (118-121).

Desde Hipócrates hasta el siglo XX la terapéutica se había dividido en tres partes: dietética o higiénica, farmacología y cirugía. Los agentes físicos se estudiaban por separado dentro de estas tres partes: la climatoterapia y la talasoterapia se incluían en la dietética; la farmacología contemplaba tanto el uso de medicamentos como de agentes externos (fomentos, baños de diferentes tipos, incluidos los galvánicos...); y la cirugía, al referirse a "*los remedios manuales, o con la aplicación de la mano inerme o armada*", estudiaba desde las ventosas, chorros y vapores hasta las aplicaciones eléctricas, galvánicas y magnéticas (118, 120).

En 1968 el Comité de Expertos de la OMS establece la siguiente definición: "*La fisioterapia es el arte y la ciencia del tratamiento físico por medio del ejercicio terapéutico, calor, frío, agua, masaje y electricidad. Entre los fines del tratamiento están el alivio del dolor, el aumento de la circulación, la prevención y corrección de la disfunción y la máxima recuperación de fuerza, movilidad y coordinación. La Fisioterapia también incluye la ejecución de pruebas eléctricas y manuales para determinar el valor de la afectación, de la inervación y fuerza muscular, pruebas*

para determinar las capacidades funcionales, la amplitud del movimiento articular y medidas de la capacidad vital, como ayudas diagnósticas para el médico y para el control de la evolución” (122).

Esta definición se caracteriza por efectuar una amplia enumeración de los medios (ejercicio terapéutico, calor, frío, agua, masaje y electricidad; pruebas eléctricas y manuales), fines y actuaciones de la fisioterapia (ayudas diagnósticas, tratamiento físico, control de la evolución). Enumeración, que en su momento fue exhaustiva pero que en el momento actual excluye agentes que la fisioterapia también utiliza - luz (láser, ultravioletas, infrarrojos, *biofeedback*...– y que refleja que la definición fue formulada en un momento en el que, a nivel internacional, no existía unidad respecto al contenido y competencias de la fisioterapia.

La Ley General de Sanidad, en 1988, describe la fisioterapia como *“una profesión sanitaria que se define como el conjunto de métodos que mediante la aplicación de agentes físicos, cura, previene, recupera y adapta a personas con disfunciones orgánicas y que desarrolla sus actividades en el campo de Atención Primaria y de Atención Especializada”* (123), resaltando el carácter de la fisioterapia como profesión sanitaria.

En 1991, la *American Physical Therapy Association* (APTA) establece que *“la fisioterapia es una profesión de la salud cuyo principal propósito es la promoción de la salud y función óptima mediante la aplicación de principios científicos para prevenir, identificar, evaluar, corregir o aliviar disfunciones del movimiento agudas o prolongadas”* (124).

La Asociación Española de Fisioterapeutas (AEF) también definió la fisioterapia como *“el conjunto de técnicas, métodos y actuaciones que, mediante la aplicación de medios físicos y con el apoyo de otras ciencias, curan, previenen y adaptan a personas afectadas de disfunciones somáticas y orgánicas a las que se desea mantener en un nivel adecuado de salud”* (125).

El peso de esta definición recae en los fines (curar, prevenir, adaptar...) y el objeto de la fisioterapia, es decir, la población a la que va destinada; la fisioterapia no vendría definida únicamente por utilizar medios físicos, sino por estar dirigida a *“personas afectadas de disfunciones [...] a las que se desea mantener en un nivel adecuado de salud”*. Esta definición es formulada en un momento en el que la unidad respecto al contenido de la fisioterapia está consolidada, pero queda aún por establecer qué sujetos individuales o sociales pueden beneficiarse de los conocimientos propios de esta ciencia.

La Confederación Mundial para la Fisioterapia (*World Confederation for Physical Therapy – WCPT*) afirmaba en 1999 que *“La fisioterapia es el servicio únicamente proporcionado por, o bajo la dirección y supervisión de un fisioterapeuta e incluye la valoración, diagnóstico, planteamiento, intervención y evaluación. El movimiento completo y funcional es la base de lo que significa estar sano”* (124).

Finalmente, con la aparición de los Colegios profesionales, la definición de fisioterapia sufrió una nueva actualización donde el objeto de la fisioterapia quedaba perfectamente descrito en la siguiente definición: *“La fisioterapia constituye una profesión autónoma y con identidad propia dentro del ámbito sanitario, el objetivo de la cual es preservar, restablecer y aumentar el nivel de salud de los ciudadanos a fin*

de mejorar las condiciones de vida de la persona y de la comunidad y, específicamente, la prevención, la promoción, el mantenimiento y la recuperación de la funcionalidad mediante los medios manuales, físicos y químicos a su alcance” (126).

En esta última definición los medios físicos han dejado de determinar la fisioterapia –“medios manuales, físicos y químicos”– y se han ampliado tanto sus fines –“*preservar, restablecer y aumentar el nivel de salud de los ciudadanos*”– como su objeto –“*la persona y la Comunidad*”.

Los conocimientos propios de la fisioterapia no sólo son aplicables en el tratamiento de las discapacidades, sino que, como se ha demostrado a lo largo de la historia, pueden utilizarse para prevenir, promover y mantener la salud.

La fisioterapia hace así frente a múltiples problemas funcionales temporales o permanentes aplicando tanto medios físicos como educativos (educación para la salud y educación terapéutica) para mantener, promover y restaurar las capacidades funcionales.

1.3.2 Fisioterapia y problemas asociados al cáncer de mama

Las personas que padecen cáncer deben poder beneficiarse de los medios que la fisioterapia ofrece, sea cual sea la fase de la enfermedad. La especificidad de la fisioterapia se basa en el mantenimiento de la autonomía funcional. Ello requiere establecer valoraciones fisioterapéuticas periódicas de la situación que permitan establecer objetivos adaptados. De esta forma, la fisioterapia actúa anticipándose a la incapacidad funcional en lugar de limitarse únicamente a intentar compensarla una vez instaurada pudiendo contribuir así a una mejor calidad de vida (127-131).

Esto exige un enfoque psicológico diferente a otras enfermedades no evolutivas, siendo necesario que la acción fisioterapéutica esté plenamente integrada en el trabajo de equipo multidisciplinar en las distintas etapas terapéuticas para aportar con rapidez y facilidad medios preventivos, terapéuticos y paliativos que ayuden a preservar la autonomía y garanticen cierta calidad de progresión y/o de tratamiento de la afección.

Por lo general, en el caso del cáncer de mama, la fisioterapia interviene en la fase aguda o etapa postquirúrgica, en la fase de secuelas derivadas del tratamiento de la enfermedad y en la fase terminal (132). La fase más clásica y evidenciada de la fisioterapia durante el tratamiento de la enfermedad es la dedicada a las secuelas o patologías asociadas que, en el caso del cáncer de mama, son, principalmente, el linfedema (26, 27, 31, 95, 103, 133-142) y el dolor crónico (19, 25, 46, 78, 81-83).

1.3.2.1 El linfedema

El LMS es un edema crónico de origen linfático que se produce por una acumulación de líquido y proteínas en el tejido celular subcutáneo. Este puede aparecer en todo el miembro superior, en parte de él y/o en la mama de la zona intervenida. Se trata de un aumento de volumen relacionado con una insuficiencia linfática. La interrupción quirúrgica de algunas vías superficiales de drenaje es el punto de partida del LMS. La cirugía mamaria con linfadenectomía o la técnica del GC*, no importa lo conservadora que sea la cirugía, diseccionan ganglios linfáticos que drenan la mama pero que también comparten el drenaje superficial del miembro superior (Figura 4). Asimismo, la posterior radioterapia aplicada en la zona axilar o en la región pectoral también es responsable de los cambios en el drenaje del miembro superior. Sus efectos son más tardíos que los de la cirugía, que son inmediatos. En este sentido, la radioterapia agrava posteriormente la insuficiencia linfática por fibrosis post-radiación (103, 106, 143-145) pudiendo desencadenar el LMS o agravar el ya existente (Figura 5).

La incidencia del LMS oscila entre un 7% y un 62,5% dependiendo del tratamiento quirúrgico y oncológico recibido, la variabilidad en su definición y el grado en que se considera clínicamente relevante (93-95, 99, 105, 136, 139, 146-149). Kissin y colaboradores describen, en un estudio de cohorte de 200 pacientes, que la tasa de incidencia del LMS es del 25,5% con una prevalencia superior (38%) en aquellas mujeres que habían recibido disección axilar seguida de radioterapia (99).

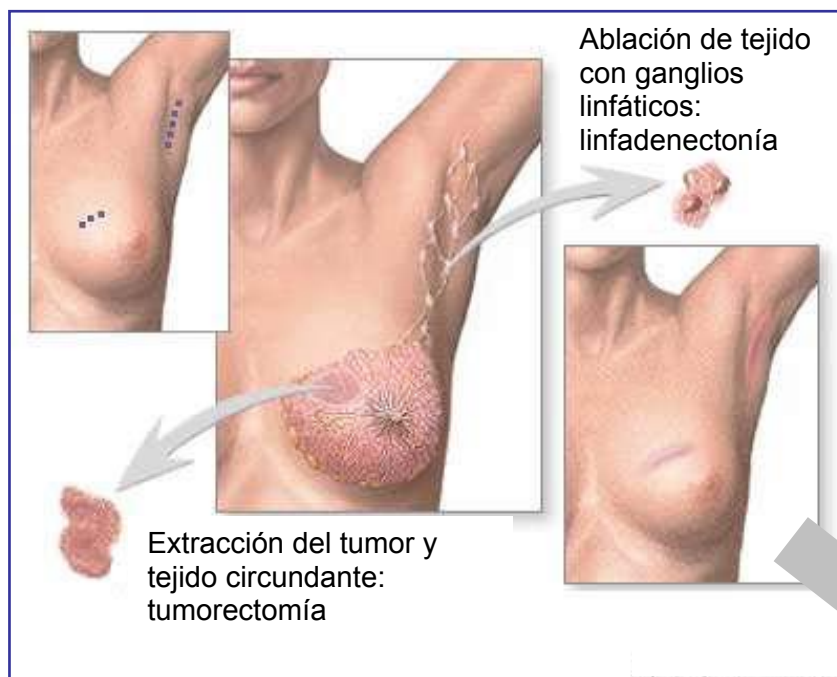


Figura 4: Tumorectomía junto con linfadenectomía.
Fuente: Tumorectomía [en línea]. Modificada de <http://www.adam.com/>



Figura 5: Linfedema total de miembro superior secundario a cirugía mamaria y linfadenectomía. Foto mostrada con autorización de la paciente

En la literatura consultada se estudian poblaciones similares a las de la población objeto del estudio de la presente Tesis que consideran que existe linfedema cuando al menos en 2 perímetros consecutivos existe una diferencia igual o

mayor a 2 cm con respecto al miembro contralateral y que hallan una incidencia próxima al 30% (147, 150-152).

La linfadenectomía, así como el grado de agresividad en la cirugía, son los principales factores desencadenantes del LMS, aunque también existen otros como la radioterapia, el desarrollo de linfocele y de seroma, la obesidad, la infección de la herida, la afectación venosa, la falta de movilidad, las adherencias del tejido, etc. (151, 153-157).

Aunque la aparición de LMS puede acontecer en cualquier momento de la vida de la paciente, entre el 48,3 % y el 73% lo hace en el primer año tras la intervención quirúrgica (133, 152, 154, 158). El 71,12% lo hace en los seis primeros tras la intervención quirúrgica (30,92% en el primer mes tras la cirugía y 40,2% en 6 meses siguientes) (154).

En los LMS, por obstrucción o sección quirúrgica seguida de obstrucción, el fenómeno resultante es el bloqueo del flujo linfático. Esta imposibilidad para evacuar la linfa produce un aumento de la presión linfática que puede llegar a los 40 mmHg (159, 160). Este fenómeno favorece progresivamente la dilatación del árbol linfático que asiste a la transformación de los colectores en cuanto a su forma, asociada a la dilatación, y fomenta la aparición de varices linfáticas (161).

El LMS evoluciona tanto en tamaño como en dureza. La rapidez con la que evoluciona es variable, pero parece cierto que la severidad del mismo se asocia con la duración de los síntomas (162). En términos de aumento de volumen la evolución es clara. Una vez presente, su tendencia es aumentar, por lo que el

LMS es una patología evolutiva en términos de volumen (58, 159, 162). En cuanto a la dureza, su evolución pasa de una fase líquida (el LMS es blando y mejora si se deja descansar el miembro superior elevado durante un tiempo) a una fase fibrótica (el LMS tiene zonas duras y no mejora con la elevación del miembro superior) y finalmente a una fase grasa (el LMS es duro y no mejora con la elevación del miembro superior; puede haber cambios visibles en la piel) (27, 160-163).

Así pues, el espacio supra-aponeurótico se ensancha por la presencia de las tres fases citadas, haciendo del LMS un problema invalidante que provoca en las pacientes mayor o menor grado de restricción de las actividades de la vida diaria debido a la limitación funcional (pérdida de fuerza, pesadez, dolor), que junto con el factor estético produce una pérdida de autoestima y depresión (9, 11, 13-15, 30, 31, 41-44, 47, 48, 151, 158, 164). Además, el LMS a medida que progresa puede causar otras complicaciones como la linfangitis, la erisipela e incluso el linfangiosarcoma (159-161, 165-168).

El tratamiento del LMS está bien definido. En 1995 la Sociedad Internacional de Linfología consensuaba un documento sobre diagnóstico y tratamiento del LMS que revisó en 2001 (169). En él se expone que el único tratamiento que ha demostrado ser eficaz para reducir y controlar el LMS es el tratamiento físico, es decir el tratamiento fisioterapéutico. Éste debe constar de dos fases. La primera denominada de ataque o choque que dura entre dos y tres semanas y en la que el tratamiento debe ser diario (de lunes a viernes) y está compuesto por drenaje linfático manual (DLM) (maniobras suaves que no friccionan) (Figura 6) y

vendajes (Figura 7) adaptados al caso en concreto. El DLM sin vendajes no es eficaz al igual que los vendajes sin DLM. El razonamiento clínico del fisioterapeuta para adaptar el tratamiento al caso en cuestión y la combinación de drenaje y vendajes garantizan la disminución y el control del LMS. En esta fase se consigue la mayor reducción posible de volumen independientemente de la antigüedad del LMS y de su evolución clínica. En cuanto a la segunda fase, llamada de mantenimiento, su duración es variable ya que depende de lo que tarde en confeccionarse el manguito o media de compresión a medida (Figura 8). Normalmente entre 10 y 15 días en los que el tratamiento fisioterapéutico se aplica en días alternos (tres veces a la semana). Se sigue aplicando DLM y vendajes (34, 169-185).

En cuanto a la prevención, el primer interés de la comunidad científica al respecto se centra en el uso de técnicas quirúrgicas que minimicen la agresión al sistema linfático en relación a los ganglios axilares. En este sentido, la aparición de la técnica quirúrgica del GC* puede significar una menor incidencia de LMS, aunque la mayoría de las mujeres que son candidatas a la técnica del GC* reciben posteriormente radioterapia y un porcentaje sustancial de mujeres siguen siendo candidatas a la linfadenectomía. Asimismo, los ensayos clínicos randomizados y controlados hallados al respecto carecen de seguimiento a medio y largo plazo (91-93, 95).



Figura 6: Maniobra de drenaje linfático manual en el antebrazo de un linfedema de miembro superior.
Tomada de Torres, 2006 con autorización de la autora (174)

Figura 7: Vendaje tras tratamiento de drenaje linfático manual de un linfedema de miembro superior.
Tomada de Torres, 2006 con autorización de la autora (174)



Figura 8: Media de compresión a medida tras finalizar el tratamiento de fisioterapia del linfedema de miembro superior.
Tomada de Torres, 2006 con autorización de la autora (174)

Tras la intervención quirúrgica o la radioterapia no se ha encontrado en la literatura ningún ensayo clínico randomizado y controlado, ni ningún estudio de cohorte dirigido específicamente a la prevención del LMS mediante la aplicación de técnicas fisioterapéuticas. El consenso internacional sugiere recomendar

medidas preventivas basadas en normas dirigidas a los cuidados de la piel y a evitar factores de riesgo como la obstrucción, el calor, la infección, etc. (18, 137, 138, 142, 186-191). A pesar de que la única manifestación científica que afirma que estas medidas junto con un programa de ejercicios que no describe, pueden minimizar el linfedema carece de muestra suficiente (192).

Además, educar a las pacientes en cuanto a las medidas preventivas citadas es un verdadero reto, ya que la cirugía, si no existe complicación alguna, requiere de estancias hospitalarias muy breves (aproximadamente entre 3 y 5 días). Aún así, la mayoría de los autores coinciden en afirmar que es fundamental su prevención, ya que una vez instaurado se convierte en un problema crónico que debe cuidarse durante toda la vida, por no existir tratamiento curativo (193, 194). En este sentido, cualquier otra medida que pueda contribuir a disminuir su incidencia sería de gran utilidad.

Estudios realizados por el grupo de investigación al que ha pertenecido la autora de la presente Tesis Doctoral han demostrado que el DLM puede ser eficaz en la prevención del LMS (152), aunque en opinión de esta autora, queda por determinar si una actuación más completa y más precoz centrada no sólo en el capital linfático sino también en otros factores musculoesqueléticos y vasculares en su conjunto podría ser más eficaz en cuanto a su prevención. Asimismo, también sería necesario descartar si los resultados no fueron influenciados por el hecho de que el tratamiento con DLM, al ser individualizado, educaba y concienciaba más eficazmente a las pacientes del grupo de intervención frente a las del grupo control.

El tratamiento fisioterapéutico precoz de la cirugía mamaria con linfadenectomía abordaría de forma inmediata el edema del hemitórax y la amplitud articular así como posibles adherencias cicatriciales y complicaciones tales como el seroma, o las TLS cuando éstas apareciesen, intentando evitar y/o minimizar la sobrecarga linfática, además de garantizar a su vez la libertad necesaria de movimiento en el hombro para el posible tratamiento posterior con radioterapia, facilitando la citada terapia a las pacientes así como su pronta incorporación tanto a las actividades de la vida diaria como de ocio, con el consiguiente beneficio físico y psicológico.

Considerando todo lo expuesto y partiendo del hecho de que un alto porcentaje de pacientes intervenidas por cáncer de mama tiene riesgo de LMS, la aplicación de técnicas fisioterapéuticas avaladas (drenaje, cinesiterapia analítica, masaje cicatricial y facilitación neuromuscular propioceptiva) (18, 34, 58, 80, 124, 175, 177, 180, 181, 183, 185, 195-202) en cuanto al abordaje precoz de las secuelas de la cirugía mamaria con linfadenectomía (edema, adherencias, limitación articular, posibles TLS, etc.,) junto con la educación personalizada (138, 187, 190) podrían resultar eficaces en la prevención del LMS.

1.3.2.2 El dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP[®]), en sus siglas en inglés) lo delimita como *“una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita por el paciente como ocasionada por esa lesión”* (203).

Asimismo, diferencia el dolor de tipo agudo del crónico definiendo el agudo como *“la señal de alarma del organismo agredido que una vez ha cumplido su misión se transforma en algo inútil y destructivo, si no es aliviado”* y el crónico, aquel *“que dura más de 3 a 6 meses, aún habiéndose realizado los tratamientos adecuados”* (203).

Entre el 12 y el 51% de pacientes intervenidas de cáncer de mama refieren dolor tras el primer año de tratamiento (204). El dolor crónico es una reconocida complicación del tratamiento del cáncer de mama, que no sólo conlleva problemas de funcionamiento físico sino trastornos psicosociales (19, 83, 205, 206) que repercuten ambos en la calidad de vida de las pacientes (19, 22, 25, 30, 207). La prevalencia varía entre un 20 y un 65% en función de los criterios diagnósticos (19, 25, 28, 83, 205, 207-209).

En cuanto a su etiología, incluye la lesión de los nervios sensitivos durante la cirugía y la propia disección axilar (28, 78, 210, 211), las complicaciones post-operatorias (212), la radioterapia (25, 28, 208) y la quimioterapia (109, 110).

Se describen diversos tipos de dolor tras el tratamiento del cáncer de mama: dolor fantasma del seno (78, 213), dolor cicatricial (29), dolor neuropático (81), síndrome de dolor regional complejo (214), etc., aunque por lo general, todos estos tipos de dolor se encuentran bajo el nombre genérico de síndrome de dolor post-mastectomía (SDPM) (19, 22, 83, 208).

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor también precisa el síndrome de dolor post-disección axilar o síndrome de dolor post-mastectomía como *“el*

dolor intermitente o persistente localizado en una o más zonas relacionadas con el tratamiento quirúrgico (tórax, seno o axila ipsilaterales) que persiste al menos 3 meses tras la cirugía y/o tras el tratamiento quimioterápico y/o radioterápico)” (215).

El SDPM está considerado como dolor de origen neuropático (82, 208), sin embargo, todos los estudios analizados al respecto parecen reflejar, tanto por su diseño (mayoritariamente retrospectivos o transversales) como por los métodos empleados para la valoración del dolor (principalmente cuestionarios que, en ocasiones, se completan con entrevistas), el hecho de haberse considerado cualquier tipo de dolor independientemente de los criterios diagnósticos del dolor de origen neuropático (19, 22, 25, 28, 78, 83, 208, 213).

De todos los estudios citados, únicamente uno de ellos, prospectivo, utiliza como instrumentos de valoración además del cuestionario y la entrevista, una exploración física, aunque no describe los criterios diagnósticos de los distintos síndromes dolorosos que dice explorar para realizar un diagnóstico diferencial (19).

En este sentido, diversos autores sugieren la necesidad de desarrollar instrumentos de valoración válidos y fiables (204, 213); y algunos concluyen que son necesarios estudios que investiguen el dolor neuropático *versus* no-neuropático como causa del dolor tras el tratamiento del cáncer de mama (78).

Conocer el verdadero origen del dolor así como sus factores de riesgo podría facilitar actuaciones dirigidas a su prevención y permitiría adecuar la terapéutica

(216, 217) que, hasta el momento, esencialmente farmacológica, no parece obtener resultados en todo tipo de dolor crónico derivado del tratamiento del cáncer de mama (82).

Al respecto de la etiología del dolor, en los últimos años, han ido emergiendo modestamente casos clínicos sobre el SDM en cirugía torácica (37, 38). El SDM se caracteriza por la presencia de pequeñas contracturas musculares conocidas como puntos gatillo miofasciales (PGMs), capaces de producir dolor en lugares diferentes de donde se localizan, además de acortamiento y debilidad en los músculos afectados (218-220).

Existen múltiples motivos para la manifestación del SDM, como las cicatrices (155), la sobrecarga aguda o crónica (218-220), el mantenimiento del músculo en acortamiento durante un largo periodo de tiempo (218-220), los drenajes quirúrgicos (37), etc.

Según los factores de aparición del SDM expuestos, en el caso del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama podrían aparecer PGMs en los músculos tanto de la zona del tórax (músculos pectoral mayor y serrato anterior) como en los del hombro (músculo trapecio superior, músculo elevador de la escápula, músculo infraespinoso, músculo dorsal ancho, etc.), provocando dolor (37).

En la actualidad, no existe ningún estudio de prevalencia de SDM en mujeres intervenidas de cáncer de mama. Serían necesarios estudios al respecto para conocer si el SDM es una causa frecuente de dolor en este tipo de pacientes y, si así fuera, investigar si podría ser uno de los orígenes del dolor crónico.

En caso de que el SDM se presentase, el abordaje fisioterapéutico consistiría en la aplicación de técnicas de estiramiento analítico de las fibras musculares acortadas, estiramiento analítico pasivo de los músculos afectados y medidas de higiene postural (8, 218, 219).

1.3.2.3 Otras patologías asociadas

Además de las patologías asociadas descritas hasta el momento, también existen otras de origen vascular, menos citadas en la literatura que las anteriores, pero en las que la fisioterapia también podría desempeñar un papel fundamental en su tratamiento a pesar de que no existen estudios que lo avalen.

Tras la linfadenectomía axilar, las complicaciones posquirúrgicas precoces (linforrea, seroma, TLS) parecen frecuentes (58, 76).

┐ La linforrea, el linfocele y el seroma

La linforrea es un derrame persistente de linfa debido a una lesión de un vaso linfático o de un ganglio linfático. Al extirpar los ganglios linfáticos axilares, los vasos linfáticos que transportan linfa hacia esos ganglios linfáticos que ya no existen siguen derramándola hasta que las vías linfáticas se “taponan” merced a la coagulación de la linfa en el extremo del vaso. Mientras tanto, la linfa afluye hacia la zona de la intervención pudiendo continuar tras la retirada de los drenajes posquirúrgicos y formar un linfocele en la zona de “despegamiento” quirúrgico. Esta zona también puede ser destino de una acumulación de suero, en cuyo caso la masa o tumefacción causada por la citada acumulación localizada de suero constituye un seroma. Los movimientos precoces intempestivos agravan la

situación (221). Tanto el linfocele como el seroma, dependiendo del volumen, pueden provocar tensión y dolor. El tratamiento fisioterapéutico se dirige a la reabsorción de la masa líquida mediante DLM, vendajes torácicos de compresión y una movilización adecuada del miembro superior (58, 200).

┐ **Las trombosis linfáticas superficiales**

Las TLS son una complicación relativamente frecuente del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama (32, 33, 35). Tras la linforrea las vías linfáticas se “trombosan” pudiendo aparecer una reacción inflamatoria.

La reacción inflamatoria comienza desde la zona proximal, en la axila, y recorre todo el vaso linfático. Como los principales vasos linfáticos del miembro superior discurren por su cara interna, los signos y síntomas propios de la inflamación de los vasos linfáticos aparecen en esa zona.

El principal síntoma es el dolor, que recorre toda la cara interna del brazo y, aunque normalmente llega hasta la flexura del codo, puede alcanzar la muñeca. El dolor aumenta cuando se coloca esa zona del miembro superior en tensión, cuando se lleva el brazo hacia atrás, con el codo y muñeca extendidos y mirando hacia el cenit (en rotación externa). Esta posición estira los vasos linfáticos inflamados provocando dolor en todo su trayecto.

Los principales signos son un aspecto celulítico de la cara interna del brazo que en ocasiones alcanza la cara interna del antebrazo, y un endurecimiento de los vasos linfáticos afectados. Este endurecimiento induce tensión y falta de elasticidad, confiriéndoles un aspecto típico en forma de cuerda de guitarra

(Figura 9). Estas cuerdas de guitarra no sólo son frecuentemente observables en la axila (8, 32-34, 58, 166), sino que pueden palparse en su recorrido por la cara interna del brazo, ya que discurren muy superficialmente por debajo de la piel (32-35, 58, 166, 199, 222, 223).

Figura 9:
Trombosis
linfáticas
superficiales en
forma de cuerdas
de guitarra en la
axila. Tomada de
Torres, 2006 con
autorización de la
autora (33)



Aunque actualmente no existe ninguna terapia que haya demostrado su eficacia en cuanto a la resolución de los signos y síntomas de las TLS, la fisioterapia comienza tímidamente a presentarse como alternativa terapéutica (34, 199, 201).

Los signos y síntomas de las TLS deberían tratarse para garantizar una pronta resolución de los mismos, ya que de lo contrario, el hecho de no mover ni estirar el brazo para evitar el dolor podría propiciar contracturas musculares (PGMs) que perpetuarían el dolor y la falta de movilidad (219, 220). Asimismo, aunque no existe ningún estudio que vincule las TLS con la aparición del LMS, parece razonable pensar que, como primer signo de afectación linfática, bien podría suponer una sobrecarga linfática debido a una menor permeabilidad de los vasos

inflamados (58, 179, 223) que con el tiempo pudiera, junto con otros factores, estar relacionado con la aparición del LMS.

La Fisioterapia puede interrumpir este círculo vicioso y recuperar la movilidad necesaria para el tratamiento de la radioterapia cuando éste sea el caso (58). Para ello se aplicará DLM en la zona, siguiendo el vaso linfático afectado para flexibilizarlo (Figura 10). Una vez finalizado el drenaje se realizarán estiramientos globales llevando el brazo hacia atrás con el codo extendido de forma que tanto el brazo, como el antebrazo, la muñeca y la mano miren hacia el cenit. Se graduará la tensión con una mayor o menor extensión de muñeca y se irá aumentando el estiramiento a medida que el dolor disminuya. El fisioterapeuta le pautará estos mismos estiramientos en el domicilio insistiéndole en la importancia de que sean indoloros, sin rebasar una tensión “confortable” (34, 199, 201).



Figura 10: Drenaje linfático manual siguiendo la cuerda de guitarra en la axila y brazo. Tomada de Torres, 2006 con autorización de la autora (33)

1.3.3 Fisioterapia en la etapa postquirúrgica

Aunque la fisioterapia intenta desde hace tiempo establecer protocolos de fisioterapia postquirúrgica (197, 198, 202, 221), ésta sólo se prescribe ante la aparición de graves problemas funcionales, ya que, de forma inmediata a la intervención, lo que en general se proporciona a las pacientes son recomendaciones sobre cómo y cuándo mover la extremidad superior. En este sentido no hay demasiado consenso, por lo que la información que se facilita es confusa e incluso contradictoria en ocasiones (224). Sin embargo, varios estudios han evidenciado el papel que la fisioterapia puede desempeñar abordando no sólo la aparición de un déficit funcional sino también su prevención (192, 197, 198, 202, 225).

Tras una linfadenectomía axilar asociada a una mastectomía o a una cirugía conservadora, los problemas inmediatos que toda mujer intervenida padece son la limitación de la movilidad del hombro, el edema postquirúrgico de la zona de la intervención y la cicatriz (8, 58, 79, 80). Como objetivo inmediato la fisioterapia reduce el edema de la zona y recupera la amplitud articular. La zona edematizada se trata mediante DLM (Figura 11). El DLM evita la fibrosis de la cicatriz, ya que favorece la reabsorción de las proteínas de gran peso molecular, y moviliza suavemente la cicatriz contribuyendo a evitar adherencias (58, 175, 181). En cuanto a la movilidad del miembro superior se aplica y enseña la cinesiterapia activa libre. Ésta comienza con movimientos de codo sin implicar a la articulación del hombro, que irá incluyéndose progresivamente en el patrón de movimiento sin forzar la abducción y flexión para evitar el dolor (58, 195). Asimismo, cuando se

retiran los puntos de sutura, se trabaja directamente la cicatriz. Todo ello evita el riesgo de rigidez de la articulación del hombro y permite obtener la amplitud necesaria en el hombro para el posterior tratamiento radioterápico que impone en la extremidad superior una abducción mínima de 90° y máxima rotación externa junto con una rotación cervical contraletal (58). También se incluye información sobre de las posibles secuelas de la cirugía en relación al LMS y las medidas que puede adoptar para prevenirlo (180).



Figura 11: Drenaje Linfático Manual en hemitórax edematizado tras cirugía mamaria con linfadenectomía. Tomada de Torres, 2006 con autorización de la autora (173)

Tras lo expuesto, puede intuirse que la fisioterapia postquirúrgica, no sólo es necesaria para la recuperación o el mantenimiento de la movilidad del miembro superior, como ya se ha sido demostrado en múltiples estudios (196-198, 202, 221, 224, 225), sino que también puede ejercer una función preventiva en lo que al LMS se refiere.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

Dado que:

1. Entre el 48,3 % y el 73% de los LMS se inician durante el primer año tras la intervención quirúrgica del cáncer de mama.
2. Entre los factores desencadenantes del LMS se hallan el edema, la falta de movilidad, el dolor y las adherencias del tejido.
3. La Fisioterapia ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del edema, del linfedema, del dolor, de la falta de movilidad y de las adherencias del tejido.
4. Hasta donde alcanza el conocimiento de la autora de la presente Tesis, no existe ningún ensayo clínico randomizado y controlado, ni ningún estudio de cohorte publicados, dirigidos específicamente a la prevención mediante actuación fisioterapéutica del LMS tras la intervención quirúrgica o la radioterapia.

La **Hipótesis conceptual** que se plantea en la presente Tesis es que:

La Fisioterapia, aplicada precozmente tras la cirugía mamaria con linfadenectomía, tiene un efecto protector sobre el miembro superior afecto disminuyendo los efectos de las complicaciones del tratamiento quirúrgico sobre el mismo.

Y, en consecuencia, la **Hipótesis operativa** que se plantea es que:

La Fisioterapia, aplicada precozmente tras la cirugía mamaria con linfadenectomía, en comparación con el grupo control tiene un efecto protector del miembro superior "afecto" manteniendo las diferencias de sus medidas circunferenciales inferiores a 2 cm en relación al miembro superior contralateral.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal que se persigue con esta Tesis es:

Evaluar la eficacia del programa de fisioterapia precoz compuesto por masoterapia y cinesiterapia en la prevención del linfedema, medido como aumento de 2 cm de la circunferencia en dos medidas consecutivas del miembro superior “afecto” en relación al miembro superior contralateral, en mujeres intervenidas mediante cirugía mamaria con linfadenectomía tras la intervención quirúrgica.

2.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

El objetivo principal se concreta y complementa con una serie de objetivos secundarios:

- Conocer si la aplicación precoz del programa de fisioterapia compuesto por masoterapia y cinesiterapia junto con la educación terapéutica es más eficaz que sólo la educación terapéutica en la prevención del linfedema, medido como un aumento de 2 cm de la circunferencia en dos medidas consecutivas del miembro superior “afecto” en relación al miembro superior contralateral.
- Conocer la incidencia de las TLS en mujeres intervenidas mediante cirugía mamaria con linfadenectomía.
- Conocer la incidencia del SDM en mujeres intervenidas mediante cirugía mamaria con linfadenectomía.

3. RESULTADOS

RESULTS

El presente apartado está compuesto, de acuerdo al marco que el Doctorado con Mención Europea establece, por tres artículos científicos que incluyen tanto el material y métodos como los resultados obtenidos en relación tanto al objetivo principal como a los objetivos secundarios planteados en la actual Tesis.

En este sentido, los contenidos de los resultados son:

▮ ***Lymphedema prevention in breast cancer: a simple blind, randomized prospective clinical trial of the efficacy of early physical therapy***

Submitted to **British Medical Journal** (12/11/2008)

▮ ***Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study***

Submitted to **Breast Cancer Research and Treatment** (1/12/2008)

▮ ***Incidence of myofascial pain syndrome in breast cancer surgery: a prospective study***

Submitted to **Pain** (29/11/2008)

3.1 Lymphedema prevention in breast cancer: a simple blind, randomized prospective clinical trial of the efficacy of early physical therapy

AUTHORS

María Torres Lacomba^{1,2}, PT; María José Yuste Sánchez^{1,2}, PT; Álvaro Zapico Goñi^{1,3}, MD, PhD; David Prieto Merino, MSc, PhD⁴; Orlando Mayoral del Moral, PT⁵; Ester Cerezo Téllez, PT^{1,2}; Elena Minayo Mogollón, PT²

¹ Alcalá de Henares University. Madrid. Spain.

² Unidad Docente Asistencial y de Investigación en Fisioterapia. Departamento de Fisioterapia. Universidad Alcalá.

³ Príncipe de Asturias University Hospital. Madrid. Spain.

⁴ Department of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene & Tropical Medicine, UK

⁵ Provincial Hospital. Toledo. Spain.

CORRESPONDENCE SHOULD BE ADDRESSED TO

María Torres Lacomba

E.U.E. Fisioterapia.

Universidad de Alcalá

Campus Externo

Ctra. Madrid-Barcelona Km. 33.600

28871 Alcalá de Henares

Madrid

Tel: 34 91 885 48 41

Fax: 34 91 885 51 08

E-mail: maria.torres@uah.es

ABSTRACT

BACKGROUND

Early diagnosis and improvements in the treatment of breast cancer (BC) have achieved survival rates of 78-88% in 5 years, with a tendency to increase in the future. Despite the surgical technique of sentinel lymph node biopsy, secondary lymphedema (SLE) remains a potential problem, calling for preventive measures.

METHODS

Randomized, controlled, and single-blinded clinical trial was carried out to detect the effectiveness of early application of physical therapy in the prevention of SLE.

One hundred and twenty women treated with breast surgery, including axillary lymph-node dissection (ALND) at the Príncipe de Asturias Hospital in Alcalá de Henares, Madrid (Spain) between May 2005 and June 2007 were randomly assigned to either the early physical therapy (EPT) group or to the control group (CG). Assessments were made pre- and post-operatively on hospital discharge (between Day 3 & Day 5), after completing intervention, and also after 3, 6, and 12 months postoperatively. Randomization and allocation to trial group were carried out by the computer software EPIDAT.

EPT group patients were treated by a physical therapist with physical therapy including a manual lymph- drainage, progressive massage of the scar, and progressive active and action-assisted shoulder exercises started in conjunction with functional activities and proprioceptive neuromuscular facilitation without resistance. Regarding the ES, instruction with printed materials about the lymphatic system, concepts of normal load versus overload, SLE source, the identification of possible precipitating factors, the four categories of SLE-

prevention interventions and individual strategies for implementing these measures were given. Both programs consisted of a three-week period with three visits per week. One year follow-up.

Clinically significant SLE, which increased by 2 cm, was confirmed by > 2 cm increase in the circumferential measurements at two adjacent marked points in comparison with the corresponding contralateral.

RESULTS

One year follow-up was completed by 116 women. Out of these, 18 women developed SLE (15.5%). Fourteen belonged to the CG group (25 %), and 4 to the EPT group (7%) with a statistically significant difference ($P = 0.01$). Risk Ratio=0.28; [95%CI: 0.10, 0.79].

Survival analysis of non-occurrence of SLE showed a statistically significant difference ($P = 0.01$), which was better in the EPT group. According to the Cox model, SLE appears four times earlier in the CG than in the EPT group (Hazard Ratio (EPT/CG) = 0.26; CI 95%= [0.09, 0.79] P -value = 0.01).

CONCLUSION

Early physical therapy could be an effective measure to prevent SLE in patients undergoing BC surgery, including ALND for at least one year after surgery.

Trial Registration: [SRCTN95870846](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=SRCTN95870846).

Funding: Health Institute Carlos III (Protocol PI071124) of Spanish Health Ministry

INTRODUCTION

Acquired interruption or damage of the axillary lymphatic system after breast cancer (BC) surgery or radiotherapy can lead to either regional or generalized accumulation of lymph fluid in the interstitial space, known as secondary lymphedema (SLE) (1). The SLE is the most significant chronic complication after axillary lymph-node dissection (ALND) (2-5), and has an inexorable tendency to progress. The SLE can cause cosmetic disfigurement, physical discomfort, and functional impairment. Anxiety, depression, and emotional distress are more common in patients with SLE. SLE affects social relationships and undermines body image and self-esteem (6-11). It may also precipitate cellulitis, erysipelas, lymphangitis, and occasionally, lymphangiosarcoma (12-14).

Reported incidence rates of SLE varied, depending on the method used to measure SLE (15). Inconsistent definitions and the lack of a standard SLE-classification system resulted in this diverse overall-incidence rate ranging from 5-56% within two years following surgery (7, 16-22). After ALND, incidence of SLE was about 23-38% if the criterion used to identify was a > 2 cm increase in circumferential measurements at two adjacent marked points, as compared with the contralateral upper extremity measurements (19). Most women (71,12%) develop SLE within the first 12 months following BC surgery (23, 24).

The factors that might influence the development of SLE after BC surgery are the number of removed lymph nodes, the addition of radiotherapy to the axilla, postoperative wound infection, postsurgical drainage time, lack of mobility, pain, and obesity (20, 23, 25-32).

Presently, early detection, together with advances in the application of adjuvant effective therapies in BC have raised the hope for 77% of women diagnosed with BC to expect a survival for at least ten years (33, 34). Consequently, effective prevention, as well as management of treatment complications, that can impair functioning and also affect women's quality of life has acquired an increased importance.

This has led to an emphasis being placed on the risk of SLE in pre- and post-operative counselling and education (35-41) in early detection (42, 43), though a randomized clinical trial on the prevention of SLE through educational strategy (ES) did not get significant results due to lack of sufficient samples (44).

We considered that early postoperative physical therapy, incorporated the treatment of various factors, which, along with ES, could contribute to reduce the incidence of SLE development.

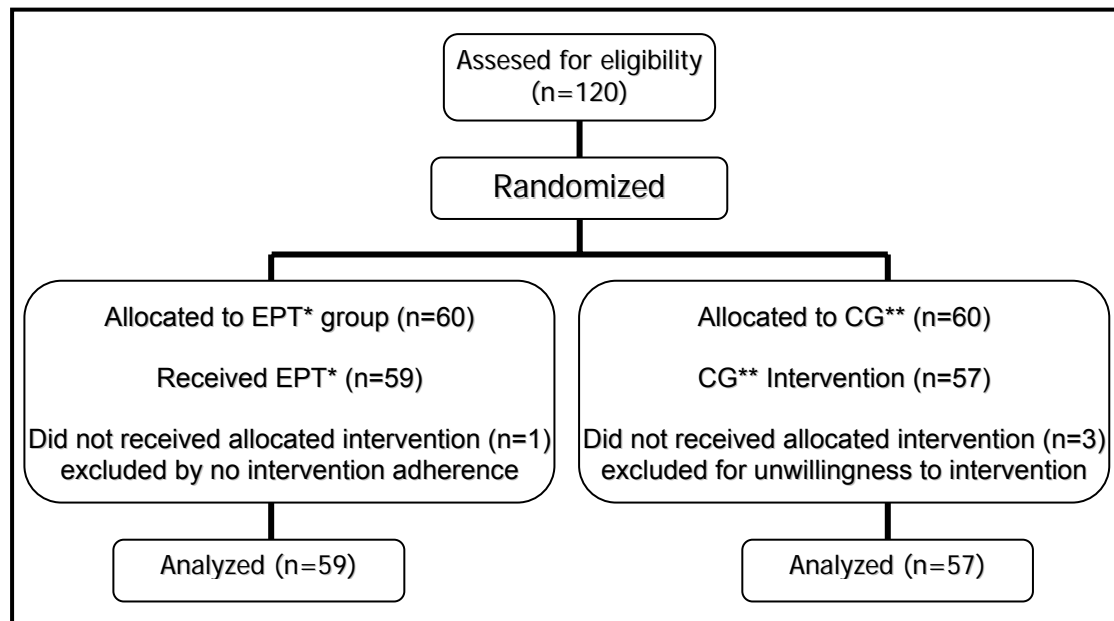
This prospective randomized-controlled trial was designed to objectively determine the preventive effects of an early physical therapy program in the development of SLE after ALND for BC therapy.

METHODS

SUBJECTS

Consecutive women diagnosed with breast cancer between May 2005 and June 2007, and undergoing unilateral surgery with ALND at the Príncipe de Asturias Hospital in Alcalá de Henares, Madrid (Spain), were candidates for inclusion in the study. Patients without ALND or with bilateral BC, systemic disease, locoregional recurrence, or any contraindication to physical therapy were excluded from the

study. After biopsy confirmation of breast carcinoma, patients under the care of a breast surgeon were approached by the surgeon's research team for inclusion in the study. One hundred and twenty women met the inclusion criteria and agreed to participate, giving their written- informed consent for eligibility. Out of 120 patients, 60 were assigned to early physical therapy (EPT) group and the remaining 60 were assigned to a control group (CG). Progress of subjects through the phases of the study is shown in Fig. 1.



*EPT = Early Physical Therapy

** CG = Control Group

Figure 1. Flow diagram progress of subjects through the phases of the study

ASSESSMENT

Each participant was assessed preoperatively prior to randomization and then post-operatively on hospital discharge (between Day 3 and Day 5), 4 weeks, and 3, 6 and 12 months after surgery.

This intervention study was conducted as a single-blinded randomized-controlled trial, as the physical therapist performing follow-up assessments remained blinded to the group allocation of the subjects. Patients were instructed not to reveal information about their program to the outcome assessor.

During the preoperative assessment, demographic data were collected on all patients including age, race, marital status, body mass index (BMI), job, educational level, socioeconomic status, information regarding breast cancer, and medical history. The upper limbs were assessed by circumference measurements using a standard 1 cm wide, retractable, fiberglass measure tape (tailor measure tape, Babel manufacturer, Spain). Circumferential measurements were taken at 5 cm intervals along both the affected and the unaffected side of surgery, using the elbow-fold as the reference starting point, with the patient in an upright sitting position with the upper limbs on a table, shoulders in neutral rotation and flexion of 45°, and forearms at maximum supination. Upper limbs were measured using a valid and reliable method to accurately quantify and make SLE diagnosis (45-49).

In postoperative assessments, in addition to the circumferential upper-limb measurements, data were collected regarding the type of the surgery performed, the number of lymph nodes removed, the use of adjuvant treatment, and the development of seroma, infection, axillary web syndrome (AWS) or myofascial pain syndrome (MPS).

The criterion used to identify SLE was a > 2 cm increase in the circumferential measurements at two adjacent marked points in comparison with the corresponding contralateral (50-55).

DESIGN

Prospective, randomized, controlled and single-blinded trial was used. Príncipe de Asturias Hospital's Human Research Ethics Committee approved the study.

An investigator who had no direct contact with the subjects was responsible for generating the randomization list. Patients were randomly divided into two groups using the software EPIDAT (3.1. Version, Xunta de Galicia, Spain) (56), which generates a table of random assignment with either the EPT group receiving physical therapy and ES, or to the CG group receiving only ES, balanced in number-randomization method.

PROCEDURE

Fifty-nine patients served as the EPT group, and were treated by a physical therapist with physical therapy including a manual lymph- drainage technique as the one used for the treatment of postsurgical oedema (thorax, breast, axilla, and proximal arm of the affected side), using a modification of the strokes described by Leduc (only resorption strokes were used) (53, 57), progressive massage of the scar, and progressive active and action-assisted shoulder exercises started in conjunction with functional activities and proprioceptive neuromuscular facilitation without resistance. Regarding the ES, instruction with printed materials about the lymphatic system, concepts of normal load versus overload, SLE source, the

identification of possible precipitating factors, the four categories of SLE-prevention interventions (avoidance of trauma/injury; prevention of infection; avoidance of arm constriction and use and exercise of the limb) (35-42), and individual strategies for implementing these measures were given.

Fifty-seven patients served as the CG, and were treated by a different physical therapist. The intervention in CG consisted of the same ES as in the EPT group.

In order to use the same ES in both groups, a consensus was achieved before starting the study.

Patients were taken immediately after hospital discharge to either the EPT or to the CG programs. Both programs consisted of a three-week period with three visits per week.

Complex decongestive physiotherapy was made available for subjects from both groups identified with SLE at any time of the study.

Physical therapists applying the two different interventions were the only study members aware of group allocation.

DATA ANALYSIS

Sample-size calculations

We recruited 120 women, 60 in each of the two groups. With this sample-size and after a 3% of drop-outs (4 women), we can detect an incidence difference of 20% with a power of 70%, if we assume an incidence of SLE of 30% in the CG (as according to findings in earlier studies (19, 20, 24, 58-61). The Type-I error will be set at 0.05.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using STATA software (Version 10.0, StataCorp LP, Texas, USA, 2008) (62). Data were collected in a questionnaire form and introduced in an ACCESS database. Each group was coded to enable blinded analysis.

These analyses included the 59 subjects in the intervention group and the 57 in the control group with axillary dissection that completed baseline and 12-month follow-up measures.

An analysis to compare each variable separately in both study groups was carried out. Categorical variables were compared with a Fisher's exact test. For continuous variables, the means were compared using *t*-test. Sufficient amount of data in both groups ensured the asymptotic properties of these tests. However, nonparametric tests were also performed (not shown here) obtaining similar results. Logistic regression was used whenever; there was a need to test differences in the outcome between both study groups, adjusting for other variables. A survival analysis was also performed, being the main outcome the time free of SLE. A Cox proportional hazard model was used to compare the survival rate in both groups.

RESULTS

Information on patients groups

One hundred and sixteen women completed all the follow-up assessments.

For a descriptive summary of the variables in the whole sample and for a comparison of each variable between both groups, see Table 1.

Valid individuals Categorical Variables	ALL SAMPLE		GROUPS				P*
	116	100%	EPT		CONTROL		
			59	100%	57	100%	
Surgical procedure							0.839
Cuadrantectomy	47	41%	23	39%	24	42%	0.850
Modified Mastectomy	42	36%	23	39%	19	33%	0.566
Lumpectomy	27	23%	13	22%	14	25%	0.828
Radiotherapy	93	80%	44	75%	49	86%	0.163
Chemotherapy	95	82%	50	85%	45	79%	0.475
Hormonotherapy	72	62%	39	66%	33	58%	0.445
Axillary Web Syndrome (AWS)	56	48%	27	46%	29	51%	0.710
Seroma	33	28%	16	27%	17	30%	0.838
Wound Infection	11	9%	6	10%	5	9%	1.000
Myofascial Pain Syndrome (MPS)	52	45%	29	49%	24	40%	0.357
Working	47	41%	23	39%	24	42%	0.850
Numerical Variables	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	P**
N° of dissected lymph nodes	13.6	(5.2)	13.6	(5.2)	13.6	(5.6)	0.956
Age (years)	52.9	(10.8)	52.9	(10.8)	53.4	(12.3)	0.796
Body Mass Index (BMI)	27.9	(5.6)	27.9	(5.6)	26.6	(4.6)	0.092
Days of drainage	4.34	(2.15)	4.12	(1.66)	4.56	(2.66)	0.270

P*: P-values from Fisher's exact test. P**: P-values from T-tests

Table 1: Statistical comparison between treatment-group assignments

Control of patient's random assignation

Both, categorical and continuous variables seemed to be reasonably similarly distributed in both groups, and none of the comparisons in Table 1 showed statistical significance. In short, we can assume that the random system was effective and that there were no imbalances in the analyzed variables.

Incidence of secondary arm lymphedema

The number of women detected with SLE using the criteria for each of the circumferential-measurement method was 18 out of the 116 (15.5%). Out of these, 14 belonged to the CG group and the remaining 4 to the EPT group. The incidence of SLE in the CG group (25 %) was higher than in the EPT group (7%),

this difference being statistically significant (P=0.010). Risk Ratio = 0.28; (95%CI: 0.10, 0.79) (Table 2). Therefore, the EPT had a proved protective effect.

As none of the factors usually involved in SLE development (23, 28-31, 63) seemed to be imbalanced between the groups (as seen in Table 1), there was no need to adjust for any of these when evaluating the effect of the intervention. However, as BMI seemed a little higher in the EPT group, we also calculated the Odds Ratio of the treatment adjusted by BMI (Table 2) but we found no difference with the crude effect.

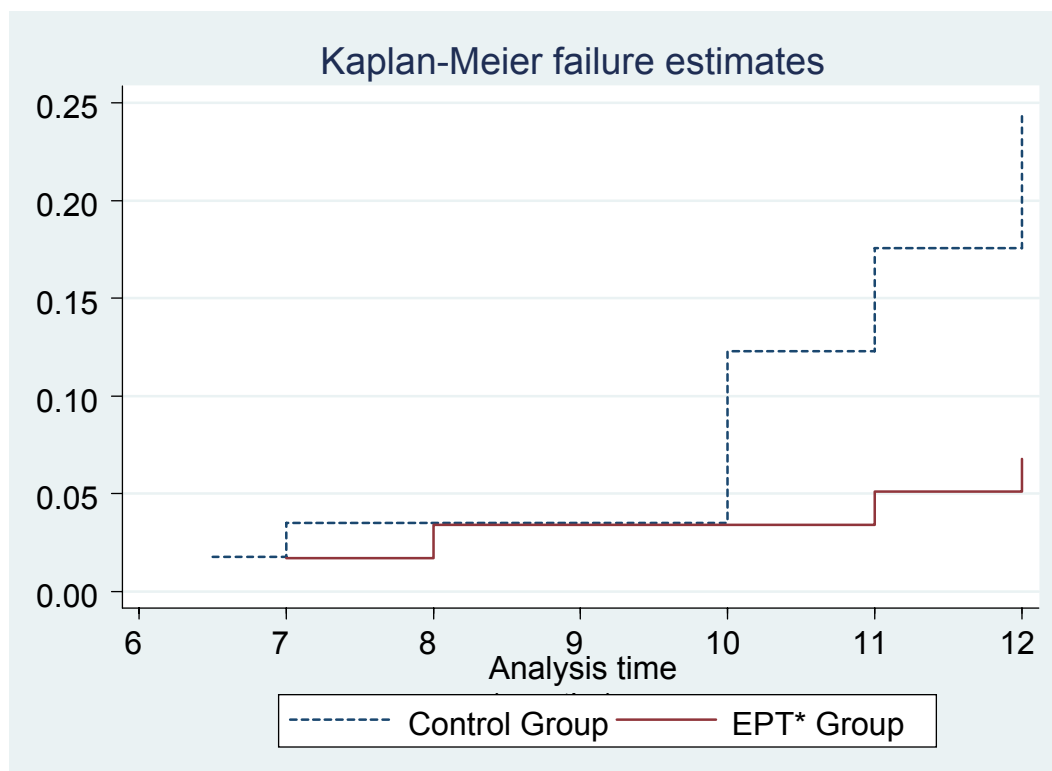
Group	EPT*		Control		Total	P-values
	N=59	100%	N=57	100%		
Lymphedema	4	7%	14	25%	18	16%
EPT* / Control (1)	RR=0.28 (0.10 ; 0.79)		Odds Ratio=0.22 (0.07 ; 0.73)			0.010
EPT* / Control (2)			Odds Ratio=0.22 (0.07 ; 0.72)			0.013

*EPT = Early Physical Therapy

(1) Crude effect (not adjusted) (2) Effect adjusted by Body Mass Index (BMI)

Table 2: Comparison of secondary lymphedema in both groups

Survival analysis of non-occurrence of SLE showed a statistically significant difference (p=0.010), with a better survival rate in the group treated by EPT. According to the Cox model, in CG, SLE appears four times more rapidly than in the EPT group (Hazard Ratio (EPT/CG) = 0.26; CI 95%= [0.09, 0.79] P-value = 0.010). The shape of the failure curves (1 minus survival) suggests that the protective effect of EPT remained for a long time, while the proportion of patients suffering from SLE in the CG group grew progressively (Fig. 2).



*EPT = Early Physical Therapy

Figure 2: Failure time for development of secondary lymphedema by groups

DISCUSSION

Secondary lymphedema is a common injuring complication of BC treatment (6, 9-11, 17, 18, 26, 64-68). To date, only two studies, with important sample size and design limitations, have examined the effect of specific recommendations about self-care and early detection of SLE, in order to minimize it (43, 44).

The purpose of this study was to determine the effect of EPT including ES in SLE prevention. So far, this is the first published study to address this issue among breast cancer survivors.

The incidence of clinically evident SLE at one year after unilateral BC surgery was 15.5%. The clinical changes in the upper limb of the operated side were confirmed by a > 2 cm increase in two consecutives circumferences, as compared to the corresponding contralateral measurings. All women in this current study were at a

risk of developing SLE due to ALND. At 12 months, 25% of the CG had been identified with SLE, compared to only 7% of the EPT women. One hundred percent of SLE appeared from 6-12 months post-operatively (Fig. 2) as found earlier by other authors (43, 44).

No statistically significant relationship was found among the factors associated with reporting SLE. However, the BMI of 12 out of the 18 subjects with SLE was >25 (overweight). This finding is corroborated in other studies (29-31, 69), and suggests that overweight and obese (BMI of 30 or greater) women could minimize their risk for SLE with weight-control strategies.

On the other hand, up to 17 out of the 18 women with SLE had between 10 and 20 nodes removed. The occurrence or non-occurrence of SLE could depend on the number of the nodes removed. Similar finding has been reported by others authors (6, 69, 70). We also find that 12 out of 18 women with SLE had AWS during the second and third week after surgery. The AWS is described as a complication of surgery, described, but poorly studied (71-73).

Special attention should be paid to overweight and obese women with BC surgery including ALND. Further research revealing a possible relationship between the AWS and the development of SLE in women undergoing BC surgery is needed.

Because of the large sample size and the prospective, randomized, and single-blinded design, our study demonstrates the effect of EPT in the prevention of SLE. However, the current study is limited by the follow-up (one year after surgery) and the sample characteristics, restricted to a group of patients attending just one hospital. Although we have no reason to suspect systematic difference between

the care provided by this hospital and other regional hospitals or hospitals in other developed countries, this may limit the external validity of these results.

Nevertheless, this study highlights that PT, including ES, may be important to prevent the onset of SLE. The protective effect lasts at least during the first year. This positive result warrants further investigation to confirm the long-term clinical effectiveness of the EPT, including ES.

Breast cancer-related SLE will remain problematic in the foreseeable future, because in addition to 7% or more of sentinel lymph-node dissection patients who develop SLE (74-76), the condition affects up to 56% of ADLN patients (20-22, 58-61, 76-79). Moreover, risk factors associated with SLE like the aging population, increasing prevalence of obesity (23, 28, 30), along with the gradual raise in cancer-survival rates (34), suggest that SLE will remain a challenge in the future. Further studies are needed to clarify if this early post-operative approach to prevent SLE in BC survivors can confirm its effectiveness in longer follow-up.

CONCLUSION

Since the SLE is clearly a chronic condition with negative effects in the quality of life of BC survivors, our findings support that EPT could be an effective measure to prevent SLE in patients undergoing BC surgery including ALND, at least for one year after surgery. This issue emphasizes the role of physical therapy in awareness, prevention, early diagnosis, and treatment of SLE.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the staff and patients of Gynecology Service of Príncipe de Asturias University Hospital from Alcalá de Henares (Madrid) and also thank the Physical Therapy Research Unit of the Physical Therapy Department, at Alcala University in Madrid, (Spain).

SOURCES OF SUPPORT

This clinical trial has been supported by Instituto de Salud Carlos III (Protocol PI071124P), of Spanish Health Ministry.

Physical Therapy Department from Alcalá University and Principe de Asturias Hospital provided the facilities to carry out the study.

REFERENCES

1. Mortimer PS. The pathophysiology of lymphoedema. *Cancer Suppl.* 1998;83(12):2798-802.
2. Cheville A, Tchou J. Barriers to rehabilitation following surgery for primary breast cancer. *J Surg Oncol.* 2007;95(5):409-18.
3. Batiston A, Santiago S. Fisioterapia e complicacoes fisico-funcionais apos tratamento cirurgico do cancer de mama. *Fisioterapia e Pesquisa.* 2005;12(3):30-4.
4. Kitamura Y, Ohno Y, Kasahara S, Murata K, Sugiyama H, Oshima A, et al. Statistical estimation of the number of breast cancer patients with disabilities resulting from surgery. *Breast Cancer.* 2005;12(2):130-4.
5. Nesvold I, Dahl A, Løkkevik E, Marit Mengshoel A, Fosså S. Arm and shoulder morbidity in breast cancer patients after breast-conserving therapy versus mastectomy. *Acta Oncol.* 2008;47(5):835-42.

6. Beaulac S, McNair L, Scout T, LaMorte W, Kvanah M. Lymphedema and quality of life in survivors of early stage of breast cancer. *Arch Surg.* 2002;137:1253-7.
7. Kwan W, Jackson J, Weir L, Dingee C, McGregor G, Olivotto I. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol.* 2002;20:4242-8.
8. Passik S, McDonald M. Psychosocial aspects of upper extremity lymphoedema in women treated for breast carcinoma. *Cancer.* 1998;83(12 suppl):2917-820.
9. Passik S, Newman M, Brennan M, Tunkel R. Predictors of psychosocial distress, sexual dysfunction and physical functioning among women with upper extremity lymphoedema in women related to breast cancer. *Psycho Oncol.* 1995;4:255-63.
10. Rietman J, Dijkstra P, Debreczeni R, Geertzen J, Robinson D, Vries J. Impairments, disabilities and health related quality of life after treatment of breast cancer: a follow-up study 2.7 after surgery. *Disabil Rehabil.* 2004;26:78-84.
11. Tobin M, Lacey H, Meyer L, Mortimer P. The psychological morbidity of breast cancer-related arm swelling. *Cancer.* 1993;72:3248-52.
12. Liu N. Trafficking of hyaluronan in the interstitium and its possible implications. *Lymphology.* 2004;37:6-14.
13. Masmoudi A, Maaloul I, Turki K, Elloumi Y, Marrekchi S, Bouassida S, et al. Erysipelas after breast cancer treatment (26 cases). *Journal [serial on the Internet].* 2004 Date; 11: Available from: http://dermatology.cdlib.org/113/case_reports/erysipelas/masmoudi.html.
14. Ocana A, Delgado C. Case 3. Upper limb lymphangiosarcoma following breast cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2006;24:1477-8.
15. Hayes S, Cornish B, Newman B. Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89:221-6.
16. Harris S, Hugi M, Olivotto I, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: Lymphedema. *Can Med Assoc J.* 2001;164:191-9.

17. Ozaslan C, Kuru M. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg.* 2004;187:69-72.
18. Velanovich V, Szymanski W. Quality of life of breast cancer patients with linfedema. *Am J Surg.* 1999;177:184-8.
19. Petrek J, Heelan M. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer.* 1998;83:2776-81.
20. Kissin M, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg.* 1986;73:580-4.
21. Gerber L, Lampert M, Wood C, Duncan M, D'Angelo T, Schain W. Comparison of pain, motion and edema after modified radical mastectomy vs. local excision with axillary dissection and radiation. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;21:139-41.
22. Tengrup I, Tennvall-Nittby L, Christiansson I, Laurin M. Arm morbidity after breast-conserving therapy for breast cancer *Acta Oncol.* 2000;39:393-7.
23. Johansson K, Ohlsson K. Factors associated with the development of arm lymphedema following breast cancer treatment: a match pair case-control study. *Lymphology.* 2002;35:59-71.
24. Martínez I, Torres M, Muñoz V, Mayoral O, Martín S. Informe Proyecto de Investigación: Eficacia del drenaje linfático manual y/o tratamiento farmacológico con benzopironas en la prevención del linfedema postmastectomía. Ensayo clínico randomizado a simple ciego. Toledo: Junta de Comunidades de Castilla La Mancha; Universidad Castilla La Mancha, Fisioterapia; 1999. Report No.: 98267. Contract No.: Document Number].
25. Koak Z, Overgaard J. Risk factors of arm lymphedema in breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2000;39:389-92.
26. Erickson V, Pearson M, Ganz P, Adams J, Kahn K. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:96-111.
27. Coen J, Taghian A, Kachnic L, Assaad S, Powel S. Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:1209-15.
28. Nardone L, Palazzoni G. Impact of dose and volume on lymphedema. *Rays.* 2005;30:149-55.

29. McTiernan A. Obesity and cancer: the risks, science, and potential management strategies. *Oncology (Williston Park)*. 2005;19:871-81.
30. Meeske K, Sullivan-Halley J, Smith A, McTiernan A, Baumgartner K, Harlan L, et al. Risk factors for arm lymphedema following breast cancer diagnosis in Black women and White women. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;14:982-91.
31. Geller B, Vacek P, O'Brien P, Secker-Walker R. Factors associated with arm swelling after breast cancer surgery. *J Womens Health*. 2003;12:921-30.
32. Werner R, McCormick B, Petrek J. Arm edema in conservatively managed breast cancer: obesity is a major predictive factor. *Radiology*. 1991;180:177-84.
33. Soerjomataram I, Louwman W, Ribot J, Roukema J, Coebergh J. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107:309-30.
34. Weir H, Thun M, Hankey B, Ries L. Annual report to the Nation on the status of cancer 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1276-98.
35. Brennan M. Lymphedema following the surgical treatment of breast cancer: a review of pathophysiology and treatment. *J Pain Symptom Manage*. 1992;7:110-6.
36. Farncombe M, Daniels G, Cross L. Lymphedema: the seemingly forgotten complication. *J Pain Symptom Manage*. 1994;9:269-76.
37. Price J, Purtell J. Prevention and treatment of lymphedema associated with breast cancer. *Am J Nur*. 1997;97:34-7.
38. Ridner S. Pretreatment lymphedema education and identified educational resources in breast cancer patients. *Patient Educ Couns*. 2006;61:72-9.
39. Runowick C, editor. *Lymphedema: Patient and provider education*. American Cancer Society Lymphedema Workshop; 1998. American Cancer Society.
40. Thiadens S, editor. *Current status of education and treatment resources for lymphedema*. American Cancer Society Lymphedema Workshop; 1998. American Cancer Society.

41. Ferrandez J, Piollet I, Serin D. Comment éduquer utilement une patiente opérée d'un cancer de sein à la prévention de son lymphoedème. Être utile sans nuire à la qualité de vie. *Ann Kinésithér.* 1999;26:265-9.
42. Bani H, Fasching P, Lux M, Rauh C, Willner M, Eder I, et al. Lymphedema in breast cancer survivors: Assesment and information provision in a specialized breast unit. *Patient Educ Couns.* 2007;66:311-8.
43. Stout Gergich N, Pfalzer L, McGarvey C, Springer B, Gerber L, Soballe P. Preoperative assessment enables the early diagnosis and successful treatment of lymphedema. *Cancer.* 2008;112:2809-18.
44. Box R, Reul-Hirche H, Bullock-Saxton J, Furnival C. Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study to minimise lymphedema. *Br Cancer Res Treat.* 2002;75:51-64.
45. Taylor R, Jayasingue U, Koelmeyer L, Ung O, Boyages J. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphoedema. *Phys Ther.* 2006;86:205-14.
46. Torres M, Yuste M, Cerezo E, Prieto D. Estudio de fiabilidad y reproducibilidad de las medidas cirtométricas en miembro superior e inferior sanos. *Cuest fisioter;* 2009; 38(2): 17-21.
47. Karges J, Mark B, Stikeleather S, Worrell T. Concurrent validity of upper extremity volume estimates: comparison of calculated volume derived from girth measurements and water displacement. *Phys Ther.* 2003;83:134-45.
48. Latchford S, Cashley-Smith J. Estimating limb volumes and alterations in peripheral edema from circumferences measured at different intervals. *Lymphology.* 1997;30:161-4.
49. Meijer R, Rietman J, Geertzen J, Dijkstra P. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Lymphology.* 2004;37:127-33.
50. Armer JM, Stewart BR. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphat Res Biol.* 2005;3(4):208-17.
51. Deltombe T, Jamart J, Recloux S, Legrand C, Vandenbroeck N, Theys S, et al. Reliability and limits of agreement of circumferential, water displacement, and

optoelectronic volumetry in the measurement of upper limb lymphedema. *Lymphology*. 2007;40:26-34.

52. Ferrandez J, Bourassin A, Debeauquesne A, Philbert C. Étude prospective ambulatoire multipraticien du lymphoedème du membre supérieur après cancer de sein. À propos de 76 cas. *Oncologie*. 2005;7:316-22.

53. Ferrandez J, Serin D. Rééducation et cancer de sein. 2 ed. Paris: Elsevier Masson S.A.S.; 2006.

54. Ferrandez JC, Serin D, Bouges S. Fréquence des lymphoedèmes de membre supérieur après traitement du cancer de sein. Facteur de risque. À propos de 683 observations. *Bull Cancer*. 1996;83:989-95.

55. Pourquoiier H, Giacalone PL, Laffargue F. La prise en charge post-opératoire immédiate des femmes après chirurgie néoplasique mammaire. Un étude de kinésithérapie en milieu hospitalier. In: Petiot S, Hérisson C, Pélissier J, editors. *Cancer du sein traité et médecine de rééducation*. Paris: Elsevier-Masson; 2007. p. 46-68.

56. Epidat 3.1: Análisis epidemiológico de datos tabulados. <http://dxsp.sergas.es/default.asp>. A Coruña: Xunta de Galicia; 2006.

57. Torres M. Drenaje Linfático Manual. In: Torres M, Salvat I, editors. *Guía de Masoterapia para Fisioterapeutas*. Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 239-67.

58. Larson D, Weisntein M, Goldbert I, Silver B, Recht A, Cady B. Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. *J Radiat Oncol Phys*. 1986:1575-82.

59. Markowski J, Wilcox J, Helm P. Lymphedema incidence after specific postmastectomy therapy. *Archives Phys Med*. 1981;62:449-52.

60. Mortimer P, Bates D, Brassington H, Stanton A, Strachan D, Levick J. The prevalence of arm edema following treatment for breast cancer. *Q J Med*. 1996;89:377-80.

61. Armer J, Stewart B. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphat Res Biol*. 2005;3:2008-17.

62. STATA software (10.0 version). Texas, USA: StataCorp LP; 2008.
63. Lewit K, Olsanka S. Clinical importance of active scars: abnormal scars as a cause of myofascial pain. *J Manipulative Physiol Ther.* 2004;27(6):399-402.
64. Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg.* 1993;36:315-20.
65. Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele R, Flock F, Maiterth C, et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients: clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;64:275-86.
66. Labreze L, Dixmieras-Iskandar F, Monnin D, Bussieres E, Delahaye E, Bernard D, et al. Postmastectomy pain syndrome evidence based guidelines and decision trees. *Bull Cancer.* 2007;94:275-85
67. Morgan P, Franks P, Moffat C. Health-related quality of life with lymphoedema: a review of the literature. *Int Wound J.* 2005;2:47-62.
68. Yélamos C, Montesinos F, Eguido A, Fernández B, González A, García M, et al. Impacto del linfedema en la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama. *Psicooncología.* 2007;4:143-63.
69. Paskett E, Naughton M, McCoy T, Case L, Abbott J. The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:775-82.
70. Goffman T, Laronga C, Wilson L, Elkins D. Lymphedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients: risks in an era of dramatically changing axillary surgery. *Breast J.* 2004;10:404-11.
71. Moskovitz A, Anderson B, Yeung R, Byrd D, Lawton T, Moe R. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg* 2001;181:434-9.
72. Poletti P, Fenaroli P, Milesi P, Paludetti P, Mangiarotti S, Virota G, et al. Axillary recurrence in sentinel lymph node-negative breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2008;10:1120-32.
73. Bergkvist L, Boniface J, Jönsson P, Ingvar C, Liljegren G, Frisell J. Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer: three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study. *Ann Surg.* 2008;247(1):150-6.

74. Francis W, Abghari P, Du W, Rymal C, Suna M, Kosir M. Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg.* 2006;192:636-9.
75. Wilke L, McCall L, Posther K. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:491-500.
76. Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, Bokmand S, Friis E, Holtveg H, et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative. *The Breast.* 2007;10:291-401.
77. Sanjuàn A, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Velasco M, Fernández P, et al. Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: a follow-up study of 220 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:932-6.
78. Rioja M. Biopsia selectiva del ganglio centinela. Validación actual. In: Sánchez M, López N, editors. *Cáncer de mama Temas actuales.* Madrid: ERGON; 2008. p. 192-210.
79. Morrell R, Halyard M. Breast cancer-related lymphedema. *Clin Proc.* 2005;80(11):1480-4

AUTHOR CONTRIBUTION

Conception and design: María Torres Lacomba

Provision of patients: Álvaro Zapico Goñi

Provision of interventions: María Torres Lacomba (blinded assessor), Ester Cerezo Téllez, Elena Minayo Mogollón (Physical Therapy and Educational Strategies in EPT group); María José Yuste Sánchez (Educational Strategy in CG).

Data analysis and interpretation: David Prieto Merino (blinded analyst), María Torres Lacomba, Orlando Mayoral del Moral

Collection and assembly of data: Orlando Mayoral del Moral

Manuscript writing: María Torres Lacomba, Orlando Mayoral del Moral

Final Approval Manuscript: María Torres Lacomba, María José Yuste Sánchez, Álvaro Zapico Goñi, David Prieto Merino, Orlando Mayoral del Moral, Ester Cerezo Téllez, Elena Minayo Mogollón.

3.2 Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study

AUTHORS

María Torres Lacomba^{1,2}, PT; Orlando Mayoral del Moral³; José Luís Coperias Zazo⁴, María José Yuste Sánchez^{1,2}, Jean Claude Ferrandez⁵, Álvaro Zapico Goñi⁶

¹ Alcalá de Henares University. Madrid. Spain.

² Physical Therapy Research Department. Departament of Physical Therapy. Alcalá University. Madrid. Spain.

³ Provincial Hospital. Toledo. Spain.

⁴ Del Henares Hospital. Madrid.

⁵ Physical Therapy Department. Fontvert Avignon Nord Clinic. Sorgues. France.

⁶ Príncipe de Asturias University Hospital. Madrid. Spain.

CORRESPONDENCE SHOULD BE ADDRESSED TO

María Torres Lacomba

E.U.E. Fisioterapia.

Universidad de Alcalá

Campus Externo

Ctra. Madrid-Barcelona Km. 33.600

28071 Alcalá de Henares

Madrid

Tel: 34 91 885 48 41

Fax: 34 91 885 51 08

E-mail: maria.torres@uah.es

ABSTRACT

BACKGROUND

The axillary web syndrome is a self-limiting and frequently overlooked cause of significant morbidity in the early post-operative period after breast cancer axillary surgery, which is characterized by axillary pain that runs down the medial arm, limited shoulder range of motion, affecting mainly shoulder abduction, and cords of subcutaneous tissue extending from axilla into the medial arm, made visible or palpable and painful by shoulder abduction. We evaluated the incidence of axillary web syndrome after axillary lymph-node dissection.

METHODS

Altogether 116 patients who underwent axillary lymph-node dissection were assessed for axillary web syndrome. Range of shoulder abduction, pain, and the subjective feeling of tightness along the arm were recorded.

RESULTS

Axillary web syndrome was found in 56 patients, which means an incidence of 48.3% (CI95%: 38.9, 57.7).

CONCLUSION

Axillary web syndrome is a significant self-limited cause of morbidity of axillary surgery occurring not only in the early postoperative period.

KEY WORDS

Axillary web syndrome, Incidence, Breast cancer, Axillary lymph-node dissection, Pain

INTRODUCTION

The axillary surgery, either by axillary lymph node dissection (ALND) or by sentinel lymph node dissection is an important procedure in the surgical treatment of breast cancer, allowing a prognostic purpose, reducing recurrence and contributing to plan an appropriate adjuvant therapy program [1-5]. Axillary surgery also has post-operative morbidity including early and long term complications as bleeding, infection at the operative side, axillary web syndrome (AWS), arm or shoulder weakness and motion restriction, swelling, numbness, pain and lymphedema [6-14].

The AWS is a self-limited and frequently overlooked cause of significant morbidity in the early post-operative period after axillary surgery. The term AWS was coined by Moskovitz *et al.* in 2001 [15], although it was first described by Ferrandez and Serin in 1996 under the name of superficial lymphatic thrombosis [16]. The pathogenesis proposed by both research groups is lymphovenous damage, hypercoagulation, superficial venous and lymphatic stasis as well as disorders and injuries of tissues as a result of the disruption of superficial lymphatics and vessels during axillary surgery [15, 16]. Ferrandez and Serin are even more specific as to the origin of the problem, and they attribute it to the hypercoagulation and inflammation of the lymphatic vessel as a result of the ALND [16]. Subsequent studies have corroborated the proposed pathogenesis [17-20]. The AWS is characterized by axillary pain that runs down the medial arm reaching the elbow, and including, in some cases, the ulnar side of forearm, wrist and hand; limited range of motion (ROM) of the shoulder, mainly for abduction; and cords of tissue (like guitar strings) extending from axilla into medial arm, made visible or palpable

and painful by shoulder abduction (Fig. 1). So far, this syndrome has been poorly studied, since there are only two published incidence studies, with very different outcomes [15, 18], and four case reports [19, 21-23]. Two of these case reports propose a mode of therapy [21, 22]. The aim of this study was to objectively determine the incidence of AWS after ALND.

PATIENTS AND METHODS

Consecutive women diagnosed with breast cancer between May 2005 and June 2007, and undergoing unilateral surgery with ALND at the Príncipe de Asturias Hospital in Alcalá de Henares, Madrid (Spain), were candidates for inclusion in the study. Patients without ALND were excluded from the study. After biopsy confirmation of breast carcinoma, patients under the care of any one of 4 breast surgeons participating in the study were approached by the investigators for inclusion in the study. One hundred and twenty women out of 270 women who met the inclusion criteria agreed to participate, giving their written-informed consent. Progress of subjects through the phases of the study is shown in Fig. 2.

Assessments

Each participant was assessed preoperatively, and then post-operatively, on hospital discharge (between Day 3 and Day 5), 4 weeks, and 3, 6 and 12 months after surgery. In addition to these scheduled examinations, each patient was told to inform to research team in case they experienced pain, and were assessed at that time.

This observational study was conducted as a prospective and longitudinal study. A physical therapist performed follow-up assessments.

During the preoperative assessment, demographic data were collected on all patients including age, race, marital status, body mass index (BMI) [BMI < 25 = normal weight; BMI ≥ 25 = overweight; BMI of 30 or greater = obesity], job, educational level, socioeconomic status, information regarding breast cancer, and medical history. They were also asked an open question about whether they felt any pain.

In postoperative assessments, data were collected regarding the type of the surgery performed, the number of lymph nodes removed, and the development of seroma, infection as well as the presence of subjective feeling of tightness (SFT), limitation of shoulder abduction, and pain in ipsilateral arm. If there was pain, the patient was again examined to determine the cause, including assessment of AWS. Pain descriptions by the patients and pain pattern drawings in body forms guided the physical examination, to determine the cause of pain. The extent of AWS was evaluated by patient's pain description and by inspection and palpation of the axilla and the arm. The range of motion (ROM) of shoulder abduction was measured using a digital goniometer (Guymon, Model 01129, Lafayette, USA) with certificate of calibration so the stability of the measurements along the process was guaranteed. The pain intensity was registered by visual analogue scale (VAS). The VAS is quick, reliable, and valid for measuring pain and pain relief [24, 25]. The reasons for limited movements and for pain were registered.

The diagnostic criteria for AWS were pain and restriction of shoulder ROM, with associated visible or palpable taut cords of tissue in the axilla in maximal shoulder

abduction. Absence of erythema, warmth or any other inflammatory sign ruled out superficial thrombophlebitis in all of our patients. Palpable taut cords (like guitar strings) were found in all patients diagnosed of AWS in our sample.

Study Design

We conducted a prospective and longitudinal study. Príncipe de Asturias Hospital's Human Research Ethics Committee approved the study.

Procedure

One hundred and twenty patients were assessed for AWS diagnose. Immediately after hospital discharge, patients were taken to the AWS incidence assessment.

DATA ANALYSIS

Sample-size calculations

In order to evaluate the incidence of AWS after ALND we recruited 120 women. Sample-size estimation was done assuming an incidence of AWS of 50% in the control group, according to findings in previous studies [15, 18]. With such a sample size, and after 3% of drop-outs (4 women), we can detect an incidence difference of 20% with a precision of 13% at 95% confidence level.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences software (12.0 version, SPSS Inc, Chicago, USA) [26]. Data were collected in a questionnaire form and introduced in an ACCESS database. These

analyses included the 116 subjects with ALND that completed baseline and all the programmed follow-up assessments.

We used the one-sample Kolmogorov-Smirnov test to assess the normal distribution, the non-parametric χ^2 test and Mann-Whitney test or parametric t-test to analyze the association of the categorical and continuous variables.

The sample-size and the incidence were estimated with the !NP !NPD, and !CIP macros [27, 28].

RESULTS

One hundred and sixteen women completed all the follow-up assessments, 4 were excluded because they did not attend the first post-surgery assessment and were lost to follow-up.

For a descriptive summary of the variables in the whole sample see Table 1.

Incidence

AWS was found in 56 patients meaning an incidence of 48.3% [CI95%: 38.9, 57.7]. The mean pain intensity measured by VAS was 7.7 ± 1.1 , the average ROM of shoulder abduction was $88^\circ \pm 15^\circ$ and all felt SFT.

The incidence of AWS was influenced by BMI (P-value = 0.0001).

AWS developed mainly during the 2-week period after surgery. The onset of AWS, expressed as median (25th percentil-75th percentil) was 16 (12-22) days (Fig. 3).

Three months after surgery, full range of shoulder abduction and no pain compared with the postoperative measurement for AWS diagnosis was found in all

patients except two. Two patients had residual signs of AWS remaining 3 months after surgery.

DISCUSSION

One of the findings of this prospective study was the incidence of AWS after ALND. The findings of the two previous studies indicate very different results. The incidence of AWS after ALND was only 6% in the study by Moskowitz *et al.* [15] and 72% in the study by Leidenius *et al.* [18]. The incidence we found in our study was 48.3%, rather different than the incidence previously reported. The prospective setting of the present study with registration of the findings disturbing the patients (visible or palpable taut cords without restricting shoulder abduction, or without causing pain or SFT were not registered) is the most probable reason for the different incidence of AWS in the present study being close to those of Leidenius *et al.* [18].

Patients with AWS were slimmer (BMI = 25.1, SD 4.8) than those without AWS (BMI = 28.9, SD 4.8). This finding is corroborated by Leidenius *et al.* who suggest that the taut cords are less clearly visible or palpable under a thick subcutaneous layer [18]. Nevertheless, in our study all those signs and symptoms disturbing the patients were taken into account for the diagnosis of AWS and still incidence was higher in slimmer patients. We think the most probable reason for this finding is mechanical: in women with more *panniculus adiposus*, lymph vessels would be cushioned by a bigger amount of fat, decreasing the characteristic signs and symptoms of vessel inflammation.

Also, the mean age of patients with AWS was lower (Mean age= 48.9, SD 10.2) than those without AWS (Mean age= 58.1, SD 10.9). This fact might be related to the BMI, because older people are more prone to gain weight [29, 30].

Axillary web syndrome developed mainly during the 2-week period after surgery, which matches previously reported findings [15, 18]. Although the follow-up was 12 months, we note that three AWS appeared after this early post-operative 2-week period, after adjuvant therapy (chemotherapy and radiotherapy) (Fig. 2), and four patients with AWS in the early post-operative period suffered a recurrence of AWS in the period after adjuvant therapy (chemotherapy and radiotherapy). These findings could be related to the progressive obstruction of lymphatic vessels of the upper limb.

Six patients with AWS had a concomitant MPS of pronator teres muscle. The reason for the concomitance of pronator teres MPS and AWS is unknown, although we could hypothesize mechanical reasons related to protective splinting by the muscle, to avoid painful stretch of the taut cords of AWS at elbow level.

In addition it was found a significant association between the MPS and the AWS so that the AWS group subsequently presented more MPS than the group without AWS (χ^2 test, $p= 0.010$). The MPS is defined as the signs and symptoms caused by myofascial trigger points (MTPs). An MTP can be defined as a hyperirritable nodule of spot tenderness in a palpable taut band of skeletal muscle. The spot is a site of exquisite tenderness to palpation, that refers pain to a distance, and that can cause distant motor and autonomic effects [31]. MTPs are thought to be localized muscle contractures occurring at dysfunctional motor endplate zones [31-34]. Reasons for the activation of MTPs include acute or chronic overload [31,

34] and leaving the muscle in a shortened position for a long period of time [31, 34]. This association could be explained by the position maintained by the patient with AWS to avoid pain, in medial rotation and adduction of the shoulder and in flexion and pronation of the elbow, leading to the shortening of the muscles more often afflicted by MPS. As stated above, maintaining muscles in a shortened position of muscles is a well known MTPs activation factor [31, 34, 35].

At three months after surgery, resolution of AWS signs and symptoms was observed in almost all patients, as found by other authors [15, 18]. Regarding this issue, we usually apply a specific physical therapy protocol to treat the condition, but we don't yet have conclusive data regarding its effectiveness. Our physical therapy protocol includes manual lymph-drainage technique in axilla, and proximal ipsilateral arm, specific thumb manual lymph-drainage on the taut cords to make them gradually more flexible, in conjunction with progressive active and action-assisted shoulder exercises [20-22]. Although we got very good results (Torres, M. Unpublished data. 2008), compared to previous studies [15, 18], indicating that physical therapy shortens the natural course of AWS in 6-8 weeks. This is consistent with the few case reports published on AWS physical therapy [20-22]. Future clinical trials are needed to support this therapeutic proposition.

CONCLUSION

This study has investigated the incidence of AWS after ALND. Axillary web syndrome is a significant cause of morbidity of axillary surgery, found in the early post-operative period and also in more advanced phases of the post-operative period. Research is needed to test therapies that can shorten the natural course of the condition.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the staff and patients of Gynecology Service of Príncipe de Asturias Hospital from Alcalá de Henares (Madrid) and also thank the Physical Therapy Research Unit of the Physical Therapy Department, at Alcalá University in Madrid, (Spain).

SOURCES OF SUPPORT

This clinical trial has been supported by Instituto de Salud Carlos III (Protocol PI071124), of Spanish Health Ministry.

Physical Therapy Department from Alcalá University and Príncipe de Asturias University Hospital provided the facilities to carry out the study.

REFERENCES

1. Donegan W: **Prognostic factors: stage and receptor status in breast cancer.** *Cancer* 1992, **70**:1755-1764.
2. Bergkvist L, Boniface J, Jönsson P, Ingvar C, Liljegren G, Frisell J: **Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer: three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study.** *Ann Surg* 2008, **247**(1):150-156.
3. Sanjuán A, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Velasco M, Fernández P, Santamaría G, Farrús B, Muñoz M, Albanell J *et al*: **Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: a follow-up study of 220 patients.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005, **32**:932-936.
4. Lin P, Allison D, Wainstock J: **Impact of axillary node dissection on therapy of breast cancer patients.** *J Clin Oncol* 1993, **11**:1536-1544.

5. Carter C, Allen C, Henson D: **Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24.740 breast cancer cases.** *Cancer* 1989, **63**:181-187.
6. Douay N, Akerman G, Clément D, Malartic C, Morel O, Barranger E: **Seroma after axillary lymph node dissection in breast cancer.** *Gynecol Obstet Fertil* 2008, **36**(2):130-135.
7. Francis W, Abghari P, Du W, Rymal C, Suna M, Kosir M: **Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection.** *Am J Surg* 2006, **192**:636-639.
8. Kitamura Y, Ohno Y, Kasahara S, Murata K, Sugiyama H, Oshima A, Tsukuma H, Ajiki W, Hasegawa T: **Statistical estimation of the number of breast cancer patients with disabilities resulting from surgery.** *Breast Cancer* 2005, **12**(2):130-134.
9. Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, Bokmand S, Friis E, Holtveg H, Garne J, Horby J, Christiansen P: **Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative.** *The Breast* 2007, **10**:291-401.
10. Nesvold I, Dahl A, Løkkevik E, Marit Mengshoel A, Fosså S: **Arm and shoulder morbidity in breast cancer patients after breast-conserving therapy versus mastectomy.** *Acta Oncol* 2008, **47**(5):835-842.
11. Steegers M, Wolters B, Evers A, Strobbe L, Wilder-Smith O: **Effect of Axillary Lymph Node Dissection on Prevalence and Intensity of Chronic and Phantom Pain After Breast Cancer Surgery.** *J Pain* 2008, **1**(6):1-10.
12. Unalp H, Onal M: **Analysis of risk factors affecting the development of seromas following breast cancer surgeries: seromas following breast cancer surgeries.** *Breast J* 2007, **13**(6):588-592.
13. Vitug A, Newman L: **Complications in breast surgery.** *Surg Clin North Am* 2007, **87**(2):431-451.
14. Wilke L, McCall L, Posther K: **Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial** *Ann Surg Oncol* 2006, **13**:491-500.

15. Moskowitz A, Anderson B, Yeung R, Byrd D, Lawton T, Moe R: **Axillary web syndrome after axillary dissection**. *Am J Surg* 2001, **181**:434-439.
16. Ferrandez J, Serin D: **Rééducation et cancer de sein**, 1 edn. Paris: Masson; 1996.
17. Ferrandez J, Serin D: **Rééducation et cancer de sein**, 2 edn. Paris: Elsevier Masson S.A.S.; 2006.
18. Leidenius M, Leppanen E, Krogerus L, von-Smitten K: **Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer**. *Am J Surg* 2003, **185** (2):127-130.
19. Reedijk M, Boerner S, Ghazarian D, McCready D: **A case of axillary web syndrome with subcutaneous nodules following axillary surgery**. *Breast* 2006, **15**(3):411-413.
20. Ferrandez JC, Doyer M, Serin D, De Rauglaudre G: **Thromboses lymphatiques superficielles**. In: *Cancer du sein traité et médecine de rééducation*. Edited by Petiot S, Hérisson C, Pélissier J. Paris: Elsevier-Masson; 2007: 119-128.
21. Torres M: **Caso clínico 13: Dolor en la cara medial del brazo**. In: *Guía de Masoterapia para Fisioterapeutas*. Edited by Torres M, Salvat I. Madrid: Médica Panamericana; 2006: 337-342.
22. Torres M, Cerezo E: **Actuación fisioterapéutica en la trombosis linfática superficial tras cirugía mamaria con linfadenectomía. A propósito de un caso**. *Cuest fisioter* 2009, **38**(1):170-178.
23. De Kroon KE, Roumen RM: **Diagnostic image (184). Two women with painful bands after axillary lymph node removal. Lymphatic thrombosis and fibrosis**. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004, **15**:729.
24. Ohnhaus E, Adler R: **Methodological problems in the measurement of pain a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale**. *Pain* 1975, **1**:379-384.
25. Jensen M, Karoly P, O'Riordan E: **The subjective experience of acute pain: an assessment of the utility of 10 indices**. *Clin J Pain* 1989, **5**:153-159.
26. **SPSS for Windows (12.0 version)**. In. Chicago, USA: SPSS Inc; 2007.

27. Domenech J, Sesma R, Bonillo A, Granero R: **Confidence intervals for proportions (exacts and asymptotics)**. In Madrid. Available from: www.metodo.uab.es/macros.htm; 2007.
28. Domenech JM, Bonillo A, Granero R: **Sample Size: Estimation of population proportion**. In Madrid. Available from: www.metodo.uab.es/macros.htm; 2005.
29. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM: **Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002**. *JAMA* 2004, **291**:2847–2850.
30. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP: **The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998**. *JAMA* 1999, **282**:1519–1522.
31. Simons DG: **Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction**. *J Electromyogr Kinesiol* 2004, **14**(1):95-107.
32. Simons D, Travell J, Simons L: **Dolor y disfunción miofascial. El manual de los puntos gatillo. Mitad superior del cuerpo**, 2 edn. Madrid: Médica Panamericana; 2002.
33. Lewit K, Olsanska S: **Clinical importance of active scars: abnormal scars as a cause of myofascial pain**. *J Manipulative Physiol Ther* 2004, **27**(6):399-402.
34. Simons DG, Travell JG, Simons LS: **Myofascial Pain and Dysfunction. The Trigger Point Manual. Upper Half of Body.**, vol. 1, 2 edn. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.
35. Gerwin RD, Dommerholt J, Shah JP: **An expansion of Simons integrated hypothesis of trigger point formation**. *Curr Pain Headache Rep* 2004, **8**:468-475.

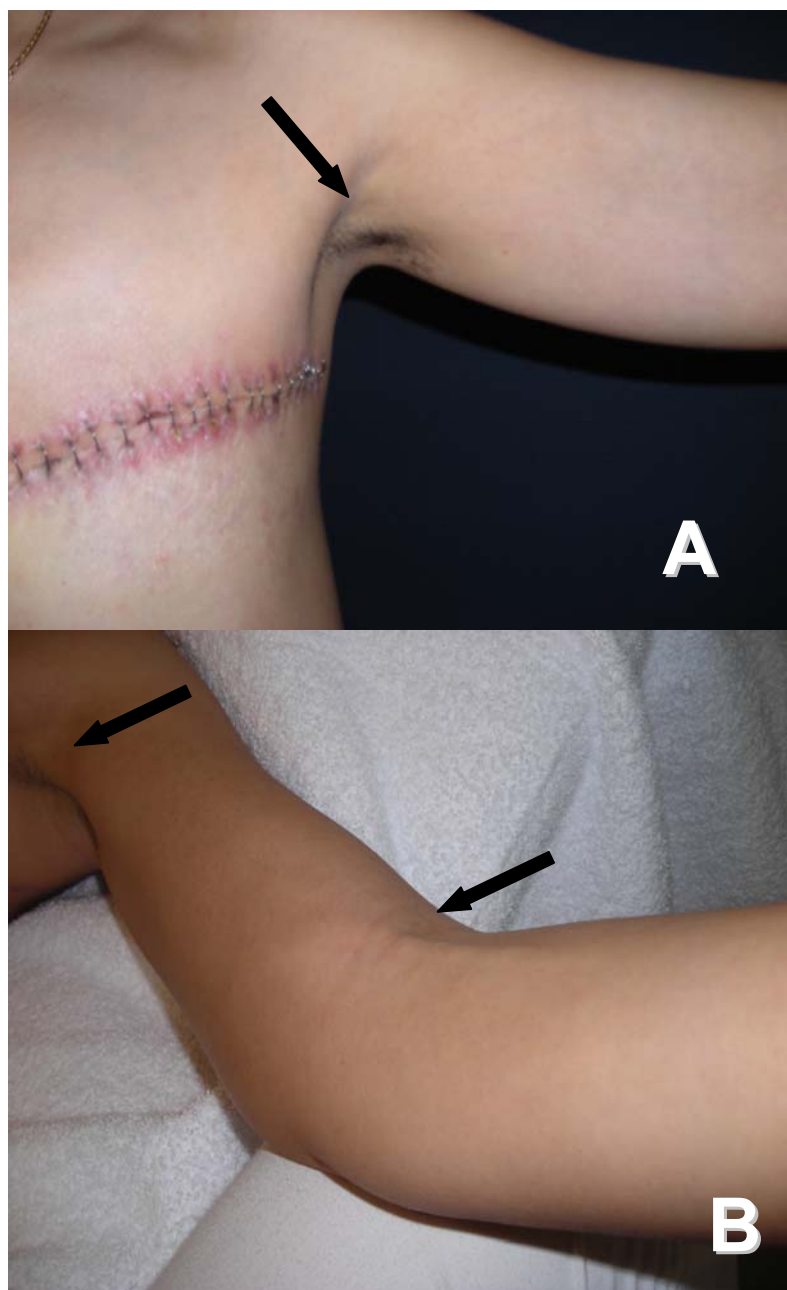


Figure 1. (A) Patient demonstrating axillary web syndrome in left arm with taut cords in the axilla. (B) Patient demonstrating axillary web syndrome in left arm with taut cords extending from the axilla to the elbow.

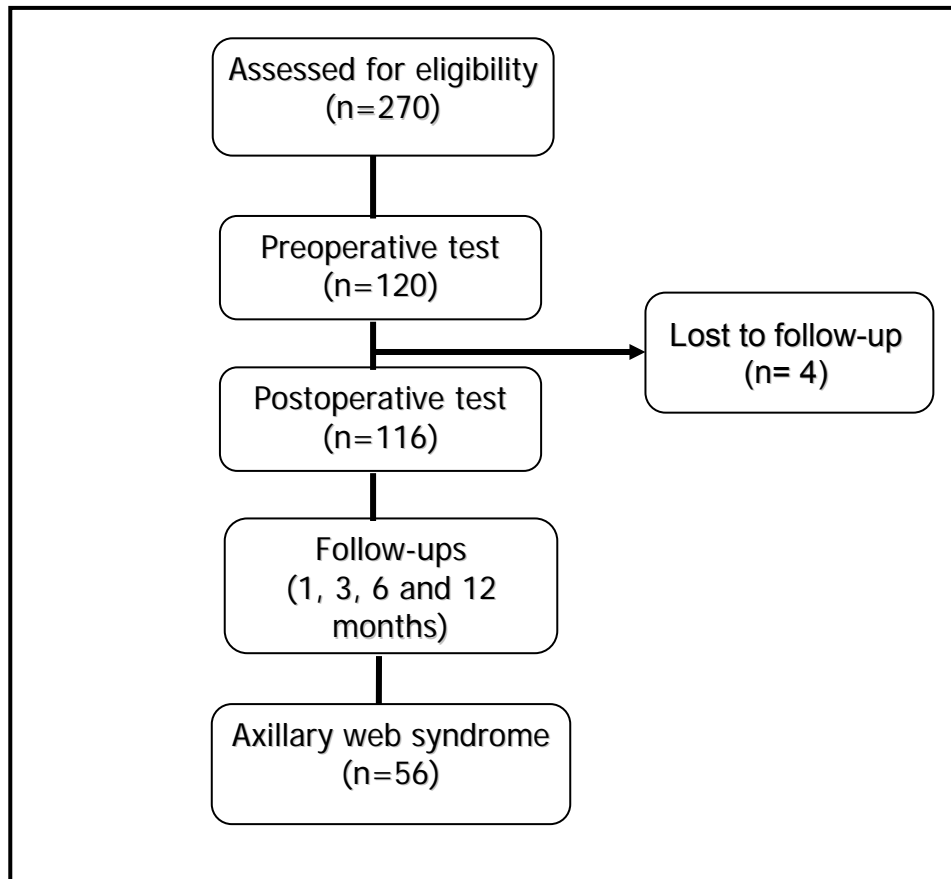


Figure 2. Patient flow chart

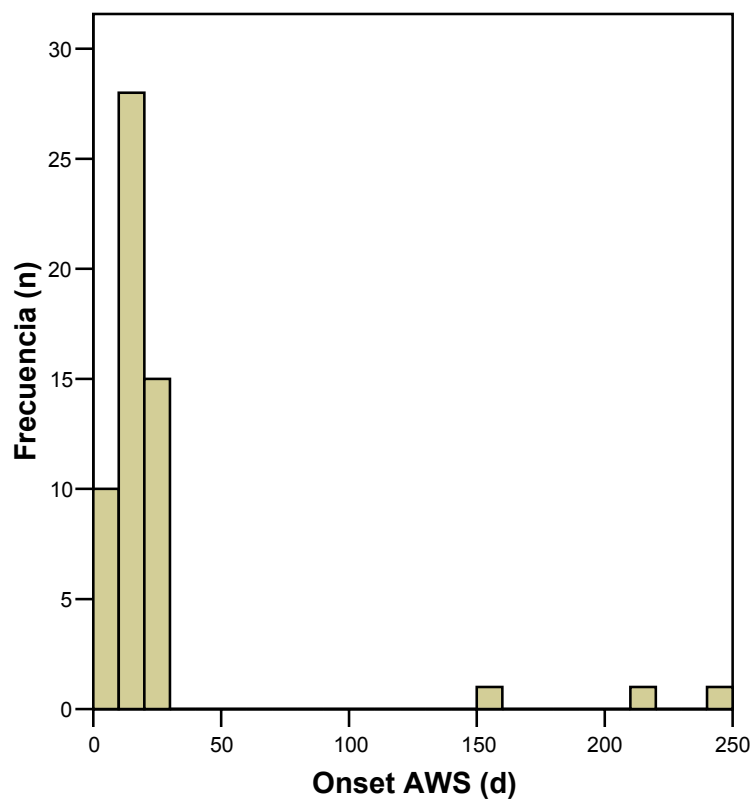


Figure 3. Onset distribution of axillary web syndrome

Valid individuals Categorical Variables	ALL SAMPLE		AWS		NO AWS		P*
	116	100%	56	100%	60	100%	
Surgical procedure							0.203
Quadrantectomy	47	41%	24	43%	23	38%	
Modified Mastectomy	42	36%	16	29%	26	43%	
Lumpectomy	27	23%	16	29%	11	18%	
Radiotherapy	93	80%	50	89%	43	72%	0.021
Quimiotherapy	95	82%	52	93%	43	72%	0.040
Hormonotherapy	72	62%	36	64%	36	60%	0.703
Myofascial Pain Syndrome	52	45%	31	55%	21	35%	0.040
Seroma	33	28%	14	25%	19	32%	0.537
Wound Infection	11	9%	5	9%	6	10%	0.703
Working	47	41%	30	54%	17	28%	0.008
Numerical Variables	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	P**
N° of dissected lymph nodes	13.6	(5.2)	12.9	(4.4)	14.3	6.0	0.130
Age (years)	52.9	(10.8)	48.9	(10.2)	58.1	10.9	<0.0001
Body Mass Index (BMI)	27.9	(5.6)	25.1	(4.8)	28.9	4.8	<0.0001
Days of drainage	4.4	(2.2)	4.0	(1.6)	4.7	2.6	0.083

P*: P-values from χ^2 test. P**: P-values from T-test and Mann-Whitney test.

Table 1: Characteristics of the 116 breast cancer patients who underwent ALND

AUTHOR CONTRIBUTION

Conception and design: María Torres Lacomba

Provision of patients: Álvaro Zapico Goñi

Provision of intervention: María Torres Lacomba (assessor)

Data analysis and interpretation: José Luís Coperias Zazo, María Torres Lacomba, Orlando Mayoral del Moral, Jean Claude Ferrandez.

Collection and assembly of data: María José Yuste Sánchez.

Manuscript writing: María Torres Lacomba, Orlando Mayoral del Moral.

Final Approval Manuscript: María Torres Lacomba, Orlando Mayoral del Moral, Jean Claude Ferrandez, María José Yuste Sánchez, José Luís Coperias Zazo, Álvaro Zapico Goñi.

3.3 Incidence of myofascial pain syndrome in breast cancer surgery: a prospective study

AUTHORS

María Torres Lacomba^{1,2}, PT; Orlando Mayoral del Moral, PT³; José Luís Coperias Zazo⁴; Robert D. Gerwin, MD⁵; Álvaro Zapico Goñi⁶

¹ Alcalá de Henares University. Madrid. Spain.

² Physical therapy research department. Department of Physical Therapy. Alcalá University. Madrid. Spain.

³ Provincial Hospital. Toledo. Spain.

⁴ Henares Hospital. Madrid. Spain.

⁵ Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

⁶ Príncipe de Asturias University Hospital. Madrid. Spain.

CORRESPONDENCE SHOULD BE ADDRESSED TO

María Torres Lacomba

E.U.E. Fisioterapia.

Universidad de Alcalá

Campus Externo

Ctra. Madrid-Barcelona Km. 33.600

28871 Alcalá de Henares

Madrid

Tel: 34 91 885 48 41

Fax: 34 91 885 51 08

E-mail: maria.torres@uah.es

TOTAL NUMBER OF TEXT PAGES: 21

TOTAL NUMBER OF TABLES: 4

TOTAL NUMBER OF FIGURES: 2

ABSTRACT

BACKGROUND

Pain after breast cancer therapy is a recognised complication found to have an adverse impact on patient's quality of life, increasing psychosocial distress. In recent years, case reports about myofascial pain syndrome are emerging in thoracic surgery as a cause of post-surgery pain. Myofascial pain syndrome is a regional pain syndrome characterized by myofascial trigger points in a palpable taut band of skeletal muscle that refers pain to a distance, and that can cause distant motor and autonomic effects.

OBJECTIVE

The object of the study was to determine the incidence of myofascial pain syndrome in a sample of patients after breast cancer surgery with axillary lymph node dissection, in a 12-month prospective study.

METHODS

Each participant was assessed preoperatively, post-operatively between Day 3 and Day 5, and at 1, 3, 6 and 12 months after surgery. A physical therapist, expert in the diagnosis of myofascial pain syndrome, performed follow-up assessments. Pain descriptions by the patients and pain pattern drawings in body forms guided the physical examination. The patients were not given any information concerning myofascial pain or other muscle pain syndromes.

RESULTS

One year follow-up was completed by 116 women. Of these, 52 women developed myofascial pain syndrome (44.8% [95%CI: 35.6 , 54.3]).

CONCLUSION

Myofascial pain syndrome is a common source of pain in women undergoing breast cancer surgery that includes axillary lymph node dissection (ALND) at least during the first year after surgery. Myofascial pain syndrome is one potential cause of chronic pain in breast cancer survivors who have undergone this kind of surgery.

KEY WORDS

Myofascial Pain Syndrome, Incidence, Breast cancer, Pain

INTRODUCTION

Pain after breast cancer (BC) therapy is a recognised complication found to have an adverse impact on patients' quality of life [2, 21, 7, 8, 34], including impaired physical functioning and increased psychosocial distress [1, 8, 51, 53]. Pain prevalence varies from 20% to 65% depending on the diagnostic criteria [2, 7, 8, 37, 46, 51, 53, 57]. Different types of pain have been found after successful treatment of breast cancer including phantom breast pain [12, 50], scar pain [35], neuropathic pain [26] and complex regional pain syndrome [20], although, at present, all these types of pain are usually found under the generic name of post-mastectomy pain syndrome [8, 34, 46, 51]. The etiology of pain appearing after treatment that includes surgery, chemotherapy and/or radiation therapy in breast cancer survivors varies and includes surgical damage of sensory nerves and axillary dissection [29, 37, 50, 54], postoperative complications [6, 15, 30, 33, 36, 55, 56, 58], and complications of radiotherapy [2, 37, 46] and chemotherapy [3, 4]. In recent years, case reports about myofascial pain syndrome (MPS) are emerging in thoracic surgery [11, 22, 24].

The MPS is defined as the signs and symptoms caused by myofascial trigger points (MTPs). An MTP can be defined as a hyperirritable nodule of spot tenderness in a palpable taut band of skeletal muscle. The spot is a site of exquisite tenderness to palpation, that refers pain to a distance, and that can cause distant motor and autonomic effects [44]. MTPs are considered to be localized muscle contractures occurring at dysfunctional motor endplate zones. Hence, MPS is classified as a myopathy associated with disordered neuromuscular junction function [31, 43, 44]. MTPs can be classified as active

(symptom-producing) or latent (not spontaneously symptomatic) [43, 44]. Latent MTPs can be activated by acute or chronic overload [43, 44], by leaving the muscle in a shortened position for a long period of time [43, 44], by surgical scars [31] or by surgical drains [11], among other causes. MTPs can be identified by magnetic resonance elastography [9], by specific electromyographic examination [10] or by sophisticated microanalytical techniques [41], but in the clinical setting, MTPs are identified by physical examination [44]. The most widely used diagnostic criteria [43] (Table 1) have shown a good overall interrater reliability [18, 39]. The aim of this study was to assess the incidence of MPS in a sample of patients after BC surgery, in a 12-month prospective study.

METHODS

SUBJECTS

Women diagnosed with breast cancer between May 2005 and June 2007, and undergoing unilateral surgery with ALND at the Príncipe de Asturias Hospital in Alcalá de Henares, Madrid (Spain), were considered for inclusion in the study. Patients without ALND or with bilateral BC, systemic disease or local, regional recurrence were excluded. After biopsy confirmation of breast carcinoma, patients under the care of any one of 4 breast surgeons participating in the study were approached by the investigators for inclusion in the study. One hundred and twenty women out of 270 women who met the inclusion criteria agreed to participate, giving their written-informed consent. Progress of subjects through the phases of the study is shown in Fig. 1.

ASSESSMENT

Each participant was assessed preoperatively then post-operatively on hospital discharge (between Day 3 and Day 5), 4 weeks, and 3, 6 and 12 months after surgery. In addition to these scheduled examinations, each patient was instructed to report if they experienced pain, and were assessed at that time.

A physical therapist, expert in the diagnosis of MPS, performed follow-up assessments.

During the preoperative assessment, demographic data were collected on all patients including age, race, marital status, body mass index (BMI), job, educational level, socioeconomic status, information regarding breast cancer, and medical history. Patients were also asked an open question about whether they felt any pain. If they did, a physical examination was conducted in order to find the source of pain, including evaluation for active MTPs. Location, duration and intensity of pain were recorded. The location was marked by every patient on a multiple-view diagram. The pain intensity was registered by visual analogue scale (VAS). Patients who did not complain of pain were not examined for myofascial trigger points.

In post-operative assessments, data were collected regarding the type of surgery performed, the number of lymph nodes removed, the use of adjuvant treatment, and the development of seroma, infection or pain. If there was pain, the patient was again examined to determine the cause, including assessment of MTPs. Pain descriptions by the patients and pain pattern drawings in body forms guided the physical examination, to determine the cause of pain. The patients were not given any information concerning myofascial pain or other muscle pain syndromes.

The diagnosis of MPS was based on the major criteria proposed by Simons *et al.* [43], shown in Table 1.

DESIGN

A prospective and longitudinal study was used. Príncipe de Asturias Hospital's Human Research Ethics Committee approved the study.

Physical Therapy was made available for subjects identified with MPS and for other pain syndromes at any time during the study.

DATA ANALYSIS

Sample-size calculations

In order to evaluate the incidence of MPS after ALND we recruited 120 women. Sample-size estimation was done assuming an incidence of MPS of 50% in the control group, according to findings in earlier studies [17, 19, 45, 47]. With such a sample size, an incidence difference of 20% can be detected with a power of 70%, setting the Type-I error at 0.05, and allowing for a 15% of drop-out rate.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS for Windows, Version 12.0, SPSS Inc, Chicago, USA, 2008) [48]. Data were collected in a questionnaire form and introduced in an ACCESS database.

These analyses included the 116 subjects with axillary dissection that completed baseline and 12-month follow-up assessments.

The one-sample Kolmogorov-Smirnov test was used to test the normal distribution of the variables. We used the non-parametric χ^2 test and Mann-Whitney test or parametric t-test to analyze the association of the categorical and continuous variables.

The sample-size and the incidence were estimated with the !NP, !NPD, and !CIP macros [13, 14].

RESULTS

One hundred and sixteen women completed all the follow-up assessments; 4 were excluded because they did not come to the first post-surgery assessment and were lost to follow-up.

For a descriptive summary of the variables in the whole sample see Table 2.

Incidence of MPS

The number of women detected with MPS was 52 out of the 116 (44.8% (95%CI: 35.6 , 54.3)). During the 12-month follow-up, other pain conditions were also found (Table 3).

For a muscle specific incidence of MPS see Table 4.

The incidence of MPS was not influenced either by the surgical procedure (χ^2 test, P-value = 0.685) or by radiotherapy (χ^2 test, P-value = 0.171), nor by the number of dissected lymph nodes (Independent-Samples t Test, P-value = 0.733).

The relationship between the incidence of MPS and chemotherapy didn't reach significance in this study but showed a tendency (χ^2 test, P-value = 0.098), which could be related to myotoxicity [3, 4, 59, 60]. ‘

MPS developed mainly during the six-month period after surgery. The onset of MPS, expressed as mean (standard deviation) was 6.1 (2.6) months (Fig. 2).

DISCUSSION

The purpose of this study was to determine the incidence of MPS after BC surgery. This is the first published study to address this issue among BC survivors. The results of this study give an insight into incidence of this under-reported pain syndrome in women after surgical treatment of BC. Fifty two out of the 116 women (44.8%) experienced MPS. This high incidence supports the need for identifying and treating the often under and miss-diagnosed MPS found in these patients.

Most patients with MPS had active MTPs in muscles of the shoulder girdle. This is what one would expect since the most likely activation factors in this patients would be related to positioning of the shoulder during surgery [24], to maintaining muscles in a shortened position after surgery [43, 44], to the surgical scar [31], to the surgical drains [11], to the manipulation and excision of pectoralis fascia during surgery or to the adaptation of upper extremity movement following surgery secondary to pain.

Some of the muscles involved in our patients (pectoralis major, serratus anterior and upper trapezius) have shown electromyographic (EMG) abnormalities related with pain and dysfunction in shoulder activity following breast cancer treatment [42]. Active MTPs, by definition, always cause pain [43, 44], and muscle dysfunction is a well known effect of both active and latent MTPs [32], which could account for the reported EMG abnormalities.

There are at least 2 possible reasons to explain the tightness that is often found in the pectoralis major muscle after surgery: 1) The ablation of the pectoralis major muscle fascia, and 2) the positioning of the arm in abduction and external rotation during surgery. The patients' efforts to protect their surgical sites through thoracic flexion and scapular protraction may account for the high presence of MTPs in the pectoralis major. The pectoral tightness pulls the scapula into a protracted position, and the arm into internal rotation, increasing the risk of subsequent MTPs in shoulder rotators, and in scapula retractors, as well as in back and neck muscles. Radiation fibrosis of the pectoral muscles may produce greater tightness and contribute to the problem [5, 23, 25, 28, 40].

Since most MTPs were activated after the whole treatment had concluded, it is probable that radiotherapy and chemotherapy acted as activation factors. Nevertheless, no statistically significant relationship could be found between these two therapies and the activation of MTPs.

Thirteen out of 52 patients (25%) had single muscle MPS, primarily involving latissimus dorsi or serratus anterior muscles. In addition to the activation factors already mentioned, the manipulation of the thoracodorsalis nerve and thoracicus longus nerve, respectively, that can occur during surgery [37, 50] could put these muscles at further risk for developing MTPs.

Although in the case of serratus anterior muscle, the most likely source of MPS might be the process of wound healing, when the muscle adheres to the skin creating painful scars.

The only non-shoulder girdle muscle we evaluated was the pronator teres. This muscle presented active MTPs in six patients, all of which concurrently suffered of

Axillary Web Syndrome (AWS). The AWS is a self-limiting and frequently overlooked cause of significant morbidity in the early post-operative period after axillary surgery due to lymphovenous damage, hypercoagulation, superficial venous and lymphatic stasis as well as disorders and injuries of tissues as a result of the disruption of superficial lymphatics and vessels during axillary surgery. The AWS is characterized by axillary pain that runs down the medial arm, reaching the elbow, and including, in some cases, the ulnar side of the forearm, the wrist and the edge of the ulnar side of the hand. Shoulder range of motion is limited primarily in abduction. Cords of tissue extending from axilla into the medial arm are made visible or palpable by shoulder abduction, and are painful [16, 30, 36, 55, 56]. The reason for the concurrence of pronator teres MPS and AWS is unknown, although we could hypothesize mechanical reasons related to protective splinting by the muscle, to avoid painful stretch at elbow level.

Post-Mastectomy Syndrome (PMS) refers to any pain persisting beyond the normal period of healing after BC treatment, and is most often considered to be neuropathic in origin [6, 8, 34, 46, 51]. Some authors suggest the necessity of developing valid and reliable evaluation instruments [12, 38], and others state that studies are needed to assess neuropathic vs. non-neuropathic pain as a cause of pain after BC treatment [26, 27, 50, 52]. Pain was evaluated by pain questionnaires in most studies of PMS, without any physical examination [34, 46, 51]. At present time, the only reliable way to identify a MTP in the clinic is physical examination performed by a trained and experienced examiner [18, 39, 44]. No questionnaire is known to be able to identify MTPs. Thus, questionnaires cannot identify MTPs among possible causes of post-surgical pain. According to our

prevalence findings, it is rather likely that a percentage of cases diagnosed as PMS in some studies [34, 46, 51], were actually MPS caused by MTPs. Studies are needed to address this issue.

One of the limitations of this study is the diagnosis of MTPs itself. There is presently no validated list of diagnostic criteria for MTPs [44]. The diagnostic criteria used in our study [43] are the most frequently used, both in clinical practice and in research studies. These criteria have shown to be highly reliable when used by trained and experienced examiners [18, 39]. In our study, the examiner was a trained physical therapist with more than 10 years of experience in the diagnosis and treatment of MTPs, who has previously shown reliability in identifying MTPs [49].

Another possible limitation of the study is the fact that all subjects came from a single hospital, although the patients were treated surgically by 4 different surgeons. Larger multi-center studies are needed to confirm that our results can be extrapolated to other samples.

Although we got very good results in the control of pain of our patients by means of a specific physical therapy treatment of MTPs (Mayoral, O. Unpublished data. 2007; Torres, M. Unpublished data. 2008), the fact that we didn't have a control group to evaluate the effectiveness of our treatment doesn't allow us to draw any conclusion regarding this issue. Controlled studies with longer follow-up are needed to evaluate the effectiveness of different specific treatments of MPS in these patients, to be certain about the real contribution of MTPs to their pain.

CONCLUSION

MPS is a common source of pain in women undergoing BC surgery that includes ALND, at least during the first year after surgery. Since the genesis of MPS among BC patients is multi-factorial, a proper differential diagnosis and an adequate treatment approach are absolutely essential. Acknowledging the incidence of MPS is an important issue in this regard, as is the understanding of the severity and constancy of the pain that MPS can cause to these patients.

Further studies, with longer follow-up, are needed to clarify if the MPS could be related, or even be the source of chronic pain in BC survivors.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the staff and patients of Gynecology Service of Príncipe de Asturias Hospital from Alcalá de Henares (Madrid) and also thank the Physical Therapy Research Unit of the Physical Therapy Department, at Alcalá University in Madrid, (Spain).

SOURCES OF SUPPORT

This clinical trial has been supported by Instituto de Salud Carlos III (Protocol PI071124), of Spanish Health Ministry.

Physical Therapy Department from Alcalá University and Principe de Asturias University Hospital provided the facilities to carry out the study.

REFERENCES

- [1] Akechi T, Okuyama T, Imoto S, Yamawaki S, Uchitomi Y. Biomedical and psychosocial determinants of psychiatric morbidity among postoperative ambulatory breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 2001;65:195-202.
- [2] Amichetti M, Caffo O. Pain after quadrantectomy and radiotherapy for early-stage breast cancer: incidence, characteristics and influence on quality of life. *Oncology* 2003;65:23-8.
- [3] Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Iconomou G, Kalofonos HP, Chroni E. Peripheral neuropathy induced by administration of cisplatin-and paclitaxel-based chemotherapy. Could it be predicted? *Support Care Cancer* 2005;13:647-51.
- [4] Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Xiros N, Petsas T, Argyriou K, Kalofonos, H.P. Chroni, E. Clinical and electrophysiological features of peripheral neuropathy induced by administration of cisplatin plus paclitaxel-based chemotherapy. *Eur J Cancer Care* 2007;16:231-7.
- [5] Bentzen SM, Dische S. Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol* 2000;39:337-47.
- [6] Blunt C, Schmiedel A. Some cases of severe postmastectomy pain syndrome may be caused by an axillary haematoma. *Pain* 2004;108:294-6.
- [7] Caffo O, Amichetti M, Ferro A, Lucenti A, Valduga F, Galligioni E. Pain and quality of life after surgery for breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 2003;80:39-48.
- [8] Carpenter J, Andrykowski P, Cunningham L, Cordova M, Studts J. Postmastectomy/Postlumpectomy pain in breast cancer survivors. *J Clin Epidemiol* 1998;51(12):1285-92.
- [9] Chen Q, Bensamoun S, Basford JR, Thompson JM, An KN. Identification and quantification of myofascial taut bands with magnetic resonance elastography. *Arch Phys Med Rehabil* 2007 Dec;88(12):1658-61.
- [10] Couppe C, Midttun A, Hilden J, Jørgensen U, Oxholm P, Fuglsang-Frederiksen A. Spontaneous Needle Electromyographic Activity in Myofascial Trigger Points in the Infraspinatus Muscle: A Blinded Assessment. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2001;9(3):7-16.

- [11] Cummings M. Myofascial pain from pectoralis major following trans-axillary surgery. *Acupunct Med* 2003;21:105-7.
- [12] Dijkstra PU, Rietman JS, Geerzen JHB. Phantom breast sensations and phantom breast pain: a 2-year prospective study and methodological analysis of literature. *Eur J Pain* 2007;11:99-108.
- [13] Domenech J, Bonillo A, Granero R. Sample Size: Estimation of population proportion. *Journal [serial on the Internet]* 2005 Date: Available from: www.metodo.uab.es/macros.htm.
- [14] Domenech J, Sesma R, Bonillo A, Granero R. Confidence intervals for proportions (exacts and asymptotics). *Journal [serial on the Internet]* 2007 Date: Available from: www.metodo.uab.es/macros.htm.
- [15] Douay N, Akerman G, Clément D, Malartic C, Morel O, Barranger E. Seroma after axillary lymph node dissection in breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36(2):130-5.
- [16] Ferrandez J, Serrin D. *Rééducation et cancer de sein*. 2 ed. Paris: Elsevier Masson S.A.S.; 2006.
- [17] Fishbain DA, Goldberg M, Meagher BR, Steele R, Rosomoff H. Male and female chronic pain patients categorized by DSM-III psychiatric diagnostic criteria. *Pain* 1986 Aug;26(2):181-97.
- [18] Gerwin RD, Shannon S, Hong CZ, Hubbard D, Gevirtz R. Interrater reliability in myofascial trigger point examination. *Pain* 1997 Jan;69(1-2):65-73.
- [19] Gerwin RD. A study of 96 subjects examined both for fibromyalgia and myofascial pain. *J Musculoske Pain* 1995 1995;3(Suppl 1):121.
- [20] Graham LE, McGuigan C, Kerr S, Taggart AJ. Complex regional pain syndrome post mastectomy. *Rheumatol Int* 2002;21:165-6.
- [21] Gulluoglu B, Cingi A, Cakir T, Gercek A, Barlas A, Eti Z. Factors related to post-treatment chronic pain in breast cancer survivors: the interference of pain with life functions. *Int J Fertil Womens Med* 2006;51:75-82
- [22] Hamada H, Moriwaki K, Kawamoto M, Yuge O. Myofascial pain in patients with postthoracotomy pain syndrome. *Region Anesth Pain Med* 2000;25:302-5.

- [23] Herskind C, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M, Bamberg M, Rodemann HP. Differentiation state of skin fibroblast cultures versus risk of subcutaneous fibrosis after radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998;47:263-9.
- [24] Hsin ST, Yin YC, Juan CH, Hu JS, Tsou MY, Tsai SK. Myofascial pain syndrome induced by malpositioning during surgery-A case report. *Acta Anaesthesiol Sin* 2002;40:37-41.
- [25] Johansen J, Taagehoj F, Christensen T, Overgaard J, Overgaard M. Quantitative magnetic resonance for assessment of radiation fibrosis after post-mastectomy radiotherapy. *Br J Radiol* 1994;67:1238-42.
- [26] Jung B, Ahrendt G, Oaklander A, Dworkin R. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003;104:1-13.
- [27] Lau B, Blyth F, Cousins M. Persistent pain after breast cancer surgery. *Pain Med* 2007;8(7):611-8.
- [28] Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Beith JM, Lee MJ. Pectoral stretching program for women undergoing radiotherapy for breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 2007;102:313–21.
- [29] Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Herbert RE, Beith JM. Prognosis of the upper limb following surgery and radiation breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 2008;110:19-37.
- [30] Leidenius M, Leppanen E, Krogerus L, von-Smitten K. Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer. *Am J Surg* 2003;185 (2):127-30.
- [31] Lewit K, Olsanska S. Clinical importance of active scars: abnormal scars as a cause of myofascial pain. *J Manipulative Physiol Ther* 2004 Jul-Aug;27(6):399-402.
- [32] Lucas KR, Polus BI, Rich PA. Latent myofascial trigger points: their effects on muscle activation and movement efficiency. *J Bodywork Mov Ther* 2004;8:160-6.
- [33] Lumachi F, Brandes A, Burelli P, Basso S, Lacobone M, Ermani M. Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer

by using ultrasound scissors: a prospective clinical study. *EJSO* 2004;30:526-30.

[34] Macdonald L, Bruce J, Scott N, Smith W, Chambers W. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer* 2005;92(2):225-30

[35] Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001;87:88-98.

[36] Moskovitz A, Anderson B, Yeung R, Byrd D, Lawton T, Moe R. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg* 2001;181:434-9.

[37] Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, Dworkin, R.H. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery. A prospective study. *J Pain* 2006;7:626-34.

[38] Rietman JS, Dijkstra PU, Hoekstra HJ, Eisma WH, Szabo BG, Groothoff JW, Geertzen, J.H.B. Late morbidity after treatment of breast cancer in relation to daily activities and quality of life: a systematic review. *EJSO* 2003;29:229-38.

[39] Sciotti VM, Mittak VL, DiMarco L, Ford LM, Plezbert J, Santipadri E, Wigglesworth, J. Ball, K. Clinical precision of myofascial trigger point location in the trapezius muscle. *Pain* 2001 Sep;93(3):259-66.

[40] Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of breast-cancer radiotherapy. *Clin Oncol* 2006;18:229-35.

[41] Shah JP, Phillips TM, Danoff JV, Gerber LH. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2005 Nov;99(5):1977-84.

[42] Shamley DR, Srinanaganathan R, Weatherall R, Osckrochi R, Watson M, Ostlere S, Sugden, E. Changes in shoulder muscle size and activity following treatment for breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 2007;106:19-27.

[43] Simons DG, Travell JG, Simons LS. *Myofascial Pain and Dysfunction. The Trigger Point Manual. Upper Half of Body.* 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.

[44] Simons DG. Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. *J Electromyogr Kinesiol* 2004 Feb;14(1):95-107.

- [45] Skootsky SA, Jaeger B, Oye RK. Prevalence of myofascial pain in general internal medicine practice. *West J Med* 1989 Aug;151(2):157-60.
- [46] Smith WC, Bourne C, Squair J, Phillips DO, Chambers WA. A retrospective cohort study of postmasteotomy pain syndrome. *Pain* 1999;83:91-5.
- [47] Sola AE, Rodenberger ML, Gettys BB. Incidence of hypersensitive areas in posterior shoulder muscles. *Am J Phys Med* 1955 1955;34:585-90.
- [48] SPSS for Windows (12.0 version). Chicago, USA: SPSS Inc; 2007.
- [49] Staffel K, Mayoral del Moral O, Lacomba MT, Jung I, Russell IJ. Factors that influence the reliability of clinical assessment for the classification of the myofascial pain syndrome. *J Musculoske Pain* 2007;15(Suppl 13):36.
- [50] Steegers M, Wolters B, Evers A, Strobbe L, Wilder-Smith O. Effect of Axillary Lymph Node Dissection on Prevalence and Intensity of Chronic and Phantom Pain After Breast Cancer Surgery. *J Pain* 2008;1(6):1-10.
- [51] Stevens P, Dibble S, Miaskowski C. Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women's experience. *Pain* 1995;61:61-8.
- [52] Stubblefield M, Christian M, Custodio M. Upper-extremity pain disorders in breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87(Suppl 1):S96-S9.
- [53] Tasmuth T, Blomqvist C, Calso E. Chronic post-treatment symptoms in patients with breast cancer operated in different surgical units. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:38-43.
- [54] Tasmuth T, Kataja M, Blomqvist C, Calso E. Treatment related factors predisposing to chronic pain in patients with breast cancer. *Acta Oncol* 1997;36:625-30.
- [55] Torres M, Cerezo E. Actuación fisioterapéutica en la trombosis linfática superficial tras cirugía mamaria con linfadenectomía. A propósito de un caso. *Cuest. fisioter* 2008;37(3):180-186
- [56] Torres M. Caso clínico 13: Dolor en la cara medial del brazo. In: Torres M, Salvat I, editors. *Guía de Masoterapia para Fisioterapeutas*. Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 337-42.

- [57] Wallace MS, Wallace AM, Lee J, Dobke MK. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* 1996;66:195-205.
- [58] Wilke L, McCall L, Posther K. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial *Ann Surg Oncol* 2006;13:491-500.
- [59] Yamamoto K, Hoshiai H, Noda K. Effects of Shakuyaku-kanzo-to on Muscle Pain from Combination Chemotherapy with Paclitaxel and Carboplatin. *Gynecol Oncol* 2001;81:333-4.
- [60] Zima T, Tesar V, Richardson PJ, Mantle D, Preedy VR. Effects of Doxorubicin (Adriamycin) and [(1)-1,2-Bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)]propane (ICRF-187) on Skeletal Muscle Protease Activities. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;171:135-40.

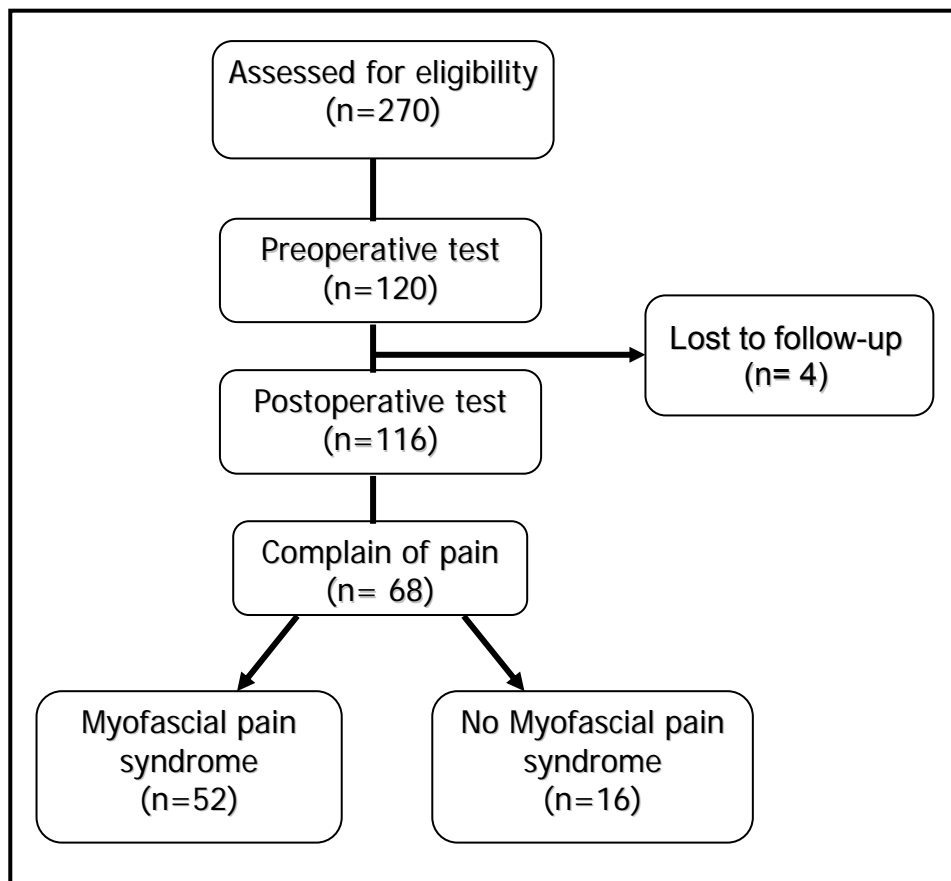


Figure 1. Patient flow chart

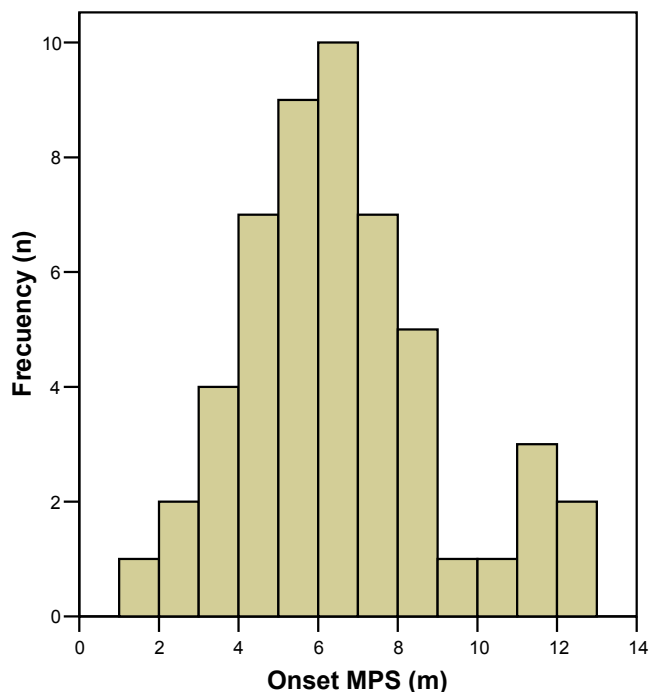


Figure 2. Onset distribution of myofascial pain syndrome

-
1. Palpable taut band.
 2. Exquisite spot tenderness of a nodule in a taut band.
 3. Patient's recognition of current pain complaint by pressure on the tender nodule.
 4. Painful limit to full stretch range of motion was assessed in each subject, but was considered confirmatory, although not necessary to the diagnosis of MPS

Table 1: Recommended criteria for identifying Myofascial Trigger Points

Valid individuals Categorical Variables	ALL SAMPLE 116 100%		NO MPS 64 100%		MPS 52 100%		P-values*
	Surgical procedure						
Quadrantectomy ¹	47	41%	25	39%	22	42%	
Modified Mastectomy ²	42	36%	25	39%	17	33%	
Lumpectomy ³	27	23%	14	22%	13	25%	
Post-surgical treatment							
Radiotherapy	93	80%	49	77%	44	85%	0.279
Chemotherapy	95	82%	49	77%	46	89%	0.098
Hormonotherapy	72	62%	36	56%	36	69%	0.152
Axillary Web Syndrome (AWS)	56	48%	25	39%	31	60%	0.028
Seroma	33	28%	17	27%	16	31%	0.617
Wound Infection	11	9%	6	9.3%	5	9.6%	0.957
Working	47	41%	27	42%	20	39%	0.684
Numerical Variables	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	P-values**
N° of dissected lymph nodes	13.6	5.3	13.6	5.5	13.7	5.1	0.764
Age (years)	53.6	11.5	53.2	11.4	54.2	11.8	0.667
Body Mass Index (BMI)	27.1	5.2	26.9	5.5	27.3	4.7	0.677
Days of drainage	4.3	2.2	4.6	2.5	4.0	1.6	0.261

¹**Quadrantectomy:** excision of breast quadrant + pectoralis major fascia + lymphadenectomy;

²**Modified mastectomy:** mastectomy with excision of pectoralis major fascia + lymphadenectomy;

³**Lumpectomy:** excision of local tumor with margins + pectoralis major fascia + lymphadenectomy.

P*: P-values from χ^2 test. P**: P-values from T-test and Mann-Whitney test.

Table 2: Characteristics of the 116 patients who underwent breast cancer surgery

CAUSE OF PAIN COMPLAINT	PATIENTS N°
Myofascial pain syndrome	52
Axillary web syndrome	56
Infection	3
Neuropathy	1
Fibromyalgia	2
Carpal tunnel syndrome	1
Supraspinatus tendonitis	3
Pneumothorax	1
Osteosarcoma	1
Chemotherapy allergic reaction	1
Herpes zoster	1
Chemotherapy allergic reaction	1
Not determined*	6

*Generalized pain associated with chemotherapy and hormonotherapy.

Table 3. Cause of pain complaint

Muscles	N	%	95%CI:
Latissimus dorsi	30	25.9	18.2 , 34.8
Serratus anterior	28	24.0	16.7 , 33.0
Pectoralis Major	24	20.7	13.7 , 29.2
Infraspinatus	22	19.0	12.3 , 27.3
Trapezius	16	13.8	8.1 , 21.4
Teres mayor	10	8.6	4.2 , 15.3
Teres minor	10	8.6	4.2 , 15.3
Pronator teres	6	5.2	1.9 , 10.9
Levator scapulae	1	0,9	0.0 , 4.7
Supraspinatus	1	0,9	0.0 , 4.7

Table 4. Incidence of involved muscles

AUTHOR CONTRIBUTION

Conception and design: María Torres Lacomba

Provision of patients: Álvaro Zapico Goñi

Provision of intervention: María Torres Lacomba (assessor)

Data analysis and interpretation: José Luís Coperias Zazo, María Torres Lacomba, Orlando Mayoral del Moral, Robert D Gerwin.

Collection and assembly of data: Orlando Mayoral del Moral.

Manuscript writing: María Torres Lacomba, Orlando Mayoral del Moral, Robert D Gerwin.

Final Approval Manuscript: María Torres Lacomba, Orlando Mayoral del Moral, Robert D Gerwin, José Luís Coperias Zazo, Álvaro Zapico Goñi.

4. DISCUSIÓN

DISCUSSION

En la presente Tesis Doctoral se ha estudiado la eficacia de la fisioterapia postquirúrgica en las mujeres intervenidas con cirugía mamaria y linfadenectomía. El descubrimiento fundamental, por tratarse del objetivo principal para el que se ha diseñado el estudio, es el relativo a la prevención del linfedema secundario del miembro superior (LMS) aunque el estudio prospectivo ha permitido realizar otros hallazgos. Los resultados del estudio han dado como fruto tres producciones científicas. En este sentido, la discusión abordará sucesivamente cada uno de los hallazgos.

El linfedema

El LMS es una consecuencia invalidante del tratamiento médico quirúrgico del cáncer de mama (15, 26, 27, 31, 42-44, 47, 48, 82, 158, 164). Hasta la fecha, sólo dos estudios publicados con limitaciones en cuanto al tamaño muestral y al diseño han comprobado el efecto de recomendaciones concretas acerca del autocuidado del miembro superior y de la detección precoz de LMS (192, 226) en la aparición de éste en mujeres intervenidas por cáncer de mama.

Existen múltiples estudios que han demostrado la eficacia de la fisioterapia en el abordaje de algunas de las secuelas postquirúrgicas tanto precoces (196-198, 202, 221, 224, 225, 227) como a medio y largo plazo (169, 171-174, 178, 181, 193, 227). En cuanto a los estudios que versan sobre la fisioterapia en las secuelas postquirúrgicas inmediatas, estos aportan los beneficios de la fisioterapia sobre la limitación funcional del miembro superior, pero carecen de seguimiento a largo plazo que estudie si esta intervención puede tener algún tipo

de efecto sobre la aparición del LMS, además de no incorporar el tratamiento de complicaciones como los seromas y las trombosis linfáticas superficiales (TLS) cuando éstos aparecen (196-198, 202, 221, 224, 225). En el caso de las TLS, puede que su desconocimiento y su escaso de diagnóstico hayan contribuido a ello.

En el estudio objeto de la presente Tesis, la incidencia de LMS un año después de la cirugía unilateral de cáncer de mama fue del 15,5%. El diagnóstico de LMS se llevó a cabo cuando la diferencia de circunferencia entre los dos miembros superiores en dos medidas consecutivas fue superior a 2 cm. Todas las mujeres del estudio podían desarrollar un LMS por haberles sido practicada una linfadenectomía. A los 12 meses, el 25% de mujeres del grupo control (GC) había desarrollado LMS frente a sólo el 7% del grupo de fisioterapia precoz (FP). Todos los LMS se iniciaron entre el 6º y 12º mes en correlación con hallazgos de otros autores (192, 226).

Aunque no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo normalmente asociados con la aparición de LMS, el índice de masa corporal de 12 de 18 mujeres con LMS fue >25 , lo que, según la categorización de la Organización Mundial de la Salud sobre el índice de masa corporal (228), significa que 12 de las 18 mujeres padecían sobrepeso u obesidad. Este dato coincide con los referidos por otros autores (153, 156, 157, 229) y sugiere que las mujeres con sobrepeso u obesidad podrían reducir el riesgo de desarrollar LMS si controlan su peso.

Por otra parte, en 17 de las 18 mujeres con LMS la linfadenectomía axilar incluía la extirpación de entre 10 y 20 ganglios linfáticos. Este descubrimiento también concuerda con otros estudios que afirman que cuanto mayor es el número de ganglios linfáticos extirpados, mayor es el riesgo de desarrollar LMS (31, 140, 229).

Estos dos hallazgos indican que debe prestarse especial atención a las mujeres intervenidas de cáncer de mama, obesas o con sobrepeso, cuya cirugía con linfadenectomía incluya la extirpación de más de 10 ganglios linfáticos.

Además, 12 de las 18 mujeres con diagnóstico de LMS padecieron TLS durante el postoperatorio. Aunque el número de LMS es insuficiente para poder establecer algún tipo de relación estadística y, hasta la fecha, no existen estudios previos al respecto que hayan demostrado relación alguna de las TLS con la aparición de linfedema, la aparición de TLS supone un signo de afectación del sistema linfático (58, 223), y como tal podría suponer una sobrecarga causante de una insuficiencia linfática que, junto con otros factores, podría facilitar la aparición del LMS. Esto podría explicar parcialmente los hallazgos del estudio objeto de la presente Tesis relativos a una menor incidencia en la aparición de LMS en el grupo de FP. El tratamiento fisioterapéutico de las TLS en el grupo de FP cuando éstas eran diagnósticas en el periodo postquirúrgico, abordaba todos sus signos y síntomas utilizando técnicas fisioterapéuticas como el drenaje manual y la cinesiterapia progresiva. El drenaje linfático manual no sólo actuaba sobre el dolor y la falta de flexibilidad vascular inherente a la inflamación del vaso linfático, sino que, si debido a la posible sobrecarga linfática provocada por la TLS existiese un

edema infraclínico, este se beneficiaría del efecto antiedema que el drenaje linfático consigue (58, 174, 181, 222, 223, 230-232). Asimismo, la cinesiterapia progresiva flexibilizaba los vasos linfáticos inflamados proporcionando la libertad de movimiento necesaria para el correcto funcionamiento del miembro superior. Esto, junto con el tratamiento fisioterapéutico de las otras secuelas postquirúrgicas ya citadas y relacionadas con la aparición de LMS (154, 156, 157), explicaría la eficacia de la FP en la prevención del LMS en mujeres intervenidas de cáncer de mama con linfadenectomía, al menos durante el primer año tras la intervención quirúrgica. La ausencia de estudios a este respecto hace que este hallazgo, junto con el relativo a su incidencia (48.3%), adquieran especial relevancia.

Las trombosis linfáticas superficiales

Las TLS son una complicación de la cirugía que viene siendo descrita desde aproximadamente dos décadas, si bien los pocos estudios existentes al respecto se limitan a la última década (32, 91, 92). Aunque el término TLS fue acuñado por Ferrandez y Serin en 1996 (222), posteriormente Moskovitz y colaboradores emplearon el término *Axillary Web Syndrome* (32) cuya traducción es Síndrome del Huevo Axilar y que prevalece frente al de TLS en la literatura anglosajona. La discrepancia en cuanto al término empleado no parece trasladarse a la hipótesis planteada sobre la patogénesis. Moskovitz y colaboradores lo atribuyen en general al daño linfovenoso, a la hipercoagulación, al estasis venoso y linfático superficial así como a los trastornos y lesiones de los tejidos como consecuencia de la linfadenectomía axilar (32). Ferrandez y Serin son más concretos en cuanto

al origen del problema y lo imputan a la hipercoagulación y a la inflamación del vaso linfático como consecuencia de la linfadenectomía axilar (58). Estudios posteriores corroboraron la citada patogénesis (33, 35, 58, 166, 223).

Aunque el resultado obtenido en cuanto a su incidencia en mujeres intervenidas de cáncer de mama cuya cirugía incluía linfadenectomía axilar difiera de los hallados en los dos únicos estudios previos (32, 33), el diseño prospectivo del estudio objeto de esta Tesis así como el criterio diagnóstico empleado permiten entenderlo. Mientras Moskovitz y colaboradores (32) refiere una incidencia del 6%, la indicada por Leidenius y colaboradores (33) es del 72%. Las razones más probables por las cuales los citados resultados difieren tanto entre sí, además de ser disparejos con los que aporta esta Tesis, son, tanto el diseño, que en este caso es prospectivo, como el criterio diagnóstico de las TLS que excluía aquellos signos, como el cordón palpable u observable, que no cursase con los síntomas propios de la reacción inflamatoria de los vasos linfáticos: el dolor, la restricción de la abducción del hombro y la sensación de tirantez del brazo. Estos aspectos justifican también el hecho de que la incidencia hallada esté más cerca de la encontrada por Leidenius y colaboradores (33) que de la de Moskovitz y colaboradores (32).

Lo que sí concuerda con los citados estudios es el momento de aparición, ya que la mayoría de TLS aconteció principalmente entre la segunda y la tercera semanas tras la cirugía, es decir en el postquirúrgico inmediato (32, 33). Sin embargo, el seguimiento de un año, permitió observar dos hechos hasta ahora inéditos en la literatura. El primero, relativo al momento de aparición, permitía

afirmar que las TLS no son exclusivas del postoperatorio inmediato, ya que 3 casos se dieron tras el tratamiento adyuvante (quimioterapia y radioterapia), es decir a medio plazo de la intervención quirúrgica. El segundo, referente a la recurrencia, puesto que otros 4 casos repitieron las TLS tras el tratamiento adyuvante de quimioterapia y radioterapia, tres de los cuales desarrollaron un LMS en el primer año tras la intervención. Estos hallazgos apuntan hacia la posibilidad de que las TLS supongan un factor de riesgo para el LMS, ya que, por un lado, tratándose de una afectación de los vasos linfáticos, su recurrencia podría indicar una obstrucción progresiva de la circulación linfática del miembro superior y, por otro lado, el hecho de que la mayoría de las TLS acontecieran en el periodo postoperatorio, propició que todas aquellas TLS diagnosticadas en esta fase en el grupo de FP fueran tratadas específicamente mediante fisioterapia, según el protocolo de FP establecido en el estudio.

En relación al tratamiento fisioterápico de las TLS aplicado en el protocolo de FP, aunque este estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia de la fisioterapia en el tratamiento de TLS, y por lo tanto, los resultados obtenidos al respecto no son concluyentes, 27 de las pacientes pertenecieron al grupo de FP y 29 pacientes al del GC. En este sentido, a pesar de que su comparación pudiera considerarse metodológicamente inapropiada debido a la posible presencia de algún factor de confusión no tenido en cuenta, se comprobó la distribución normal de las variables mediante la prueba de Komogorov-Smirnov y posteriormente, se analizó la asociación de las variables categóricas y continuas mediante el test no-paramétrico χ^2 y el test de Mann-Whitney. Tanto las variables categóricas como las continuas parecían distribuidas de forma razonablemente similar en ambos

grupos, ya que ninguna de las comparaciones de la Tabla II reveló significación estadística alguna.

Sujetos válidos	TOTALIDAD MUESTRA		GRUPOS				Valores P
	116	100%	FP*		CONTROL		
			27	100%	29	100%	
Variabes Categóricas							
Cirugía							0.655
Cuadrantectomía	47	41%	10	37%	14	48%	
Mastectomía Modificada	42	36%	8	30%	8	28%	
Lumpectomía	27	23%	9	33%	7	24%	
Radioterapia	93	80%	23	85%	27	93%	0.338
Quimioterapia	95	82%	25	93%	27	93%	0.941
Hormonoterapia	72	62%	20	74%	16	55%	0.140
Síndrome de Dolor Miofascial	52	45%	17	63%	14	48%	0.269
Seroma	33	28%	9	27%	5	30%	0.165
Infección	11	9%	3	10%	2	7%	0.863
Variabes Numéricas							
	Media	D.E	Media	D.E	Media	D.E	Valores P
Nº de ganglios linfáticos extirpados	13.6	(5.2)	13.0	(4.0)	12.7	(4.8)	0.877
Edad (años)	52.9	(10.8)	49.1	(9.8)	48.7	(10.9)	0.797
Índice de Masa Corporal	27.9	(5.6)	25.4	(5.1)	24.8	(4.6)	0.253
Días de drenaje	4.34	(2.2)	3.9	(1.6)	4.1	(1.6)	0.534

*FP = fisioterapia precoz

Tabla II: Comparación estadística entre grupos

Para estudiar las diferencias entre antes y después de cada intervención y las diferencias entre ambas intervenciones se analizaron las medias de la amplitud articular de la abducción del hombro medida en grados y las medias de la intensidad del dolor medido con la escala analógica visual. Se aplicó la prueba de t-test para muestras apareadas para evaluar el efecto de cada intervención en el mismo individuo.

Este análisis permitió comprobar que no existían diferencias significativas entre los valores de la amplitud articular de la abducción del hombro antes de la intervención en ambos grupos (FP = 91 ± 14/GC = 84 ± 16); (P = 0.065)),

próximos a los 90°, y tras la intervención, aunque la amplitud articular mejoró en ambos grupos ($P < 0.001$), el grupo de FP obtuvo mejores resultados ya que todas las pacientes habían recuperado la totalidad de la abducción del hombro (FP = 179 ± 8) mientras que en el GC no fue así (GC = 140 ± 18); ($P < 0.0001$). En cuanto al dolor, se obtuvieron resultados similares ya que los grupos no mostraron diferencias relevantes en los valores previos a la intervención (FP = 7.5 ± 1.2 /GC = 7.8 ± 1.0); ($P = 0.065$), y, tras la intervención, el dolor había desaparecido en el caso del grupo de FP (0.5 ± 1.0) mientras que en el GC persistía (GC = 3.4 ± 1.4); ($P < 0.0001$).

Todas las pacientes en las que perduraron signos y síntomas de TLS tras la intervención pertenecían al GC y éstos, de acuerdo con estudios previos (32, 33), se resolvieron espontáneamente a los 12 semanas, ya que no se encontraron signos y síntomas de TLS en la valoración programada de los tres meses, excepto en dos casos en los que todavía permanecieron hasta la semana 15.

Estos resultados, aunque no sean concluyentes, aportan indicios de que la fisioterapia acorta la duración de los signos y los síntomas de las TLS de 6 a 8 semanas en comparación con el GC. Este hecho concuerda con los pocos casos clínicos publicados sobre el tratamiento fisioterapéutico de las TLS (34, 199, 223). Asimismo, las TLS fueron la mayor causa de dolor postquirúrgico pudiéndose descartar, al menos en el citado periodo, el dolor de origen musculoesquelético.

Síndrome de dolor miofascial

El hecho de que el evaluador ciego tuviese formación y experiencia en el diagnóstico de las TLS así como del síndrome de dolor miofascial (SDM) permitió realizar un diagnóstico diferencial y explorar las distintas causas de dolor que pudieran relacionarse con la aparición del LMS. En este sentido, a pesar de que algunos estudios hacen referencia a la activación de puntos gatillo miofasciales (PGMs) en cirugía torácica (37, 38, 233), los resultados obtenidos en este estudio indican que la incidencia del SDM es elevada (44.8%), distribuyéndose de forma similar tanto en el grupo de FP como en el GC, aunque su aparición es a medio plazo (mayoritariamente 6 meses tras la intervención quirúrgica). Éste es probablemente uno de los motivos por el que no se encontró asociación significativa alguna entre el SDM y el LMS, no pudiéndose relacionar al menos durante el primer año tras la cirugía. Además, de los 18 LMS diagnosticados, sólo 8 cursaron con SDM, de los cuales 6 estaban asociados con TLS previas, durante las tres semanas inmediatas a la cirugía, y 4 acontecieron tras el diagnóstico de LMS.

A pesar de no encontrarse correlación entre el SDM y la aparición de LMS, los hallazgos obtenidos aportan un poco de luz en cuanto al papel de este “ignorado” síndrome doloroso en mujeres tratadas de cáncer de mama. La mayoría de las pacientes con SDM tuvieron PGMs activos en músculos de la cintura escapular. Teniendo en cuenta los factores de activación de los PGMs (219, 220), en las pacientes tratadas de cáncer de mama pudieron identificarse el posicionamiento del hombro durante la cirugía (233), la manipulación y ablación de la fascia del

músculo pectoral mayor así como la manipulación de los nervios torácico largo y toracodorsal durante la cirugía (28, 78), el mantenimiento de una posición antiálgica tras la cirugía, que dispone los músculos en acortamiento (219, 220), la cicatriz (155), los drenajes quirúrgicos (37) o la adaptación del movimiento de la extremidad superior secundaria al dolor postquirúrgico.

La mayoría de los PGMs se activaron tras el tratamiento adyuvante (quimioterapia y radioterapia), lo que indica que, probablemente, los factores arriba citados desarrollaron PGMs latentes en los músculos de la cintura escapular pudiendo haber intervenido posteriormente la radioterapia y la quimioterapia como factores de activación. En el caso de la radioterapia, la posterior fibrosis post-radiación de los músculos pectorales hubiese podido contribuir al problema (104, 143-145) y en el caso de la quimioterapia la miotoxicidad podría estar en el origen de la activación de los PGMs (109, 110). A pesar de ello, no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre estas dos terapias y la activación de los PGMs.

Por definición, los PGMs activos siempre cursan con dolor y disfunción muscular (219, 220). En este sentido, teniendo en cuenta que todos los músculos diagnosticados de SDM se localizaron mayoritariamente en la cintura escapular pudiendo mermar la movilidad del miembro superior, que la aparición de LMS ha sido también relacionada con el dolor y con la falta de movilidad (154, 156, 157), y que el SDM se desarrolló mayoritariamente a medio plazo, sería necesario explorar su posible relación con la aparición de LMS a partir del primer año de la cirugía.

Además, teniendo en cuenta que la incidencia hallada de SDM fue bastante elevada, convendría también analizar en futuros estudios su relación con el dolor crónico observado en las mujeres intervenidas de cáncer de mama definido como el síndrome de dolor post-mastectomía (SDPM). SDPM es el término empleado en la literatura para describir cualquier dolor que persista más allá del periodo “normal” de curación tras el tratamiento del cáncer de mama y es habitualmente considerado de origen neuropático (19, 22, 83, 208, 212). Ciertos autores han sugerido la necesidad de desarrollar instrumentos de valoración válidos y fiables (204, 213), y otros promulgan la pertinencia de efectuar estudios que investiguen el dolor neuropático *versus* no-neuropático como causa de dolor tras el tratamiento del cáncer de mama (78, 81, 234, 235).

La mayoría de los estudios sobre el SDPM evaluaban el dolor mediante cuestionarios sobre el dolor sin realizar ningún tipo de exploración física (22, 83, 208). Hasta el momento, el único modo fiable de identificar el SDM en la clínica es la exploración física realizada por un examinador formado y con experiencia en el diagnóstico del SDM (220, 236, 237). Ningún cuestionario conocido es capaz de diagnosticar PGMs y, por lo tanto, tampoco se puede llevar a cabo un diagnóstico diferencial entre esta alteración y otras posibles causas de dolor. Según la incidencia de SDM presentada en esta Tesis, parece probable que un número indeterminado de SDPM de algunos de los estudios analizados (22, 83, 208) fuese en realidad SDM originado por PGMs. Son sin duda necesarios ensayos clínicos que investiguen esta situación.

En definitiva, el tamaño muestral, la actuación fisioterapéutica tanto sobre las secuelas de la cirugía como sobre las complicaciones de esta cuando se presentaban, así como el diseño prospectivo, aleatorio, controlado y ciego simple del estudio de la presente Tesis permite afirmar el efecto positivo de la FP en la prevención del LMS.

No obstante, el estudio también tiene limitaciones relativas al seguimiento (un año) y a la muestra que pueden condicionar la validez externa de los resultados aportados. En el caso de la muestra, el hecho de que esté circunscrita a un grupo de pacientes de un único hospital puede representar un sesgo, aunque la autora de la presente Tesis no tenga motivos para pensar que pueda existir de forma sistemática alguna diferencia entre la asistencia prestada por este hospital y la prestada por otros hospitales de otras comunidades autónomas o de otros países desarrollados.

A pesar de ello, este estudio ha puesto de manifiesto el papel relevante que desempeña la fisioterapia aplicada en el periodo postquirúrgico inmediato en la prevención del LMS así como que el efecto protector de la misma se mantiene, al menos, durante el primer año tras la cirugía. Este resultado estadísticamente significativo sugiere la necesidad de investigar de forma que pueda analizarse o confirmarse tanto la utilidad de la FP en la prevención del LMS a largo plazo, como la relación entre TLS y LMS.

DISCUSSION

This doctoral thesis has studied the effectiveness of early physical therapy (EPT) intervention in women with breast cancer (BC) surgery and axillary lymph-node dissection (ALND) on the prevention of secondary lymphedema (SLE).

The study was designed for this purpose and, therefore, the prevention of SLE was the key finding. But the study also allowed other findings. In this sense, our results led to three scientific papers that we will next discuss separately.

Secondary lymphedema

The SLE is a common disabling complication of BC treatment (15, 26, 27, 31, 42-44, 47, 48, 82, 158, 164). To date, only two published researches with limitations on the sample size and design have found the effect of specific recommendations about self-care and early detection of SLE, in order to minimize it (183, 221).

Multiple studies have demonstrated the effectiveness of physical therapy in the treatment of some of the effects of BC surgery (196-198, 202, 221, 224, 225). Furthermore, physical therapy has also proved to be effective in the treatment of late complications of BC surgery such as SLE (169, 171-174, 178, 181, 193).

Regarding the nature of studies related to the effectiveness of EPT in the postoperative period, they mainly discussed the benefits of EPT with regard to the mobility of the upper limb. None of these papers included medium and long term follow-ups that could analyse whether this EPT intervention could have some effect on the onset of SLE. They also did not consider the treatment of early postoperative complications such as seromas or axillary web syndrome (AWS),

when they emerge (196-198, 202, 221, 224, 225). Regarding AWS, probably ignorance and, consequently, misdiagnosis of the condition have contributed to this fact.

Our results show that the incidence of clinically evident SLE at one year after unilateral BC surgery was 15.5%. The clinical changes in the upper limb of the operated side were confirmed by a > 2 cm increase in two consecutive circumferences, as compared to the corresponding contralateral measurements. All women in the current study were at the risk of developing SLE due to ALND. At 12 months, 25% of the control group (CG) was diagnosed with SLE, compared to only 7% of the EPT group. One hundred percent of SLE appeared from 6-12 months post-operatively as it has been found earlier by other authors (192, 226).

No statistically significant relationship was observed among the factors associated with SLE reported previously. However, the body mass index (BMI) of 12 out of the 18 subjects with SLE was >25, which, according to the WHO categorization of BMI (228), means that they were overweight or obese. This finding is corroborated in earlier studies (153, 156, 157, 229), and suggests that overweight and obese (BMI \geq 30) women could minimize their risk for SLE with weight-control strategies. On the other hand, up to 17 out of the 18 women with SLE had between 10 and 20 lymph nodes removed. In this sense, the occurrence of SLE could depend on the number of the nodes extirpated. Similar finding has been reported by other authors (31, 140, 229). These two results state that special attention should be paid to overweight and obese women with BC surgery including ALND removing more than 10 lymph nodes.

We also observed that 12 out of 18 women with SLE had AWS early after surgery. The number of SLE found in our study did not let us establish a statistically significant relationship, but so far, no study has previously shown any link between the AWS with the onset of SLE. We and others (58, 223) suggest that the AWS may be a sign of the lymphatic system injury and it could mean a lymphatic overload due to a failure of the lymphatic system, which, together with other factors, could cause the onset of SLE. AWS is a sign of lymphatic damage and the SLE is an oedema due to lymphatic overload as a result of a failure of the lymphatic system. When AWS was diagnosed in the period after surgery in EPT group, physical therapy was applied specifically on the AWS using manual lymph-drainage and progressive active and action-assisted shoulder and arm exercises. Manual lymph-drainage acted not only on the pain and lack of flexibility inherent in the vascular inflammation of the lymphatic vessel, but, if the AWS could produce a lymphatic overload, and therefore a possible subclinical oedema, this could be reabsorbed by the action of the manual lymph drainage (58, 174, 181, 222, 230-232). Furthermore, the progressive active and action-assisted shoulder and arm exercises became more flexible inflamed lymph vessels providing freedom of movement necessary for the proper functioning of the upper limb. This, together with EPT of other BC surgery effects above and related to the onset of SLE (154, 156, 157), could explain the effectiveness of the EPT in the prevention of SLE in women undergoing BC and ALND, at least, during the first year after BC surgery. The lack of studies in this regard makes this finding, along with its incidence (48.3%), particularly relevant.

Axillary web syndrome

The AWS is described as a complication of surgery, documented nearly two decades ago. The few existing studies regarding AWS are limited to the last decade (32, 91, 92). The term AWS was coined by Moskowitz *et al.* in 2001 (32), although it was first described by Ferrandez and Serin in 1996 under the name of superficial lymphatic thrombosis (222). The term used in medical literature in English is AWS, prevailing over the term superficial lymphatic thrombosis, used in French and Spanish medical literature. The discrepancy over the term does not appear to influence the hypothesis about the pathogenesis. The pathogenic mechanism proposed by both research groups consist on lymphovenus damage, hypercoagulation, superficial venous and lymphatic stasis, and injuries of tissues as a result of the disruption of superficial lymphatics and vessels during axillary surgery (32). Ferrandez and Serin are even more specific as to the origin of the problem, and they attribute it to the hypercoagulation and inflammation of the lymphatic vessel as a result of the axillary lymphadenectomy (58). Subsequent studies have corroborated the proposed pathogenesis (33, 35, 58, 166, 223).

Our results on the incidence of AWS in women undergoing BC surgery including ALND was rather different to the incidence reported (32, 33) by other groups. The incidence of AWS after ADLN was only 6% in the study by Moskowitz *et al.* (32) but 72% in the research published by Leidenius *et al.* (33). The prospective setting of the present study with the registration of the findings disturbing the patients is the most probable reason for the different incidence of AWS in the current research being similar to the one of Leidenius *et al.* (33). In our study visible or

palpable taut cords without restricting shoulder abduction or without causing pain or subjective feeling of tightness were not registered.

Axillary web syndrome is developed mainly during the early post-operative 2-week period, which matches previously reported findings (32, 33). Although the follow-up was 12 months, we noted that three cases of AWS appeared after adjuvant therapy (chemotherapy and radiotherapy). In addition, four patients with AWS in the early post-operative period suffered a recurrence of AWS in the period after adjuvant therapy (chemotherapy and radiotherapy) and, three of them subsequently developed SLE. These findings point out the possibility that AWS could be a risk factor for the onset of SLE. We suggest that AWS could be related to the progressive obstruction of lymphatic vessels of the upper limb. Moreover, the fact that AWS is developed mainly in the early postoperative period made that all those diagnosed of AWS in EPT group were treated specifically by physical therapy, according to the protocol established in the study. Since our study was not designed to evaluate the effectiveness of physical therapy on the AWS, our results can not be conclusive. We found that 27 patients belonged to the EPT group and 29 patients to the CG. Assuming that the comparison may not be methodologically proper, we decided to compare it. In any case we considered there could be a confounding factor not taken into account and we noted that both groups were roughly balanced in numbers. For such comparisons we used the one-sample Kolmogorov-Smirnov test to assess the normal distribution, the non-parametric χ^2 test and Mann-Whitney test to analyze the association of the categorical and continuous variables, and the paired samples t-test to evaluate the effect of each treatment on the same individual. Both, categorical and continuous

variables were similarly distributed in both groups, and none of the comparisons in the Table II showed statistical significance.

Valid individuals	ALL SAMPLE		GROUPS				P-values
	116	100%	PT*		CONTROL		
Categorical Variables			27	100%	29	100%	
Surgical procedure							0.655
Quadrantectomy	47	41%	10	37%	14	48%	
Modified Mastectomy	42	36%	8	30%	8	28%	
Lumpectomy	27	23%	9	33%	7	24%	
Radiotherapy	93	80%	23	85%	27	93%	0.338
Chemotherapy	95	82%	25	93%	27	93%	0.941
Hormonotherapy	72	62%	20	74%	16	55%	0.140
Myofascial Pain Syndrome	52	45%	17	63%	14	48%	0.269
Seroma	33	28%	9	27%	5	30%	0.165
Wound Infection	11	9%	3	10%	2	7%	0.863
Numerical Variables	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	P-values
N° of dissected lymph nodes	13.6	(5.2)	13.0	(4.0)	12.7	(4.8)	0.877
Age (years)	52.9	(10.8)	49.1	(9.8)	48.7	(10.9)	0.797
Body Mass Index (BMI)	27.9	(5.6)	25.4	(5.1)	24.8	(4.6)	0.253
Days of drainage	4.34	(2.2)	3.9	(1.6)	4.1	(1.6)	0.534

*PT = physical therapy

Table II: Statistical comparison between groups

Range of motion (ROM) of shoulder abduction expressed in degrees and visual analogue scale scores for pain intensity were analyzed before and after treatment in both groups. The means of ROM of shoulder abduction showed no significant differences between both groups before intervention (EPT = 91 ± 14 /CG = 84 ± 16); (P-value = 0.065). All women had an abduction restriction close to 90° . After intervention, the shoulder restriction in the EPT group got better results because it recovered the full ROM (EPT = 179 ± 8) while in CG was not the case (CG = $140 \pm$

18); (P-value < 0.0001). Regarding the means of pain, similar results were obtained. There were no significant differences between groups in pain scores before intervention (EPT = 7.5 ± 1.2 /CG = 7.8 ± 1.0); (P-value = 0.065)), but the dissimilarities between groups were statistically significant after intervention (P-value < 0.0001). In EPT group, the pain disappeared (EPT = 0.5 ± 1.0) while in CG the pain persisted (CG = 3.4 ± 1.4); (P-value < 0.0001).

We may conclude that all patients that remained with AWS signs and symptoms after intervention belonged to the CG and were resolved spontaneously at 12 weeks, as previous studies have also shown (32, 33). There were two exceptional cases which still had signs and symptoms of AWS until week 15.

Our results, although not conclusive, may evidence that the EPT shortens the duration of signs and symptoms of AWS. This is consistent with the few case reports published on AWS physical therapy (34, 199, 223). All these could partially explain the findings of the present study for a lower incidence in the onset of SLE in the EPT group. In addition, the AWS was the major cause of early postoperative pain.

Myofascial pain syndrome

The presence of pain of musculoskeletal origin was discarded in the early postoperative period. The fact that the physical therapist performing follow-up assessments was an expert in the diagnosis of AWS and myofascial pain syndrome (MPS) resulted in a differential diagnosis exploring the different causes of pain that could relate to the onset of SLE. In this sense, although some studies refer to the activation of myofascial trigger points (MTPs) in thoracic surgery (37,

38, 238), the results of our research indicate that the incidence is high (44.8%), similarly distributed in the EPT group and in the CG, but its onset is in the medium term (mostly 6 months after surgery). This is probably one of the reasons why no significant association was found between the MPS and the SLE, at least during the first year after surgery. Moreover, only 8 out of 18 women with SLE had MPS, 6 of which were associated with early postoperative AWS and 4 emerged after the SLE diagnosis.

Despite no association between the MPS and the onset of SLE was found, the results of our study give an insight into incidence of this under-reported pain syndrome in women after surgical treatment of BC. Most patients with MPS had active MTPs in muscles of the shoulder girdle. This is what one would expect since the most likely activation factors in these patients would be related to positioning of the shoulder during surgery (233), to the manipulation and excision of pectoralis fascia as well as the manipulation of the thoracodorsalis nerve and thoracicus longus nerve, respectively, that can occur during surgery (28, 78), to maintaining muscles in a shortened position after surgery (220, 238), to the surgical scar (155), to the surgical drains (37), or to the adaptation of upper extremity movement following surgery secondary to pain.

Since most MTPs were activated after the whole treatment had concluded, it is probable that the factors mentioned above developed latent MTPs in the muscles of the shoulder girdle and, radiotherapy and chemotherapy acted as activation factors. Radiation fibrosis of the pectoral muscles may produce greater tightness (104, 143-145) and chemotherapy myotoxicity (109, 110) could be the source of

the activation of the MTPs. Nevertheless, no statistically significant relationship could be found between these two therapies and the activation of MTPs.

Active MTPs, by definition, always cause pain and muscle dysfunction (220, 238). In this sense, considering that most patients with MPS had active MTPs in muscles of the shoulder girdle, which can reduce the mobility of the upper limb, that the onset of SLE has also been associated with pain and lack of mobility (154, 156, 157), and, that the MPS was developed largely in the medium term, it is necessary to explore its possible relationship to the onset of SLE from the first year of surgery.

Moreover, taking into account that the incidence of MPS was found quite high, studies are needed to address its relationship with chronic pain in women undergoing BC defined as post-mastectomy syndrome (PMS). PMS refers to any pain persisting beyond the normal period of healing after BC treatment, and it is most often considered to be neuropathic in origin (19, 22, 83, 208, 212). Some authors suggest the necessity of developing valid and reliable evaluation instruments (204, 213), and others state that studies are needed to assess neuropathic vs. non-neuropathic pain as a cause of pain after BC treatment (78, 81, 234, 235).

Pain was evaluated by pain questionnaires in most studies of PMS, without any physical examination (22, 83, 208). At present time, the only reliable way to identify a MTP in the clinic is physical examination performed by a trained and experienced examiner (220, 236, 237). No questionnaire is known to be able to identify MTPs. Thus, questionnaires cannot identify MTPs among possible causes

of post-surgical pain. According to our incidence findings, it is rather likely that a percentage of cases diagnosed as PMS in some studies (22, 83, 208) were actually MPS caused by MTPs. Studies are needed to address this issue.

Finally, because of the large sample size and the prospective, randomized, and single-blinded design, our study demonstrates the effect of EPT on the prevention of SLE. However, the current research is limited by the follow-up (one year after surgery) and the sample characteristics, restricted to a group of patients attending just one hospital. Although we have no reason to suspect systematic difference between the care provided by this hospital and other regional hospitals or hospitals in other developed countries, this may limit the external validity of these results.

Nevertheless, this study highlights that PT, including ES, may be important to prevent the onset of SLE. The protective effect lasts, at least, during the first year. This positive result warrants further investigation to confirm the long-term clinical effectiveness of the EPT, including ES. Further research revealing a possible relationship between the AWS and the development of SLE in women undergoing BC surgery is needed too.

5. CONCLUSIONES

CONCLUSIONS

CONCLUSIONES

- ┐ La fisioterapia aplicada precozmente en el postoperatorio de la cirugía mamaria con linfadenectomía es una medida eficaz en la prevención del linfedema de miembro superior, al menos, durante el primer año tras la cirugía.

- ┐ Las trombosis linfáticas superficiales son una causa relevante de morbilidad de la linfadenectomía axilar que acontece principalmente en el periodo postoperatorio aunque no de forma exclusiva.

- ┐ El síndrome de dolor miofascial constituye una causa frecuente de dolor en mujeres intervenidas mediante cirugía mamaria y linfadenectomía al menos durante el primer año tras la cirugía.

- ┐ Existe la necesidad de realizar ensayos clínicos que estudien tanto la relación de las trombosis linfáticas superficiales con la aparición de linfedema de miembro superior secundario a la cirugía mamaria con linfadenectomía así como que investiguen la posible relación entre el síndrome de dolor miofascial y el dolor crónico.

CONCLUSIONS

- ┌ Early physical therapy could be an effective measure to prevent secondary lymphedema in patients undergoing breast cancer surgery including axillary lymph node dissection, at least for one year after surgery.

- ┌ Axillary web syndrome is a significant self-limiting cause of morbidity of axillary surgery found not only in the early post-operative period.

- ┌ Myofascial pain syndrome is a common source of pain in women undergoing breast cancer surgery, including axillary lymph node dissection at least during the first year after surgery.

- ┌ Further research revealing a possible relationship between the axillary web syndrome and the development of secondary lymphedema as well as a possible relationship between the myofascial pain syndrome and chronic pain in women undergoing breast cancer surgery is needed.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. NCCN V2 National Comprehensive Cancer Network NCCN; 2008 [updated 2008; cited 23/06/2008]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.
2. WHO. Resumé d'orientation programmes nationaux de lutte contre le cancer: politiques et principes gestionnaires. World Health Organization; 2002 [updated 2002; cited 20-06-08]; Available from: <http://www.who.int/cancer/media/en/424.pdf>.
3. Oliva J, Velasco M, Antoñanzas F, editors. XXVI Jornadas de Economía de la Salud. Los costes derivados del Cáncer; 2006; Toledo.
4. Oliva J, Lobo F, López-Bastida J. Indirect costs of cervix and breast cancers in Spain. Eur J Health Econom. 2005;6:309-13.
5. International Agency for Research on Cancer. Cancermondial. Globocan. International Agency for Research on Cancer; 2002 [updated 2002; cited 23-06-08]; Available from: <http://www-dep.iarc.fr/>.
6. López-Abente G. La situación del cáncer en España. Madrid: Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
7. Soerjomataram I, Louwman W, Ribot J, Roukema J, Coebergh J. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2008;107:309-30.
8. Cheville A, Tchou J. Barriers to rehabilitation following surgery for primary breast cancer. J Surg Oncol. 2007;95(5):409-18.
9. Avis N, Crawford S, Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23:3322-30.
10. Roberts C, Rossetti K, Cone D, Cavanagh D. Psychosocial impact of gynecologic cancer: A descriptive study. J Psychosoc Oncol. 1992;10(1): 99-109.

11. Dow K, Ferrell B, Leigh S, Ly J, Gulasekaram P. An evaluation of the quality of life among long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;39(3):261-73.
12. Arora N, Gustafson D, Hawkins R, McTavish F, Cella D, Pingree S, et al. Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2001;92(5):1288-98.
13. Bower J. Behavioral symptoms in patients with breast cancer and survivors. *J Clin Oncol.* 2008;26((7)):768-77.
14. Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;110(1):9-17.
15. Passik S, McDonald M. Psychosocial aspects of upper extremity lymphoedema in women treated for breast carcinoma. *Cancer.* 1998;83(12 suppl):2917-820.
16. Cromes GJ. Implementation of interdisciplinary cancer rehabilitation. *Rehabil Counseling Bull.* 1978;21:230-7.
17. Yadav R. Rehabilitation of surgical cancer center at University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Surg Oncol.* 2007;95:361-9.
18. Fialka-Moser V, Crevenna R, Korpan M, Quittan M. Cancer Rehabilitation. Particularity with aspects on physical impairments. *J Rehabil Med.* 2003;35:153-62.
19. Carpenter J, Andrykowski P, Cunningham L, Cordova M, Studts J. Postmastectomy/Postlumpectomy pain in breast cancer survivors. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(12):1285-92.
20. Hayes S, Battistutta D, Newman B. Objective and subjective upper body function six months following diagnosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94:1-10.
21. Hladiuk M, Huchcroft S, Temple W, Schnuee B. Arm function after axillary dissection for breast cancer: a pilot study to provide parameter estimates. *J Surg Oncol.* 1992;50(1):47-52.

22. Macdonald L, Bruce J, Scott N, Smith W, Chambers W. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer*. 2005;92(2):225-30.
23. McGredie M, Dite G, Porter L. Prevalence of self-reported arm morbidity following treatment for breast cancer in the Australian breast cancer family study. *Breast*. 2001;10:512-22.
24. Satariano W, Raglan D, Delorenze G. Limitations in upper-body strenght associated with breast cancer: a comparison of black and white women. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:535-44.
25. Amichetti M, Caffo O. Pain after quadrantectomy and radiotherapy for early-stage breast cancer: incidence, characteristics and influence on quality of life. *Oncology*. 2003;65:23-8.
26. Erickson V, Pearson M, Ganz P, Adams J, Kahn K. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:96-111.
27. Ozaslan C, Kuru M. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg*. 2004;187:69-72.
28. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery. A prospective study. *J Pain*. 2006;7:626-34.
29. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth*. 2001;87:88-98.
30. Gulluoglu B, Cingi A, Cakir T, Gercek A, Barlas A, Eti Z. Factors related to post-treatment chronic pain in breast cancer survivors: the interference of pain with life functions. *Int J Fertil Womens Med* 2006;51:75-82
31. Beaulac S, McNair L, Scout T, LaMorte W, Kvanah M. Lymphedema and quality of life in survivors of early stage of breast cancer. *Arch Surg*. 2002;137:1253-7.
32. Moskovitz A, Anderson B, Yeung R, Byrd D, Lawton T, Moe R. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg* 2001;181:434-9.

33. Leidenius M, Leppanen E, Krogerus L, von-Smitten K. Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer. *Am J Surg.* 2003;185 (2):127-30.
34. Torres M. Caso clínico 13: Dolor en la cara medial del brazo. In: Torres M, Salvat I, editors. *Guía de Masoterapia para Fisioterapeutas.* Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 337-42.
35. Reedijk M, Boerner S, Ghazarian D, McCready D. A case of axillary web syndrome with subcutaneous nodules following axillary surgery. *Breast.* 2006;15(3):411-13.
36. Crawford J, Simpson J, Crawford P. Myofascial release provides symptomatic relief from chest wall tenderness occasionally seen following lumpectomy and radiation in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34(5):1188-9.
37. Cummings M. Myofascial pain from pectoralis major following trans-axillary surgery. *Acupunct Med.* 2003;21:105-7.
38. Hamada H, Moriwaki K, Kawamoto M, Yuge O. Myofascial pain in patients with postthoracotomy pain syndrome. *Region Anesth Pain Med.* 2000;25:302-5.
39. Storey D, Waters R, Hibberd C, Rush R, Cargill A, Wall L, et al. Clinically relevant fatigue in cancer outpatients: the Edinburgh Cancer Centre symptom study. *Ann Oncol.* 2007;18(11):1861-9.
40. Meeske K, Smith A, Alfano C, McGregor B, McTiernan A, Baumgartner K, et al. Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL Study report. *Qual Life Res.* 2007;16(6):947-60.
41. Greenslade V, House C. Living with lymphedema: a qualitative study of women's perspectives on prevention and management following breast cancer-related treatment. *Can Oncol Nurs J.* 2006;16:165-71.

42. Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg.* 1993;36:315-20.
43. Passik S, Newman M, Brennan M, Tunkel R. Predictors of psychosocial distress, sexual dysfunction and physical functioning among women with upper extremity lymphoedema in women related to breast cancer. *Psycho Oncol.* 1995;4:255-63.
44. Tobin M, Lacey H, Meyer L, Mortimer P. The psychological morbidity of breast cancer-related arm swelling. *Cancer.* 1993;72:3248-52.
45. Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele R, Flock F, Maiterth C, et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients: clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;64:275-86.
46. Kwan W, Jackson J, Weir L, Dingee C, McGregor G, Olivotto I. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol.* 2002;20:4242-8.
47. Velanovich V, Szymanski W. Quality of life of breast cancer patients with lymfedema. *Am J Surg.* 1999;177:184-8.
48. Morgan P, Franks P, Moffat C. Health-related quality of life with lymphoedema: a review of the literature. *Int Wound J.* 2005;2:47-62.
49. Tenorio F. El cáncer de mama y sus paradigmas. *Gamo* 2005;4(6):136-8.
50. Saez S, Martin P. Histoire naturelle du cancer de sein. *Biologie du cancer de sein.* In: Bellon, editor. *Cancer de sein: 20 ans de progrès.* Meudon: Publications Médicales Internationales; 1994. p. 13-9.
51. Fernández-Cid A, Fernández-Cid M. Historia de la Mastología. In: Fernández-Cid A, editor. *Mastología.* Barcelona: Elsevier Masson S.A.S.; 2000. p. 3-16.

52. Herruzo A, Esquivias J, Menjón S. Cáncer de mama II. Carcinoma infiltrante de mama. Histopatología. Tumores no epiteliales. Carcinoma inflamatorio. In: Cabero L, editor. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Madrid: Medica Panameircana; 2003.
53. Muñoz A. Cáncer. Genes y nuevas terapias. Madrid: Hélice; 1997.
54. Cancermondial. Globocan [database on the Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2002 [cited 23-06-08]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/>.
55. Weir H, Thun M, Hankey B, Ries L. Annual report to the Nation on the status of cancer 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. J Natl Cancer Inst. 2003;95:1276-98.
56. Lacey JJ, Devesa S, Brinton L. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. Environ Mol Mutagen. 2002;39:82-8.
57. Kelsey J. A review of the epidemiology of human breast cancer. Epidemiol Rev. 1979;1:74-109.
58. Ferrandez J, Serin D. Rééducation et cancer de sein. 2 ed. Paris: Elsevier Masson S.A.S.; 2006.
59. Xercavins J, Salicrú S, Sabadell M. Cáncer de mama I. Epidemiología y factores de riesgo. Prevención Primaria. Diagnóstico precoz. Lesiones no palpables. Clínica y desarrollo. Clasificación TNM. Biología del carcinoma mamario. In: Cabero L, editor. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Madrid: Médica Panamericana; 2003. p. 1896.
60. Berrino F, EURO CARE Working Group. Survival of Cancer Patients in Europe: the EURO CARE-3 Study. Ann Oncol. 2003;14(Supp 5).
61. Reunión anual de los Programas de Detección Precoz de Cáncer de Mama de Ámbito Ibérico, editor. Programas de Detección Precoz de Cáncer de Mama. Resultados. Reunión anual de los Programas de Detección Precoz de Cáncer de Mama de Ámbito Ibérico; 2006; Madrid.
62. Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. Med Rec. 1894;46:746-9.

63. Halsted W. The results of operation for cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hospital Rep.* 1894;4:294-310.
64. Cameron J, Halsted W. Our surgical heritage. *Ann Surg.* 1997;225(5):445-58.
65. Patey D, Dyson W. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer.* 1927;2:7-13.
66. Madden J. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1956;121(6):1221-30.
67. Turner L, Swindell R, Bell WTG. Radical vs modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 1981;63:239-43.
68. Ficher B, Redmon C, Fisher E, et al. Ten-years results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med.* 1985;312(11):674-81.
69. Maddox WA, Carpenter JT, Laws HL. A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 331 breast cancer patients. *Ann Surg.* 1983;198(2):1085-9.
70. National Institute of Health Conference Consensus. Treatment of early stage breast cancer. *JAMA.* 1991;265:385-95.
71. Rosen P, Lesser M, Kinne D, Beattie E. Discontinuous or "Skip" Metastases in Breast Carcinoma. Analysis of 1228 Axillary Dissections. *Ann Surg.* 1983;197(3):276-83.
72. Meyns M, Jansen N, Deneufbourg J. Place of radiation-therapy of breast cancer treatment: current and future indications. *Rev Med Liege.* 2006;61(9): 623-31.
73. Douay N, Akerman G, Clément D, Malartic C, Morel O, Barranger E. Seroma after axillary lymph node dissection in breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008;36(2):130-5.

74. Vitug A, Newman L. Complications in breast surgery. *Surg Clin North Am.* 2007;87(2):431-51.
75. Unalp H, Onal M. Analysis of risk factors affecting the development of seromas following breast cancer surgeries: seromas following breast cancer surgeries. *Breast J.* 2007;13(6):588-92.
76. Lumachi F, Brandes A, Burelli P, Basso S, Lacobone M, Ermani M. Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study. *EJSO.* 2004;30:526-30.
77. Batiston A, Santiago S. Fisioterapia e complicacoes fisico-funcionais apos tratamento cirurgico do cancer de mama. *Fisioterapia e Pesquisa.* 2005;12(3):30-4.
78. Steegers M, Wolters B, Evers A, Strobbe L, Wilder-Smith O. Effect of Axillary Lymph Node Dissection on Prevalence and Intensity of Chronic and Phantom Pain After Breast Cancer Surgery. *J Pain.* 2008;1(6):1-10.
79. Kitamura Y, Ohno Y, Kasahara S, Murata K, Sugiyama H, Oshima A, et al. Statistical estimation of the number of breast cancer patients with disabilities resulting from surgery. *Breast Cancer.* 2005;12(2):130-4.
80. Nesvold I, Dahl A, Løkkevik E, Marit Mengshoel A, Fosså S. Arm and shoulder morbidity in breast cancer patients after breast-conserving therapy versus mastectomy. *Acta Oncol.* 2008;47(5):835-42.
81. Jung B, Ahrendt G, Oaklander A, Dworkin R. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain.* 2003;104:1-13.
82. Labreze L, Dixmieras-Iskandar F, Monnin D, Bussieres E, Delahaye E, Bernard D, et al. Postmastectomy pain syndrome evidence based guidelines and decision trees. *Bull Cancer.* 2007;94:275-85.

83. Stevens P, Dibble S, Miaskowski C. Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women's experience. *Pain*. 1995;61:61-8.
84. Calero F. Cáncer de mama IV. Tratamiento locorregional. Factores de pronóstico. Ganglio centinela. Tratamiento coadyuvante. In: Cabero L, editor. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Madrid: Médica Panamericana; 2003. p. 1717-29.
85. Veroseni U, Paganelli G, Viale G, Del Vecchio M. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:368-42.
86. Rioja M. Biopsia selectiva del ganglio centinela. Validación actual. In: Sánchez M, López N, editors. *Cáncer de mama Temas actuales*. Madrid: ERGON; 2008. p. 192-210.
87. Sanjuán A, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Velasco M, Fernández P, et al. Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: a follow-up study of 220 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:932-6.
88. López N. Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama: evolución histórica. In: Sánchez M, López N, editors. *Cáncer de mama Temas actuales*. Madrid: ERGON; 2008. p. 87-95.
89. Krag D. Minimal invasive staging for breast cancer: clinical experience with sentinel node biopsy. *Semin Oncol*. 2001;28:229-31.
90. Ploeg I, Kroon B, Antonini N, Valdés Olmos R, Rutgers E, Nieweg O. Axillary and extra-axillary lymph node recurrences after a tumor-negative sentinel node biopsy for breast cancer using intralesional tracer administration. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(4):1025-31.
91. Poletti P, Fenaroli P, Milesi P, Paludetti P, Mangiarotti S, Virota G, et al. Axillary recurrence in sentinel lymph node-negative breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2008;10:1120-32.
92. Bergkvist L, Boniface J, Jönsson P, Ingvar C, Liljegren G, Frisell J. Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast

cancer: three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study. *Ann Surg.* 2008;247(1):150-6.

93. Francis W, Abghari P, Du W, Rymal C, Suna M, Kosir M. Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg.* 2006;192:636-9.

94. Wilke L, McCall L, Posther K. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:491-500.

95. Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, Bokmand S, Friis E, Holtveg H, et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative. *The Breast.* 2007;10:291-401.

96. Jatoi I, Proschan M. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol.* 2005;28(3):289-94.

97. Sancho S, Córdoba S. Radioterapia en el tratamiento conservador del cáncer de mama. Un nuevo enfoque terapéutico. In: Sánchez M, López N, editors. *Cáncer de mama. Temas actuales.* Madrid: ERGON; 2008. p. 113-23.

98. Clarke M. Meta-analyses of adjuvant therapies for women with early breast cancer: the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview. *Ann Oncol.* 2006;Sep 17(Suppl 10):59-62.

99. Kissin M, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg.* 1986;73:580-4.

100. Ford HT, Coombes RC, Gazet JC, Gray R, McConkey CC, Sutcliffe R, et al. Long term follow-up of a randomized trial designed to determine the need of irradiation following conservative surgery for the treatment of invasive breast cancer. *Ann Oncol.* 2006;17:401-8.

101. Veroseni U, Saccozi D, Del Vecchio M. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305:6-11.
102. Brennan M, Wilcken N, French J, Ung O, Boyages J. Management of early breast cancer: the current approach. *Aust Fam Physician*. 2005;Sep 34(9):755-60.
103. Pezner R, Patersson L, Hill J, Lipsett K, Dessai N, Vora J, et al. Arm lymphedema in patients treated conservatively for breast cancer: relationship to patient age and axillary node dissection technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12(12):2079-84.
104. Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of breast-cancer radiotherapy. *Clin Oncol* 2006;18:229-35.
105. Larson D, Weisntein M, Goldbert I, Silver B, Recht A, Cady B. Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. *J Radiat Oncol Phys*. 1986:1575-82.
106. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Herbert RE, Beith JM. Prognosis of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. *Br Cancer Res Treat*. 2007;110:19-37.
107. Troester M, Hoadley K, Sorlie T, Herbert B, Borresen-Dale A, Lonning P, et al. Cell-type-specific responses to chemotherapeutics in breast cancer. *Annu Rev Biochem*. 2004;63:451-86.
108. Kim Y, Hickok J, Morrow G. Fatigue and depression in cancer patients undergoing chemotherapy: an emotion approach. *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(4):311-21.
109. Argyriou AA, Polychronopoulus P, Koutras A, Iconomou G, Kalofonos HP, Chroni E. Peripheral neuropathy induced by administration of cisplatin-and paclitaxel-based chemotherapy. Could it be predicted? *Support Care Cancer*. 2005;13:647-51.

110. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Xiros N, Petsas T, Argyriou K, et al. Clinical and electrophysiological features of peripheral neuropathy induced by administration of cisplatin plus paclitaxel-based chemotherapy. *Eur J Cancer Care*. 2007;16:231-7.
111. Beatson G. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mama: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet*. 1896;2:102-7.
112. Huggins C, Bergenstal D. Surgery of the adrenals. *J Am Med Assoc*. 1951;147:101-6.
113. Arnanz F, Zapico A. Carcinoma de mama hormonodependiente. Últimas tendencias en tratamiento hormonal. In: Sánchez M, López N, editors. *Cáncer de mama Temas actuales*. Madrid: ERGON; 2008. p. 137-56.
114. Vogel V, Constantino J, Wickerham D, Cronin W, Cecchini R, Atkins J. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifen (STAR) P-2 trial *JAMA*. 2006;295:2727-41.
115. Fischer M, O'Shaughnessy J, Sparano J. Anastrozole may be superior to tamoxifen as adjuvant treatment for postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2002;1:269-71.
116. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates A, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes J. A comparison of letrozol and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:2747-57.
117. Coates A, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes J. Five years of letrozol compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study 1-98. *J Clin Oncol*. 2007;25:486-92.
118. Laín Entralgo P. *Historia universal de la medicina*. Barcelona: Salvat Editores, S.A.; 1989.

119. Licht S. Historia. In: Licht S, editor. *Terapéutica por el ejercicio*. 2 ed. Barcelona: Salvat Editores, S.A.; 1964. p. 293-323.
120. Rodríguez J. Friegas y masoterapia: consideraciones históricas sobre la evolución del masaje. In: Torres M, Salvat I, editors. *Guía de masoterapia para fisioterapeutas*. 2 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 3-25.
121. Veith I. *The yellow emperor's classic of internal medicine*. 1 ed. Los Angeles: University of California Press; 2002.
122. Ferri A, Antón M, Avendaño J. *Fisioterapia: Un concepto dinámico*. *Fisioterapia*. 1997;19(4):248-53.
123. *Ley General de Sanidad*. Biblioteca de textos legales. Madrid: Tecnos; 1988.
124. Kaltenborn FM. *Fisioterapia manual. Extremidades*. Aravaca: Mc Graw Hill / Interamericana de España, S.A; 2004.
125. Asociación Española de Fisioterapeutas. *Reglamento Nacional*. (1997).
126. El Codi Deontològic del Fisioterapeuta del Col·legi de Fisioterapeutes de Catalunya. 2006 [updated 2006; cited 24-06-2008]; Available from: <http://www.fisioterapeutes.com/codideontologic/>.
127. Eksioglu E, Guercay E, Yuezzer S, Bal A, Cakci A. Effects of exercise, spa and physical therapy methods on functional status, disease activity, and quality of life of patients with ankylosing spondylitis. *Eklemler Hastaliklari Ve Cerrahisi-Joint Diseases and Related Surgery*. 2007;18:24-8.
128. Segura APC, Fontes SV, Fukujima MM, Matas SLD. The impact evaluation of physical therapy on the quality of life of cerebrovascular stroke patients. *Int J Rehabil Res*. 2006;29:243-6.
129. Strauss-Blasche G, Gnad E, Ekmekcioglu C, Hladschik B, Marktl W. Combined inpatient rehabilitation and spa therapy for breast cancer patients: effects on quality of life and CA 15-3. *Cancer Nurs*. 2005;28:390-8.

130. Tsauo JY, Leu WS, Chen YT, Yang RS. Effects on function and quality of life of postoperative home-based physical therapy for patients with hip fracture. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005; 86:1953-7.
131. Gordon LG, Battistutta D, Scuffham P, Tweeddale M, Newman B. The impact of rehabilitation support services on health-related quality of life for women with breast cancer. *Br Cancer Res Treat.* 2005;93:217-26.
132. Calmels P, Fayolle-Minon I, Jourda V, Perpoint B, Lucht F. Papel de la Fisioterapia en las afecciones malignas y en las enfermedades evolutivas. In: Simonet J, editor. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale: Kinesiterapia.* Paris: Elsevier Science; 2002.
133. Guedes Neto H. Arm edema after treatment of breast cancer. *Lymphology.* 1997;30:35-6.
134. Werner R, McCormick B, Petrek J. Arm edema in conservatively managed breast cancer: obesity is a major predictive factor. *Radiology.* 1991;180:177-84.
135. Tengrup I, Tennvall-Nittby L, Christiansson I, Laurin M. Arm morbidity after breast-conserving therapy for breast cancer. *Acta Oncol.* 2000;39:393-7.
136. Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, Bokmand S. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: A study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast.* 2007;17:138-47.
137. Brennan M. Lymphedema following the surgical treatment of breast cancer: a review of pathophysiology and treatment. *J Pain Symptom Manage.* 1992;7:110-6.
138. Bani H, Fasching P, Lux M, Rauh C, Willner M, Eder I, et al. Lymphedema in breast cancer survivors: Assesment and information provision in a specialized breast unit. *Patient Educ Couns.* 2007;66:311-8.

139. Markowski J, Wilcox J, Helm P. Lymphedema incidence after specific postmastectomy therapy. *Archives Phys Med.* 1981;62:449-52.
140. Goffman T, Laronga C, Wilson L, Elkins D. Lymphedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients: risks in an era of dramatically changing axillary surgery. *Breast J.* 2004;10:404-11.
141. Humble C. Lymphedema: incidence, pathophysiology, management and nursing care. *Continuing Education.* [Review]. 1995;22(10):1503-11.
142. Farncombe M, Daniels G, Cross L. Lymphedema: the seemingly forgotten complication. *J Pain Symptom Manage.* 1994;9:269-76.
143. Bentzen SM, Dische S. Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol.* 2000;39:337-47.
144. Herskind C, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M, Bamberg M, Rodemann HP. Differentiation state of skin fibroblast cultures versus risk of subcutaneous fibrosis after radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1998;47:263-9.
145. Johansen J, Taagehoj F, Christensen T, Overgaard J, Overgaard M. Quantitative magnetic resonance for assessment of radiation fibrosis after post-mastectomy radiotherapy. *Br J Radiol.* 1994;67:1238-42.
146. Armer J, Stewart B. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphat Res Biol.* 2005;3:2008-17.
147. Morrell R, Halyard M. Breast cancer-related lymphedema. *Clin Proc.* 2005;80(11):1480-4.
148. Gerber L, Lampert M, Wood C, Duncan M, D'Angelo T, Schain W. Comparison of pain, motion and edema after modified radical mastectomy vs. local excision with axillary dissection and radiation. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;21:139-41.
149. Mortimer P, Bates D, Brassington H, Stanton A, Strachan D, Levick J. The prevalence of arm edema following treatment for breast cancer. *Q J Med.* 1996;89:377-80.

150. Lecuona Navea M, editor. Epidemiología del Linfedema Postmastectomía. XVIII Jornadas Nacionales de la Sociedad española de Rehabilitación y Medicina Física; 1997; Madrid.
151. Nardone L, Palazzoni G. Impact of dose and volume on lymphedema. *Rays*. 2005;30:149-55.
152. Martínez I, Torres M, Muñoz V, Mayoral O, Martín S. Informe Proyecto de Investigación: Eficacia del drenaje linfático manual y/o tratamiento farmacológico con benzopironas en la prevención del linfedema postmastectomía. Ensayo clínico randomizado a simple ciego. Toledo: Junta de Comunidades de Castilla La Mancha; Universidad Castilla La Mancha, Fisioterapia; 1999. Report No.: 98267.
153. McTiernan A. Obesity and cancer: the risks, science, and potential management strategies. *Oncology (Williston Park)*. 2005;19:871-81.
154. Johansson K, Ohlsson K. Factors associated with the development of arm lymphedema following breast cancer treatment: a match pair case-control study. *Lymphology*. 2002;35:59-71.
155. Lewit K, Olsanka S. Clinical importance of active scars: abnormal scars as a cause of myofascial pain. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004;27(6):399-402.
156. Meeske K, Sullivan-Halley J, Smith A, McTiernan A, Baumgartner K, Harlan L, et al. Risk factors for arm lymphedema following breast cancer diagnosis in Black women and White women. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;14:982-91.
157. Geller B, Vacek P, O'Brien P, Secker-Walker R. Factors associated with arm swelling after breast cancer surgery. *J Womens Health*. 2003;12:921-30.
158. Yélamos C, Montesinos F, Eguido A, Fernández B, González A, García M, et al. Impacto del linfedema en la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama. *Psicooncología*. 2007;4:143-63.

159. Bates D, Levick J, Mortimer P. Subcutaneous interstitial fluid pressure and arm volume in lymphoedema. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1992;11:359-73.
160. Bates D, Levick J, Mortimer P. Change in macromolecular composition of interstitial fluid from swollen arms after breast cancer treatment and its implications. *Clin Sci.* 1993;85:737-46.
161. Mortimer PS. The pathophysiology of lymphoedema. *Cancer Suppl.* 1998;83(12):2798-802.
162. Casley-Smith J. Alterations of untreated lymphedema and its grades over time. *Lymphology.* 1995;28:174-85.
163. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Nilsson M. Adipose tissue dominates chronic arm lymphedema following breast cancer: an analysis using volume rendered CT images. *Lymphat Res Biol.* 2006;4:199-210.
164. Rietman J, Dijkstra P, Debreczeni R, Geertzen J, Robinson D, Vries J. Impairments, disabilities and health related quality of life after treatment of breast cancer: a follow-up study 2.7 after surgery. *Disabil Rehabil.* 2004;26:78-84.
165. Liu N. Trafficking of hyaluronan in the interstitium and its possible implications. *Lymphology.* 2004 37(6):6-14.
166. De Kroon KE, Roumen RM. Diagnostic image (184). Two women with painful bands after axillary lymph node removal. Lymphatic thrombosis and fibrosis. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004;15:729.
167. Ocana A, Delgado C. Case 3. Upper limb lymphangiosarcoma following breast cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2006;24:1477-8.
168. Masmoudi A, Maaloul I, Turki K, Elloumi Y, Marrekchi S, Bouassida S, et al. Erysipelas after breast cancer treatment (26 cases). *Journal [serial on the Internet].* 2004 Date; 11: Available from: http://dermatology.cdlib.org/113/case_reports/erysipelas/masmoudi.html.
169. Bernas M, White C, Witte M. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Draft revision of the 1995 Consensus

Document of the International Society of lymphology. Executive Committee for Discussion at the September 3-7, 2002, XVIII International Congress of lymphology in Genoa, Italy. *Lymphology*. 2001;34:84-91.

170. Didem K, Tugba Y, Serdar S. Prospective trial of intensive decongestive physiotherapy for upper extremity lymphedema. *J Surg Oncol*. 2008;97:572-7.

171. Didem K, Ufuk Y, Serdar S, Zümre A. The comparison of two different physiotherapy methods in treatment of lymphedema after breast surgery. *Br Cancer Res Treat*. 2005;93:49-54.

172. Ferrandez JC, Bourassin A, Debeauquesne A, Philbert C. Étude prospective ambulatoire multipraticien du lymphoèdeme du membre supérieur après cancer de sein. À propos de 76 cas. *Oncologie*. 2005;7:316-22.

173. Ferrandez JC. Evaluación linfoscintigráfica del "Drenaje Linfático Manual". El linfedema XIV Jornadas de Fisioterapia de la ONCE. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2004.

174. Ferrandez JC, Theys S. Actualizaciones del "Drenaje Linfático Manual" en el linfedema secundario a cáncer de mama. De la anatomía al gesto, pasando por la fisiopatología. El linfedema XIV Jornadas de Fisioterapia de la ONCE. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2004.

175. Ferrandez JC, Torres M. El drenaje linfático manual de la extremidad inferior: guía para una aplicación actual. *Cuest fisioter*. 2008;37(3):187-93.

176. Hamner JB, Fleming MD. Lymphedema therapy reduces the volume of edema and pain in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1904-8.

177. Mondry T, Riffenburg R, Johnstone P. Prospective trial of complete decongestive therapy for upper extremity lymphedema after breast cancer therapy. *Cancer J*. 2004;10:42-8.

178. Romay H. Caso clínico 10: Miembro superior edematizado. In: Torres M, Salvat I, editors. *Guía de Masoterapia para Fisioterapeutas*. Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 311-20.
179. Theys S. Le lymphoedème secondaire: physiopathologie In: Petiot S, Hérisson C, Pélissier J, editors. *Cancer du sein traité et médecine de rééducation*. Paris: Elsevier-Masson; 2007. p. 83-90.
180. Torres M. Caso clínico 11: Mama y tórax edematizados. In: Torres M, Salvat I, editors. *Guía de Masoterapia para Fisioterapeutas*. Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 321-5.
181. Torres M. Drenaje Linfático Manual. In: Torres M, Salvat I, editors. *Guía de Masoterapia para Fisioterapeutas*. Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 239-67.
182. Vignes S, Porcher R, Arrault M, Dupuy A. Long-term management of breast cancer-related lymphedema after intensive decongestive physiotherapy. *Br Cancer Res Treat*. 2007;101:285-90.
183. Weiss J, Spray B. The effect of complete descongestive therapy on the quality of life of patients with peripheral lymphedema. *Lymphology*. 2002;35:46-58.
184. Theys S, Jamart J, Popierlaz M, Deltombe T, Schoevarchts J. Le drainage lymphatique manuel: rétrograde versus antérograde. *Kinésithérapie Ann*. 1999;26:270-74.
185. Liao SF, Huang MS, Li SH, Chen IR, Wei TS, Kuo SJ, et al. Complex decongestive physiotherapy for patients with chronic cancer-associated lymphedema. *J Formosan Med Asso*. 2007;103:344-8.
186. Price J, Purtell J. Prevention and treatment of lymphedema associated with breast cancer. *Am J Nur*. 1997;97:34-7.
187. Ridner S. Pretreatment lymphedema education and identified educational resources in breast cancer patients. *Patient Educ Couns*. 2006;61:72-9.

188. Runowick C, editor. Lymphedema: Patient and provider education. American Cancer Society Lymphedema Workshop; 1998. American Cancer Society.
189. Thiadens S, editor. Current status of education and treatment resources for lymphedema. American Cancer Society Lymphedema Workshop; 1998. American Cancer Society.
190. Ferrandez J, Piollet I, Serin D. Comment éduquer utilement une patiente opérée d'un cancer de sein à la prévention de son lymphoedème. Être utile sans nuire à la qualité de vie. *Ann Kinésithér.* 1999;26:265-9.
191. Kärki A, Simonen R, Mälkiä E, Selfe J. Postoperative education concerning the use of the upper limb, and exercise and treatment of the upper limb: cross-sectional survey of 105 breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2004;12:347-54.
192. Box R, Reul-Hirche H, Bullock-Saxton J, Furnival C. Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study to minimise lymphedema. *Br Cancer Res Treat.* 2002;75:51-64.
193. American Cancer Society. Lymphedema. Understanding and managing lymphedema after cancer treatment. Atlanta: American Cancer Society; 2006.
194. Lohrmann C, Kautz O, Speck O, Langer M. Chronic lymphedema: Detected with high-resolution magnetic resonance lymphangiography. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30:688-98.
195. Adler SS, Beckers D, Buck M. La facilitación neuromuscular propioceptiva en la práctica. Guía ilustrada. 2 ed. Madrid: Médica Panamericana; 2002.
196. Gutman H, Kersz T, Barzilai T, Haddad M, Reiss R. Achievements of physical therapy in patients after modified radical mastectomy compared with quadrantectomy, axillary dissection, and radiation for carcinoma of the breast. *Arch Surg.* 1990;125:389-91.

197. Le Vu B, Dumortier A, Guillaume M, Mouriesse H, Barreau-Pouhaer L. Efficacité du massage et de la mobilisation precoces du membre superieur après traitement chirurgicale pour cancer de sein. *Bull Cancer*. 1997;84:957-61.
198. Na Y, Lee J, Park J, Kang S, Lee H, Koo J. Early rehabilitation program in postmastectomy patients. *Yonsei Med J*. 1999;40:1-8.
199. Torres M, Cerezo E. Actuación fisioterapéutica en la trombosis linfática superficial tras cirugía mamaria con linfadenectomía. A propósito de un caso. *Cuest fisioter*. 2009;38(1):170-8.
200. Torres M, Cerezo E. Actuación fisioterapéutica en la linforrea tras cirugía mamaria con linfadenectomía. A propósito de un caso. *Cuest fisioter*. 2009;38(2):160-7.
201. Torres M, Mayoral O, Cerezo E. Physical therapy intervention of axillary web síndrome following axillary surgery. A serie of cases. *Phys Ther*. In press.
202. Wingate L, Croghan I, Natarajan N, Michalek A. Rehabilitation of the mastectomy patient: a randomized, blind, prospective study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989;70:21-4.
203. I.A.S.P. Subcommittee on Taxonomy. Pain ternns: a list with definitions and notes on usage. *Pain*. 1979;6:249-52.
204. Rietman JS, Dijkstra PU, Hoekstra HJ, Eisma WH, Szabo BG, Groothoff JW, et al. Late morbidity after treatment of breast cancer in relation to daily activities and quality of life: a systematic review. *EJSO*. 2003;29:229-38.
205. Tasmuth T, Blomqvist C, Calso E. Chronic post-treatment symptoms in patients with breast cancer operated in different surgical units. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25:38-43.
206. Akechi T, Okuyama T, Imoto S, Yamawaki S, Uchitomi Y. Biomedical and psychosocial determinants of psychiatric morbidity among postoperative ambulatory breast cancer. *Br Cancer Res Treat*. 2001;65:195-202.

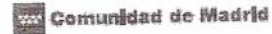
207. Caffo O, Amichetti M, Ferro A, Lucenti A, Valduga F, Galligioni E. Pain and quality of life after surgery for breast cancer. *Br Cancer Res Treat.* 2003;80:39-48.
208. Smith WC, Bourne C, Squair J, Phillips DO, Chambers WA. A retrospective cohort study of postmasteotomy pain syndrome. *Pain.* 1999;83:91-5.
209. Wallace MS, Wallace AM, Lee J, Dobke MK. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain.* 1996;66:195-205.
210. Tasmuth T, Kataja M, Blomqvist C, Calso E. Treatment related factors predisposing to chronic pain in patients with breast cancer. *Acta Oncol.* 1997;36:625-30.
211. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Herbert RE, Beith JM. Prognosis of the upper limb following surgery and radiation breast cancer. *Br Cancer Res Treat.* 2008;110:19-37.
212. Blunt C, Schmiedel A. Some cases of severe postmasteotomy pain syndrome may be caused by an axillary haematoma. *Pain.* 2004;108:294-6.
213. Dijkstra PU, Rietman JS, Geerzen JHB. Phantom breast sensations and phantom breast pain: a 2-year prospective study and methodological analysis of literature. *Eur J Pain.* 2007;11:99-108.
214. Graham LE, McGuigan C, Kerr S, Taggart AJ. Complex regional pain syndrome post mastectomy. *Rheumatol Int.* 2002;21:165-6.
215. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2 ed. Seattle: IASP Press; 1994.
216. Jones M. Clinical reasoning and Pain. *Man Ther.* 1995;1:17-24.
217. Higgs J, Jones MA, Loftus S, Christensen N. Clinical reasoning in the health professions. 3 ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008.
218. Mayoral O. Los puntos gatillo miofasciales como diana del masaje. In: Torres M, Salvat I, editors. *Guía de Masoterapia para Fisioterapeutas.* Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 75-85.

219. Simons D, Travell J, Simons L. Dolor y disfunción miofascial. El manual de los puntos gatillo. Mitad superior del cuerpo. 2 ed. Madrid: Médica Panamericana; 2002.
220. Simons DG. Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. *J Electromyogr Kinesiol.* 2004 Feb;14(1):95-107.
221. Rodier J, Gadonneix P, Dauplat J, Issert B, Giraud B. Influence of the timing of physiotherapy upon the lymphatic complications of the axillary dissection for breast cancer. *INT SURG.* 1987;72:166-9.
222. Ferrandez JC, Serin D. Rééducation et cancer de sein. 1 ed. Paris: Masson; 1996.
223. Ferrandez JC, Doyer M, Serin D, De Rauglaudre G. Thromboses lymphatiques superficielles. In: Petiot S, Hérisson C, Pélissier J, editors. *Cancer du sein traité et médecine de rééducation.* Paris: Elsevier-Masson; 2007. p. 119-28.
224. Todd J, Topping A. A survey written information on the use of post-operative exercises after breast cancer surgery. *Physiotherapy.* 2005;91:87-93.
225. de Rezende LF, Franco RL, de Rezende MF, Beletti PO, Morais SS, Gurgel MS. Two exercise schemes in postoperative breast cancer: comparison of effects on shoulder movement and lymphatic disturbance. *Tumori.* 2006;92:55-61.
226. Stout Gergich N, Pfalzer L, McGarvey C, Springer B, Gerber L, Soballe P. Preoperative assessment enables the early diagnosis and successful treatment of lymphedema. *Cancer.* 2008;112:2809-18.
227. Çınar N, Seçin U, Keskin D, Bodur H, Bozkurt B, Cengiz O. The effectiveness of early rehabilitation in patients with modified radical mastectomy. *Cancer Nurs.* 2008;31(2):160-5.
228. WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. Report No.: 854.

229. Paskett E, Naughton M, McCoy T, Case L, Abbott J. The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:775-82.
230. Ferrandez JC, Serin D, Vinot JM, Felix Faure C. Évaluation lymphoscintigraphique de la technique du drainage lymphatique manuel. À propos de l'exploration de 47 lymphoèdèmes secondaires du membre supérieur. *Ann Kinésithér.* 1995;22:253-62.
231. Földi M, Strössenreuther R. Principes du drainage lymphatique. Paris: Maloine; 2005.
232. Leduc A. Le drainage lymphatique, théorie et pratique. Monographie de l'École de Cadres de Bois Larris. Paris: Masson; 1978.
233. Hsin ST, Yin YC, Juan CH, Hu JS, Tsou MY, Tsai SK. Myofascial pain syndrome induced by malpositioning during surgery. A case report. *Acta Anaesthesiol Sin.* 2002;40:37-41.
234. Lau B, Blyth F, Cousins M. Persistent pain after breast cancer surgery. *Pain Med.* 2007;8:211-21.
235. Stubblefield M, Christian M, Custodio M. Upper-extremity pain disorders in breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:S96-S9.
236. Gerwin RD, Shannon S, Hong CZ, Hubbard D, Gevirtz R. Interrater reliability in myofascial trigger point examination. *Pain.* 1997 Jan;69(1-2):65-73.
237. Sciotti VM, Mittak VL, DiMarco L, Ford LM, Plezbert J, Santipadri E, et al. Clinical precision of myofascial trigger point location in the trapezius muscle. *Pain.* 2001 Sep;93(3):259-66.
238. Simons DG, Travell JG, Simons LS. Myofascial Pain and Dysfunction. The Trigger Point Manual. Upper Half of Body. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.

7. ANEXOS

ANEXO I: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica



AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE
ENSAYOS CLÍNICOS

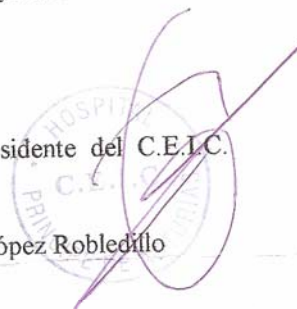
INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

En relación con el Proyecto de Investigación presentado por el Dr. Álvaro Zapico Goñi, del Servicio de Ginecología Titulado: "Eficacia de la aplicación precoz de Fisioterapia en la prevención del linfedema tras Cirugía mamaria con linfadenectomía", una vez evaluados los aspectos éticos del mismo por este Comité, fue aprobado en el acta 3/2005 del 29 de marzo de 2005.

Alcalá de Henares, 16 de mayo de 2006

El Presidente del C.E.I.C.

Dr. López Robledillo



ANEXO II: Certificado del Proyecto de la Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación. Instituto de Salud Carlos III



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Subdirección General de Evaluación
y Fomento de la Investigación

**JOAQUIN ARENAS BARBERO, SUBDIRECTOR GENERAL DE
EVALUACIÓN Y FOMENTO DE LA INVESTIGACION**

CERTIFICA

Que de los antecedentes que obran en poder de esta Subdirección resulta, que:

D^a MARIA TORRES LACOMBA

figura en nuestra Base de Datos como Investigadora Principal en el Proyecto de Investigación siguiente:

Nº de expte.: 07/1124

Título del Proyecto: "EFICACIA DE LA APLICACION PRECOZ DE FISIOTERAPIA EN LA PREVENCIÓN DEL LINFEDEMA TRAS CIRUGIA MAMARIA CON LINFADENECTOMIA"

Centro: ESCUELA UNIVERSITARIA DE FISIOTERAPIA.

Duración: 3 años.

Importe: 7800 €

Y para que así conste, a petición de la interesada, se expide el presente certificado en Madrid a 19 de septiembre de 2008.



ANEXO III: Historia de Fisioterapia

 Universidad de Alcalá Departamento de Fisioterapia	PROYECTO DE PREVENCIÓN DEL LINFEDEMA UDAI POSTMASTECTOMÍA HISTORIA DE FISIOTERAPIA	Nº Historia:
		Nº de Caso:

Apellidos:	Nombre:
Domicilio:	
Localidad:	Teléfonos
Fecha nacimiento: / /	Profesión:

DATOS CLÍNICOS

OBESIDAD	TALLA (CM)				PESO (kg)	
INSUFICIENCIA CARDIACA	S/N	INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	S/N	INSUFICIENCIA RENAL	S/N	
INFECCIÓN CUTÁNEA	S/N	TROMBOSIS VENOSA	S/N	INFECCIÓN AGUDA	S/N	
ANATOMÍA PATOLÓGICA						
Nº GANGLIOS						
GRADO						

DATOS TERAPÉUTICOS

Tipo de Intervención	Fecha	Mama Intervenido
	/ /	D / I
DÍAS DRENAJE		

COMPLICACIONES	Fecha	TRATAMIENTO
SEROMA	/ /	
INFECCIÓN HERIDA	/ /	
TLS	/ /	
DOLOR:	/ /	
OTROS:	/ /	

RADIOTERAPIA	ZONA	DOSIS	FECHA FINALIZACIÓN

QUIMIOTERAPIA	FÁRMACOS	Nº CICLOS	FECHA FINALIZACIÓN

HORMONOTERAPIA	FÁRMACOS	POSOLOGÍA	FECHA FINALIZACIÓN

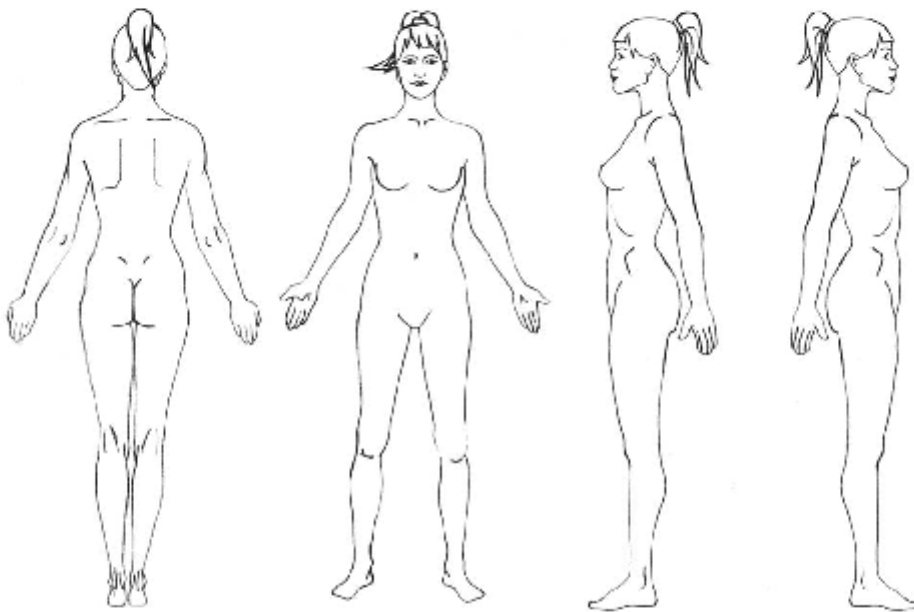
ANTECEDENTES CLÍNICOS DE INTERÉS

DIMENSIÓN SOCIO-PROFESIONAL Y AFECTIVA
Estudios:
Trabajo:
Ocio:
Familia:
Proyecto:

DIMENSIÓN COGNITIVA
Conocimientos generales:
Conocimientos sobre el cáncer/cáncer de mama:
Conocimientos linfedema:

DATOS SUBJETIVOS

DOLOR: 0 ————— 5 ————— 10



DOLOR

	0		1		2		3		4		5	
FECHA												
	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I
PESADEZ	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N
TENSIÓN	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N

RODEAR LO QUE PROCEDA

AVD	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I
Peinarse												
Asearse												
Sujetador												
Fregona												
Cristales												
Tender												
Camas												
Carro compra												
Ponerse Jersey												
Quitarse Jersey												
Ocio												

0: sin dificultad 1: alguna dificultad 2: mucha dificultad 3: no puede realizarlo

OBSERVACIONES

EXPLORACIÓN

PIEL	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I
Calor	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N
Rubefacción	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N
Aspecto	N/aN	N/aN	N/aN	N/aN	N/aN	N/aN	N/aN	N/aN	N/aN	N/aN	N/aN	N/aN
Secreciones	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N
Heridas	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N
Otros												

RODEAR LO QUE PROCEDA

VALORACIÓN ARTICULAR

	0		1		2		3		4		5	
FECHA												
HOMBRO	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I
ADU												
ABD												
FLEXIÓN												
EXTENSIÓN												
R. INTERNA												
R. EXTERNA												

VALORACIÓN MUSCULAR

	0		1		2		3		4		5	
FECHA												
HOMBRO	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I
ADU												
ABD												
FLEXIÓN												
EXTENSIÓN												
R. INTERNA												
R. EXTERNA												

CIRTOMETRÍA

	0		1		2		3		4		5	
FECHA												
	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I
+ 20												
+ 15												
+ 10												
+ 5												
FLEXURA												
- 5												
- 10												
- 15												
- 20												
Mano												
Pulgar												
Índice												
Corazón												
Anular												
Meñique												
Volumen												

Complicaciones:

Nº Historia:

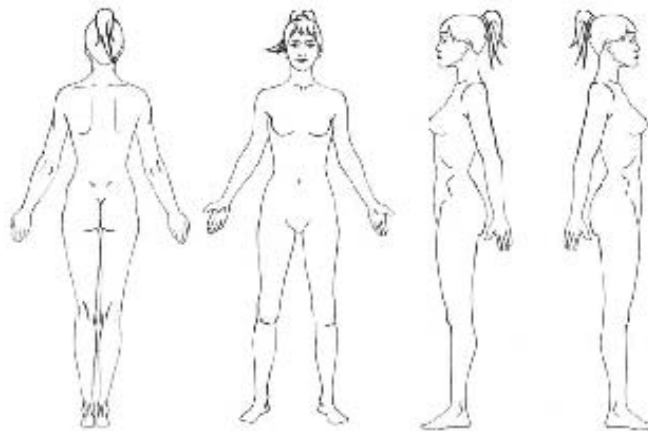
Nº de Caso:

Trombosis Linfática Superficial

Nombre del sujeto: _____

Fecha:

Item	Exploración	Izquierdo	Derecho
1.	Amplitud de movilidad Abducción _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Dolor a la puesta en tensión _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Sensación de tirantez _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Escala analógica visual _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Cordón tenso observable (S/N) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Cordón tenso palpable (S/N) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Observaciones:

Nº Historia:
Nº de Caso:

Síndrome de Dolor Miofascial

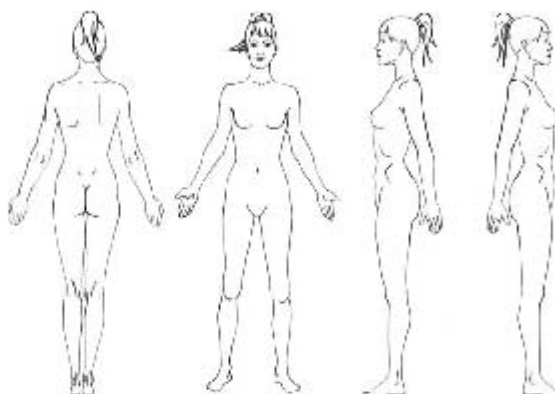
Nombre del sujeto: _____

Fecha: _____

Músculo:

Item	Exploración	Izquierdo	Derecho
1.	Amplitud de movilidad _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Dolor al estiramiento _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Dolor a la contracción en acortamiento _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Escala analógica visual _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Banda tensa palpable (S/N) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Zona de hipersensibilidad focal a la presión (S/N) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Signo del salto (S/N) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Dolor referido (S/N) (en caso de que sí, sombread en las siluetas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Reconocimiento del dolor por el paciente (S/N) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Respuesta de espasmo local (S/N) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Umbral de dolor a la presión (en KG/cm ²) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Observaciones:



Diagnóstico:

	Derecho		Izquierdo	
	PG	PG	PG	PG
Activo				
Latente				

ANEXO IV: Submission of Manuscripts

Submission to British Medical Journal

The screenshot shows a Windows Internet Explorer browser window displaying the 'Author Area' of the British Medical Journal. The address bar shows the URL: http://submit.bmj.com/submission/queue?queueName=papers_under_review. The page title is 'Manuscripts Under Review (check status)'. The main content area displays the following information:

BMJ/2008/617837
LYMPHEDEMA PREVENTION IN BREAST CANCER: A SIMPLE BLIND, RANDOMIZED PROSPECTIVE CLINICAL TRIAL OF THE EFFICACY OF EARLY PHYSICAL THERAPY.
María Torres Lacomba, María José Yuste Sánchez, Álvaro Zapico Goñi, David Prieto Merino, Orlando Mayoral del Moral, Ester Cerezo Téllez, and Elena Minayo Mogollón

Status: Post Hanging Committee Decision
Date Received: 12 Nov 2008
Editor: Kirsten Patrick
Article Types: Research
Section: BMJ
Corresponding Author: María Torres Lacomba
Keywords: Breast cancer; Lymphedema; Physical therapy; Prevention
Supplemental Files: 4

Below the article information, there are several links: [\[Withdraw Paper\]](#), [\[PDF version of your paper\]](#), [\[HTML References\]](#), [\[Download Supplemental Files\]](#), [\[Upload Patient consent form\]](#), and [\[Download Patient consent form\]](#). There is also a link for [\[Additional/Supplemental Files\]](#).

At the bottom of the page, there is contact information for María Torres Lacomba and the BMJ publishing group.

MARÍA TORRES LACOMBA, Alcalá University, Campus Externo. E.U. FISIOTERAPIA., Ctra. Madrid-Barcelona km.33.600
Alcalá de Henares, 28871 Spain
Tel: (00 34-91) 8854841; Fax: (91) 8855108, Email: maria.torres@uah.es

BMJ
BMA House, Tavistock Square, London, WC1H 9JR UK
Tel: +44 (0)20 7383 6309; Fax: +44 (0)20 7383 6418; Email: papersadmin@bmj.com
Copyright © 2009 by BMJ Publishing Group Ltd.

Submission to Breast Cancer Research and Treatment

Editorial Manager™ - Windows Internet Explorer

http://www.editorialmanager.com/brea/default.asp

Breast Cancer Research and Treatment

Editorial Manager™

Username: mtorreslac
Role: Author

Version: 6.1

Revisions Being Processed for Author **María Torres Lacomba, Ph.D.**

Page: 1 of 1 (1 total revisions being processed) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Date Submission Began	Status Date	Current Status
Action Links	BREA3801R	AXILLARY WEB SYNDROME AFTER AXILLARY DISSECTION IN BREAST CANCER: A PROSPECTIVE STUDY	Jan 17, 2009	Jan 20, 2009	Editor Invited

Page: 1 of 1 (1 total revisions being processed) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

Internet | Modo protegido: activado 100%

Documento1... CONCLUSIO... DOCTORAL T... 2 Explorado... Bandeja de en... EndNote X1 Editorial Man... ES 13:32

Submission to Pain

Editorial Manager™ - Windows Internet Explorer

http://www.editorialmanager.com/pain/default.asp

Google

Google

Ir | Marcadores | Pop-ups permitidos | Corrector ortográfico | Traducir

pando

Buscar en la web | Share | My Files | Channels | Options | Aumentar | News | Weather

Editorial Manager™

PAIN

Editorial Manager

HOME • LOG OUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
 MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Username: mtorreslac
 Role: Author

Version: 6.0

Submissions Being Processed for Author **María Torres Lacomba, Ph.D.**

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
View Submission	PAIN-D-08-5143	INCIDENCE OF MYOFASCIAL PAIN SYNDROME IN BREAST CANCER SURGERY: A PROSPECTIVE STUDY	Nov 29, 2008	Jan 15, 2009	MS under Review

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

Internet | Modo protegido: activado

100%

Listo

Document... CONCLUS... DOCTOR... DOCTOR... 2 Explor... Bandeja d... EndNote XI Editorial ... ES < 13:29