



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN  
Scienze Biomediche

CICLO XXXIII

COORDINATORE Prof. Massimo Stefani

***Effetti morfo-funzionali dell'attività motoria adattata  
sull'arto superiore affetto da linfedema secondario a  
patologia oncologica***

***Morpho-functional changes in cancer-related upper limb  
lymphedema after adapted physical activity***

Settore Scientifico Disciplinare BIO/16 - M-EDF/01

**Dottorando**

Dott.ssa Daniela Mirandola

**Tutore**

Prof.ssa Mirca Marini

**Coordinatore**

Prof. Massimo Stefani

2017/2020

## INDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	1
<b>INTRODUZIONE</b> .....	3
<b>CENNI BIBLIOGRAFICI</b> .....	5
<b>1. LINFEDEMA</b> .....	5
1.1. <i>Sistema linfatico</i> .....	5
1.2. <i>Definizione di linfedema</i> .....	6
1.3. <i>Linfedema secondario a carcinoma mammario</i> .....	7
1.4. <i>Stadiazione del linfedema</i> .....	8
1.5. <i>Diagnosi e monitoraggio</i> .....	9
1.6. <i>Tipi di trattamento</i> .....	10
1.6.1. <i>Trattamento operativo</i> .....	10
1.6.2. <i>Trattamento conservativo</i> .....	11
1.6.3. <i>Rieducazione respiratoria</i> .....	13
1.6.3. <i>Attività motoria adattata</i> .....	16
1.6.4. <i>Agopuntura</i> .....	17
1.7. <i>Prevenzione e ricerche future</i> .....	18
<b>RICERCA PERSONALE</b> .....	20
<b>2. MATERIALI E METODI</b> .....	20
2.1. <i>Materiali: il campione di studio</i> .....	20
2.2. <i>Metodi: presa in carico e valutazione</i> .....	21
2.2.1. <i>Protocollo di lavoro</i> .....	25
2.2.2. <i>Analisi statistica</i> .....	41
<b>3. RISULTATI</b> .....	42
<b>4. DISCUSSIONE</b> .....	56
4.1 <i>Limiti dello studio</i> .....	59
<b>5. CONCLUSIONI</b> .....	59
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	71

## ABSTRACT

La localizzazione del linfedema agli arti superiori riconosce quasi sempre una natura secondaria dovuta nel 98% dei casi a linfadenectomia ascellare e/o radioterapia per il trattamento del carcinoma mammario. Attualmente sono diverse le possibilità di trattamento per il linfedema, ma nessuna sembra essere efficace nel ridurre l'edema in modo permanente.

In questo contesto, scopo di questo progetto di ricerca è stato quello di valutare gli effetti morfo-funzionali dell'attività motoria adattata (AMA) sull'arto superiore affetto da linfedema secondario a patologia per tumore mammario. In particolare, è stata indagata l'efficacia di un protocollo di AMA, incentrato su un esercizio specifico adattato, utilizzando una tavoletta propriocettiva appositamente costruita (*Hand Walk*), per il management del linfedema cronico di grado medio-grave a carico dell'arto superiore. Inoltre, questo tipo di intervento è stato confrontato con un trattamento di agopuntura (AGO) specifico per la gestione del linfedema.

Dall'analisi dei dati al baseline, i due gruppi sono risultati omogenei per età, tipo di intervento e trattamenti adiuvanti, mentre differenze statisticamente significative sono state riscontrate per le variabili relative all'indice di massa corporea, alla circonferenza vita e fianchi, alla gravità del linfedema e per la percezione del dolore del tratto cervicale e lombare. Inoltre, il gruppo AMA mostrava caratteristiche psicologiche peggiori rispetto al gruppo AGO. Tali differenze nei parametri descritti evidenziavano una condizione al baseline peggiore nel gruppo AMA. Queste differenti caratteristiche possono aver determinato la scelta individuale del percorso, indirizzando i soggetti verso AMA o AGO. Tuttavia, i risultati ottenuti al post-intervento hanno mostrato nel gruppo AMA miglioramenti statisticamente significativi nella mobilità articolare, nella percezione del dolore e nella qualità della vita. L'intervento AGO è invece risultato più efficace solo nella riduzione dell'edema.

Le valutazioni di follow-up (effettuate a 3 e 4 mesi dalla presa in carico) sono state eseguite e analizzate solo per il gruppo AMA in quanto i soggetti del gruppo AGO hanno scarsamente aderito alle valutazioni, quindi non è stato possibile elaborare i dati in modo statistico. In particolare, è emerso che nella valutazione a 3 mesi dalla presa in carico i valori dei parametri analizzati si mantenevano più o meno stabili, mentre nell'ultimo follow-up (a 4 mesi dalla presa in carico) quasi tutti i valori tendevano a peggiorare ritornando simili a quelli del baseline. La mobilità del polso, invece, progressivamente migliorava in maniera statisticamente significativa.

Quindi, si può dedurre che l'AMA risulti efficace nel migliorare la percezione psicofisica dei soggetti. Pertanto, un intervento programmato e strutturato di attività fisica progettato in base alle esigenze del soggetto può essere utile nella gestione del linfedema cronico di grado medio-grave. Tuttavia, è da notare che più ci si allontana dalla presa in carico più i soggetti tendono a peggiorare.

In conclusione, complessivamente i risultati ottenuti suggeriscono che un percorso integrato tra le due attività (AMA e AGO) possa risultare più efficace nel management del linfedema medio-grave secondario al trattamento per carcinoma mammario.

## INTRODUZIONE

Il linfedema secondario rappresenta la problematica più frequente dopo un intervento per tumore mammario. Se non trattata adeguatamente può evolvere in una patologia progressiva, cronica e debilitante che impatta negativamente sulla qualità di vita dei soggetti affetti [1]. È dovuto alla resezione chirurgica dei linfonodi e alla radioterapia che possono provocare una diminuzione del riassorbimento e del trasporto linfatico, portando ad una condizione di insufficienza linfatica [2]. Il linfedema secondario, infatti, è caratterizzato dall'accumulo di liquido interstiziale ricco di proteine nell'arto superiore con conseguente gonfiore dei tessuti. La condizione può essere acuta o cronica, transitoria o progressiva e se non trattata, può essere causa di un edema permanente [3]. Il mancato controllo del linfedema può portare a ripetute infezioni (dermatolinfangioadeniti o linfangiti) e a progressive alterazioni trofiche cutanee di tipo pachidermitico (linfedema elefantiasico).

Tutto ciò determina nei soggetti affetti da questa patologia una sensazione di pesantezza e tensione all'arto superiore, fino ad una vera e propria sintomatologia dolorosa con conseguente ridotta mobilità e funzionalità articolare [3,4].

Il cancro al seno è il tumore più comune nelle donne, i tassi di incidenza sono di oltre un quarto di milione di nuovi casi negli Stati Uniti e poco meno di mezzo milione in Europa, di questi soggetti circa il 20% sviluppa un linfedema correlato ai trattamenti per il cancro al seno nel corso delle terapie [5]. In Italia i dati statistici sono scarsi anche per la difficoltà di identificare questa patologia. Si stima che il linfedema si sviluppi nel 20-25% delle donne operate di mastectomia ed arrivi al 35% se all'intervento chirurgico è associata anche la radioterapia. Nell'esperienza presso il Centro di Riabilitazione Oncologico (Ce.Ri.On) di Firenze i fattori prognostici, statisticamente significativi associati al linfedema, sono la radioterapia ed il numero dei linfonodi asportati [6].

Le conseguenze di ordine funzionale, estetico, psicologico e sociale derivanti dal linfedema spesso compromettono la capacità di svolgere le normali attività quotidiane (vestirsi, pettinarsi, guidare, scrivere, ecc.), quindi in generale causano un peggioramento della qualità di vita [4].

Il linfedema secondario è attualmente considerato una malattia non curabile e cronica ed il suo trattamento mira alla gestione dello stato della patologia ed al mantenimento della funzionalità dell'arto colpito [6]. Il drenaggio manuale, il bendaggio compressivo, la pressoterapia, la cura della pelle e l'esercizio sono i principali trattamenti utilizzati per la gestione del linfedema cronico [7].

Tuttavia, nonostante nessun intervento fornisca una riduzione permanente o la scomparsa dell'edema a carico dell'arto superiore [8], i dati presenti in letteratura dimostrano che lo svolgimento regolare dell'attività fisica è in grado di migliorare, nel corso della storia della malattia, la qualità della vita dei soggetti con patologia oncologica [9-11]. Nello specifico l'esercizio svolto in modalità lenta e progressiva non è associato allo sviluppo o al peggioramento del linfedema secondario e può essere

svolto in sicurezza con un'adeguata supervisione [12]. Tuttavia, ad oggi non è ancora emersa la prova dell'efficacia di un protocollo di attività motoria adattata nella riduzione del linfedema secondario a carcinoma mammario.

Inoltre, esistono alcune terapie non convenzionali come l'agopuntura, forma di terapia medica appartenente alla Medicina Tradizionale Cinese, utile nel coadiuvare la gestione e la cura del linfedema. Sono infatti note le caratteristiche antiflogistiche, antalgiche e vasomotorie proprie del meccanismo d'azione dell'agopuntura [13].

Poiché il linfedema rappresenta la problematica riabilitativa più frequente dopo un intervento per tumore mammario, la sua riduzione, attraverso un approccio multidisciplinare, è fondamentale per migliorare la qualità di vita delle donne che ne sono affette [4,14].

Sulla base di queste considerazioni, l'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia di un protocollo di attività motoria adattata, incentrato su un esercizio specifico adattato, utilizzando una tavoletta propriocettiva appositamente costruita, per il management del linfedema cronico di grado medio-grave a carico dell'arto superiore. Inoltre, è stato anche valutato un gruppo di soggetti con linfedema trattati con agopuntura al fine di confrontare i due differenti tipi di intervento.

## CENNI BIBLIOGRAFICI

### 1. LINFEDEMA

#### *1.1. Sistema linfatico*

Il nostro sistema linfatico è formato da una complessa rete di vasi linfatici che hanno la funzione di recuperare il liquido dagli spazi interstiziali dei tessuti e di trasportarlo verso il sistema circolatorio venoso. I fluidi interstiziali raccolti dai vasi linfatici prendono il nome di linfa. La linfa è costituita da liquido interstiziale, fluido molto simile al plasma sanguigno, ma contenente un minor concentrato di proteine, da linfociti, cellule deputate alla risposta immunitaria, e da macrofagi, cellule fagocitiche. Dai capillari linfatici, piccoli vasi che prendono origine a fondo cieco nei connettivi di quasi tutti gli organi, la linfa confluisce man mano in collettori linfatici, i quali a loro volta confluiscono in tronchi o dotti linfatici. Lungo questo decorso si trovano i linfonodi, piccoli organi di forma sferica od ovoidale costituiti da tessuto linfoide, i quali sono deputati alla purificazione della linfa ad opera di macrofagi che fagocitano il materiale estraneo e nocivo, e alla risposta immunitaria, grazie alla presenza di linfociti e plasmacellule [15]. Insieme al sangue circolante, dunque, la linfa rappresenta il mezzo attraverso il quale il liquido interstiziale cede e riceve sostanze nutritive, di rifiuto e di regolazione (ormoni), necessarie per il mantenimento dell'integrità e della funzione cellulare.

Il sistema linfatico ha pertanto le seguenti funzioni:

- drena i liquidi dai tessuti e sostanze di scarto in eccesso;
- produce e trasporta le cellule del sistema immunitario;
- riporta in circolo il liquido e le proteine filtrati dai capillari sanguigni;
- ha un ruolo importante nel metabolismo dei grassi.

Nonostante l'elevatissima diffusione sia dai capillari negli spazi interstiziali che nella direzione opposta, la quantità di liquido che diffonde nelle due direzioni si equivale abbastanza. Conseguentemente, sia il volume di sangue sia quello dei liquidi interstiziali normalmente si modificano poco. In particolare, la pressione dei capillari tende continuamente a spingere liquido ed i suoi soluti, attraverso i pori della parete negli spazi interstiziali. Però, la pressione osmotica determinata dalle proteine plasmatiche (pressione colloidale-osmotica) tende, al contrario, a richiamare liquido dagli spazi interstiziali al sangue. È questa pressione osmotica che impedisce una continua perdita di volume liquido dal sangue verso gli spazi interstiziali. Il sistema linfatico riporta nel circolo sanguigno quelle piccole quantità di proteine e il liquido che continuamente sfuggono negli spazi interstiziali [16].

In tutte le condizioni in cui vi è un'alterazione tra filtrazione e riassorbimento, e si accumula liquido nell'interstizio, si parla di edema interstiziale. Tra le possibili cause di edema ricordiamo un aumento della pressione del capillare, dilatazione dei vasi di resistenza pre-capillari, costrizione delle venule post-capillari, riduzione della pressione plasmatica, aumentata permeabilità della parete capillare, e deficit del drenaggio linfatico.

### *1.2. Definizione di linfedema*

Il linfedema è una condizione cronica legata ad un anomalo accumulo di liquidi ricchi di proteine nel tessuto connettivo sottocutaneo e interstiziale determinato da uno squilibrio tra produzione di linfa e capacità di drenaggio da parte della rete linfatica. Si manifesta clinicamente con la presenza di edema, infiammazione e fibrosi dei tessuti interessati. La presenza di un ambiente ricco di proteine predispone una crescita batterica con conseguente aumento del rischio di infezioni che interessano generalmente i tessuti molli soprafasciali [17]. Il sistema linfatico è di fondamentale importanza in quanto, attraverso il drenaggio del fluido interstiziale, mantiene l'omeostasi del fluido tissutale e regola la risposta infiammatoria, riducendo così sia la formazione di edema che i livelli di mediatori pro-infiammatori [18,19].

L'insufficienza funzionale del sistema linfatico può essere dinamica o meccanica:

a) *l'insufficienza dinamica* (o insufficienza ad alta portata) è presente in caso di un sistema linfatico integro in cui, per ragioni locali (traumi, infiammazioni, ecc.) o sistemiche (trombosi venosa profonda, insufficienza cardiaca, ecc.) si produce un aumento della filtrazione capillare e quindi della produzione della linfa che supera la capacità di trasporto normale. Conseguentemente il liquido si raccoglie nello spazio extracellulare e dà origine all'edema. È un edema a minor contenuto di proteine e si presenta più morbido alla palpazione. [20].

b) *l'insufficienza meccanica* è costituita da una riduzione della normale capacità di riassorbimento e di trasporto del sistema linfatico, all'interno dell'insufficienza meccanica si riconoscono due forme eziologiche: il linfedema primario e quello secondario.

- Il linfedema primario o congenito è dovuto a cause intervenute prima della nascita, dal concepimento allo sviluppo embryo-fetale, ed è caratterizzato da un mal funzionamento dei vasi linfatici. La più comune classificazione del linfedema primario si basa sui tempi di esordio della patologia: il linfedema primario precoce (*praecox*) si verifica dopo la nascita ma prima dei 35 anni mentre dopo i 35 anni si parla di linfedema tardivo [20].

- Il linfedema secondario è conseguente ad un danno od ostruzione delle vie linfatiche determinato da diverse cause esterne. Tra queste possiamo avere traumi fisici o chimici infezioni, cause iatrogene, lesione chirurgica, linfoadenectomia, radioterapia, chirurgia oncologica. A seguito di questi eventi, si manifesta una disfunzione dei vasi linfatici che non sono più in grado di trasportare la linfa in maniera regolare. Il suo esito nei casi più gravi è rappresentato dall'elefantiasi (degenerazione ipertrofica della pelle e del tessuto sottocutaneo che ricorda le zampe di un elefante) in associazione a processi infiammatori cronici recidivanti della pelle [21,22].

A causa dei metodi utilizzati per definire ed identificare questa patologia non è facile raccogliere i dati epidemiologici circa la prevalenza e l'incidenza del linfedema, I dati ricavabili dalla letteratura internazionale corrispondenti a quelli ufficiali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità riportano un'incidenza del linfedema nel mondo pari a 300 milioni di casi [23]. Di questi circa la metà sono di origine primaria dovuti a cause congenite, altri 70 milioni sono di origine parassitaria, particolarmente presenti nelle aree tropicali e subtropicali (India, Brasile, Sud-Africa) e 60 milioni di casi sono post-chirurgici secondari al trattamento del carcinoma mammario. Gli altri 20 milioni sono essenzialmente causati da problemi funzionali di sovraccarico del circolo linfatico come, ad esempio negli esiti di flebotrombosi profonda dell'arto inferiore [23-25].

Da notare come le forme secondarie, considerando l'aumento del numero dei soggetti che superano una malattia oncologica, sono in costante incremento [26].

### *1.3. Linfedema secondario a carcinoma mammario*

Il linfedema è tra le complicanze di natura venoso-linfatica di maggior riscontro dopo il trattamento chirurgico del tumore mammario ed appare come la conseguenza più invalidante e più temuta. Il linfedema interessa l'arto superiore omolaterale alla sede dell'intervento e la sua genesi è legata ad uno squilibrio tra la produzione di linfa e la capacità di drenaggio da parte della rete linfatica e venosa. In Italia si stima che questa condizione si sviluppi nel 20-25% dei soggetti operati di mastectomia/quadrantectomia e linfoadenectomia ascellare, arrivando sino al 35% se vi è associata la radioterapia [27].

Secondo il rapporto Aiom-Airtum (Associazione Italiana di Oncologia Medica – Associazione Italiana Registri Tumori) del 2019, in Italia il carcinoma alla mammella risulta il più frequente tumore nel sesso femminile con una prevalenza del 44% e rappresenta il 30% di tutti i tumori. La maggior parte dei carcinomi mammari sono trattati mediante l'asportazione chirurgica del tumore. Gli interventi più comunemente impiegati a tal fine sono:

- la quadrantectomia: consiste nella rimozione del tumore e di una parte del tessuto circostante, a volte fino ai linfonodi. Viene detta anche conservativa perché viene rimosso solo una parte del seno, chiamato appunto quadrante;
- la mastectomia: può essere parziale, semplice o radicale modificata. Nella prima si asporta una parte più estesa di tessuto rispetto alla quadrantectomia. La mastectomia semplice, invece, consiste nell'asportazione dell'intera ghiandola mammaria e se necessario possono essere asportati anche i linfonodi ascellari. La terza tipologia di intervento (mastectomia radicale modificata) è la tecnica più invasiva che prevede l'asportazione della ghiandola mammaria, dei linfonodi ascellari e del muscolo pettorale (tutto o in parte) [28].

La terapia chirurgica del tumore mammario include spesso la rimozione dei linfonodi ascellari, detta linfoadenectomia o svuotamento linfonodale. È un'operazione chirurgica che prevede la rimozione di uno o più linfonodi situati nell'area di drenaggio di un tumore, in cui vi è un'alta probabilità di metastasi linfonodali. Tale ablazione dei linfonodi comporta l'interruzione delle vie linfatiche, si crea uno squilibrio locale della circolazione linfatica, a causa della quale la linfa ristagna nell'interstizio tissutale determinando l'insorgenza di edema. La linfoadenectomia ascellare è la causa principale di insorgenza del linfedema. Inoltre, è stato dimostrato che l'incidenza del linfedema secondario al trattamento per carcinoma mammario aumenta in relazione al numero di linfonodi rimossi [6,25]. Sebbene la rimozione dei linfonodi ascellari sia il primo fattore predisponente il linfedema, la letteratura riporta che anche la radioterapia e la chemioterapia sono responsabili dell'insorgenza o del peggioramento del linfedema, inoltre esiste una variabilità di incidenza del linfedema in funzione del dosaggio e della modalità operativa della terapia radiante [27].

#### *1.4 Stadiazione del linfedema*

La stadiazione del linfedema, proposta e ormai riconosciuta all'unanimità dalla Società Internazionale di Linfologia, prevede 4 stadi clinici:

- Fase 0. È rappresentata da uno stato latente o subclinico in cui, nonostante la compromissione del trasporto linfatico il gonfiore non è evidente. Può mantenersi mesi o anni prima che si verifichi un edema evidente (Fasi I-III). L'esame linfoscintigrafico generalmente è positivo.
- Fase I. È caratterizzata dalla presenza di edema dovuto ad un accumulo di liquidi ad elevato contenuto proteico, che nei primi tempi regredisce totalmente o parzialmente anche spontaneamente, senza terapia, con il riposo in posizione supina o con la semplice elevazione

dell'arto. La sua manifestazione è generalmente notturna. I sintomi possono essere sfumati e confusi con altre patologie: crampi saltuari, formicolio, talora prurito.

- Fase II. È caratterizzata dalla presenza di edema permanente, che regredisce solo parzialmente con i trattamenti. È riscontrabile una variabile ed individuale comparsa di degenerazione tissutale e neoproliferazione connettivale (riscontro con esami ECO, TAC, RMN). Non sono rare le complicanze infettive, spesso recidivanti, dei tessuti molli dermo-ipodermici: erisipela, linfangite, cellulite. L'elevazione degli arti da sola raramente riduce il gonfiore.
- Fase III. È caratterizzata da edema e proliferazione tissutale che comporta alterazione del normale profilo anatomico, con scomparsa delle salienze ossee e tendinee, talvolta fino a gradi estremi definiti e descritti con il termine elefantiasi. Le complicanze infettive sono frequenti, spesso cronico-persistenti; altrettanto frequenti appaiono le complicanze distrofiche cutanee quali linfocisti, papillomatosi, verrucosi linfostatici fino alle ulcerazioni. [21].

Esiste un'altra classificazione che si basa sulla differenza centimetrica delle circonferenze misurate in almeno uno dei punti nei vari punti di repere tra i due arti. Dal riscontro della misurazione delle varie circonferenze si hanno tre gradi di entità del linfedema [21]:

- lieve: se la differenza tra i due arti è minore di 3 cm;
- moderato: se la differenza è compresa tra 3 e 5 cm;
- grave: se la differenza è maggiore di 5 cm.

### *1.5. Diagnosi e monitoraggio*

Le linee guida per la diagnosi di linfedema non sono concordi nel decretare dei criteri oggettivi. La misurazione della circonferenza e del volume dei due arti e il loro confronto è la prima procedura attestata per la diagnosi e per il monitoraggio del linfedema. Il volume dell'arto può essere ottenuto con misurazioni dirette o indirette. Tra le prime vi è la volumetria ad acqua.

La volumetria ad acqua è una metodica che consente di misurare direttamente il volume dell'arto tramite immersione in acqua. L'arto viene immerso fino ad uno specifico livello all'interno di un contenitore precedentemente riempito di acqua e viene misurato il volume dell'acqua spostata dall'arto stesso; la misurazione avviene misurando l'innalzamento del livello dell'acqua all'interno del contenitore o raccogliendo e misurando l'acqua trascinata al di fuori dello stesso dopo l'immersione dell'arto. Tale tecnica ha mostrato una buona riproducibilità ed una elevata accuratezza [29].

La misurazione della circonferenza, con metro a nastro, invece è una misurazione indiretta. Tale metodologia, rispetto alla misurazione diretta, presenta il vantaggio di essere rapida, poco costosa, realizzata con mezzi facilmente reperibili ed alla portata di tutti.

Consiste nella misurazione precisa delle circonferenze dell'arto a vari livelli utilizzando un metro flessibile. Con questa tecnica il volume viene calcolato applicando formule per il calcolo di volumi di solidi geometrici (formula del tronco di cono), ai quali i vari segmenti di arto sono assimilati.

La misurazione delle circonferenze dell'arto può avvenire ad intervalli di 4, 7, 10 cm, oppure in punti predefiniti misurando la distanza tra questi (es. articolazione metacarpo-falangea, polso, 10 cm distalmente e 15 cm prossimalmente all'epicondilo). La scelta di intervalli di misurazione ristretti si basa sul concetto che l'accuratezza del calcolo dipende anche dalla distanza quindi dal numero totale di punti di misurazione [30].

Alcuni riferimenti numerici di diagnosi di linfedema sono la differenza di circonferenza degli arti di 2 cm, la differenza di volume di 200 mL, o una variazione di volume del 5 % [31]. Altri metodi di indagine utilizzati per la valutazione del linfedema sono: l'ultrasonografia e la linfoscintigrafia. La prima è un'ecografia dei tessuti molli con ecocolor doppler. Lo studio ultrasonografico del soggetto con linfedema fornisce informazioni riguardo le caratteristiche strutturali tissutali (distribuzione sovra- o sotto-fasciale dell'edema, presenza di ectasie di collettori linfatici, di laghi linfatici, condizioni di connettivizzazione, spessore dei diversi strati cutanei). La linfoscintigrafia, invece, è una metodica, basata sulla somministrazione sottocutanea di un radiofarmaco debolmente radioattivo, che permette non solo uno studio anatomico dei vasi linfatici ma anche una valutazione funzionale del sistema linfatico. L'anamnesi resta un momento fondamentale essendo fortemente orientativa per la diagnosi [17].

### *1.6. Tipi di trattamento*

Attualmente, il linfedema non possiede una cura risolutiva. Il linfedema può essere gestito solo con l'obiettivo di ridurre il volume dell'arto interessato e migliorarne la funzionalità, alleviare i sintomi, prevenire l'ulteriore ristagno di linfa e l'insorgenza di infezioni [26].

Le possibilità terapeutiche nel linfedema includono modalità operative e modalità conservative (non chirurgiche). La scelta è dettata dalla valutazione di variabili quali l'età, la comorbilità, la prognosi della malattia, gli aspetti psicosociali e il potenziale fisico del soggetto.

#### *1.6.1. Trattamento operativo*

Suami e Chang hanno classificato la chirurgia per il trattamento del linfedema in chirurgia ablativa e chirurgia fisiologica [32].

Nella chirurgia ablativa, i tessuti molli, che sono edematosi e fibrotici, vengono rimossi chirurgicamente con l'escissione diretta o con la liposuzione, detta anche lipectomia proteica ad aspirazione assistita.

La chirurgia fisiologica cerca di ristabilire la normale funzionalità linfatica creando vie

alternative per far drenare il liquido interstiziale.

Di recente sono state introdotte alcune tecniche di “supermicrochirurgia” per la cura del linfedema, quali:

- Le anastomosi linfatico-venose. L'intervento consiste nel collegare vasi linfatici a vene superficiali (subito sotto la pelle) di dimensioni di circa 0.5 millimetri allo scopo di “scaricare” i vasi linfatici che risultano ostruiti. L'intervento si effettua con l'utilizzo del microscopio intraoperatorio e con tecniche di microchirurgia attraverso piccole incisioni sul braccio o sulla gamba interessata.
- Trapianto di linfonodi. L'intervento consiste nel prelevare alcuni linfonodi con i loro vasi nutritivi da una zona del corpo (es. inguine, collo, ascella) per trasferirli a livello dell'arto che è interessato dal linfedema, ricollegando i vasi dei linfonodi a piccoli vasi locali con l'utilizzo del microscopio. La sede di prelievo dei linfonodi viene studiata utilizzando la linfoscintigrafia (metodica del “reverse mapping”), per selezionare quei linfonodi il cui prelievo non disturbi il normale drenaggio linfatico di quella zona.

Dopo i suddetti interventi chirurgici rimangono comunque necessarie, per molto tempo e spesso a vita, le terapie fisioterapiche decongestionanti e l'utilizzo di tutori elasto-contenitivi.

### *1.6.2. Trattamento conservativo*

Il trattamento conservativo nel linfedema può prevedere la somministrazione di farmaci e la terapia complessa decongestionante. Per quanto riguarda il primo, diversi studi hanno dimostrato che molti farmaci non sono efficaci nel linfedema e solo pochissimi offrono soluzioni a lungo termine. Paskett et al., in una revisione riguardante il linfedema correlato al cancro, hanno concluso che solo il selenito di sodio mostra avere un'efficacia come agente antinfiammatorio non tossico nel linfedema [33,34]. Attualmente, quindi il principale trattamento conservativo per la cura del linfedema è la terapia complessa decongestionante. Infatti, i due documenti quali il Consensus Document dell'International Society of Lymphology e il Position Statement della Lymphedema Association of North America la terapia complessa decongestionante è considerata è considerato il gold standard internazionale per la cura e il management del linfedema. Tale terapia comprende la cura della pelle, il linfodrenaggio manuale, il bendaggio compressivo, i tutori elasto-compressivi e la rieducazione motoria.

- Il linfodrenaggio manuale è una tecnica dolce di massaggio che comprende manovre e pressioni molto lente, ritmate e di lieve intensità, con lo scopo di accelerare il deflusso linfatico

dalle zone di stasi verso i canali di drenaggio, in modo da liberare lo spazio interstiziale dai liquidi che si sono accumulati. L'obiettivo di questa terapia manuale è quello di aumentare il riassorbimento di fluido interstiziale rimuovendolo dalle parti edematose e favorendone lo spostamento in aree che presentano un drenaggio linfatico normale. Il primo risultato clinico che si ottiene è una riduzione della consistenza dell'edema a cui segue una progressiva e graduale riduzione di volume della zona interessata, fino ad una stabilizzazione del quadro clinico. Il linfodrenaggio manuale ha anche effetto antalgico, immunologico, cicatrizzante (grazie alla rimozione dei cataboliti) e rilassante-sedativo. Il massaggio ritmico e delicato agisce sul sistema neurovegetativo, in particolare sul sistema parasimpatico, determinando quindi una regolazione del tono muscolare e un miglioramento del trofismo tissutale. Tuttavia, il drenaggio linfatico manuale da solo non comporta evidenti benefici [35].

- Il bendaggio compressivo consiste nell'applicare diverse tipologie di bende in sequenza con direzione disto-proximale terminando alla radice dell'arto. La pressione deve essere maggiore a livello distale riducendosi progressivamente. La compressione del bendaggio può avvenire in duplice maniera: attiva e passiva. La prima è la compressione diretta svolta dalle bende stesse, l'azione passiva consiste, invece, nel riassorbimento del liquido interstiziale durante la contrazione muscolare contro la parete rigida delle bende. L'aumento della compressione è ottenuto dal numero di strati di sovrapposizione delle bende e non dalla loro applicazione più stretta [36].

- I tutori elasto-compressivi consistono in un indumento compressivo (tutore) che deve aderire bene all'arto senza creare ostacolo alla circolazione sanguigna e linfatica. Il supporto elastico ha lo scopo di eseguire un massaggio sistematico durante il giorno facilitando, con la pressione differenziata esterna, il ritorno del circolo linfatico dell'arto superiore verso il cuore [36].

- La rieducazione motoria è una parte integrante della terapia complessa decongestionante. L'obiettivo di questo intervento è il recupero funzionale dell'arto interessato e la prevenzione delle possibili complicanze (come la retrazione della cicatrice, il dolore e la limitazione dell'articolazione del braccio) [10,23,37]. In questo percorso la rieducazione respiratoria è una tappa fondamentale, come verrà illustrato nel paragrafo successivo.

Altre terapie vengono consigliate per il trattamento del linfedema. Tra queste vi è la terapia compressiva pneumatica intermittente, nota anche come pressoterapia che può risultare utile solo in alcuni pazienti selezionati e in assenza di controindicazioni, nella fase di mantenimento

della terapia complessa decongestionante [38].

### *1.6.3 Rieducazione respiratoria*

Esiste un legame importante tra respirazione e sistema linfatico. La meccanica respiratoria, infatti ha un ruolo fondamentale nella circolazione linfatica. Pertanto, il trattamento di una patologia linfatica non può prescindere da una rieducazione respiratoria.

Un atto respiratorio è costituito da una fase inspiratoria e una espiratoria, regolate da un gradiente di pressione gassoso; nel corso dell'inspirazione la pressione all'interno delle cavità alveolari diminuisce leggermente rispetto alla pressione atmosferica (-2/-5 mmHg) permettendo all'aria di fluire verso le vie interne. Nella fase espiratoria i valori di pressione endoalveolare raggiungono i +3 mmHg e consentono così lo spostamento del volume d'aria verso l'esterno. Le variazioni di pressione avvengono a causa del cambiamento di volume della cavità toracica, conseguenza dell'alternanza tra contrazione e rilasciamento della muscolatura respiratoria [39].

I muscoli coinvolti in un atto respiratorio possono essere suddivisi in:

- **Muscoli inspiratori primari**

Il muscolo inspiratore primario per eccellenza è il diaframma. È il muscolo essenziale della respirazione in quanto da solo riesce ad aumentare i tre diametri del volume toracico: il diametro verticale per abbassamento del centro frenico; il diametro trasversale per l'innalzamento delle coste inferiori; il diametro antero-posteriore per l'innalzamento delle coste superiori mediato dallo sterno.

Durante l'inspirazione i muscoli intercostali esterni si contraggono, coadiuvando la salita delle coste e aumentando il volume trasverso della gabbia toracica.

- **Muscoli inspiratori accessori**

La muscolatura accessoria interviene nella respirazione forzata laddove si richieda una ventilazione a frequenze e/o a volumi correnti elevati. La maggior parte dei muscoli respiratori che coinvolgono l'arto superiore, se la spalla è abdotta, sono efficaci inspiratori, mentre, ad arti superiori addotti sono potenti espiratori. Questo concetto vale soprattutto per il piccolo e gran pettorale, muscoli che, facendo punto fisso sulle loro inserzioni, aiutano nel sollevamento della gabbia toracica. Anche i muscoli scaleni e sternocleidomastoideo partecipano all'espansione verticale della gabbia toracica, mentre il muscolo trapezio e gran dentato all'espansione orizzontale.

- **Muscoli espiratori**

In condizioni di riposo il processo espiratorio non necessita di un intervento muscolare. Le

forze che permettono il compimento di questa fase sono le seguenti: la tensione elastica dei polmoni e delle coste, la forza gravitazionale, la risalita della cupola diaframmatica data dall'elasticità della parete addominale e dalla pressione intratoracica, il tono dei muscoli intercostali interni. La muscolatura addominale ha azione contenitiva dei visceri presenti al suo interno. La sua contrazione sposta il diaframma cranialmente, permettendo un migliore svuotamento polmonare e una più favorevole posizione delle fibre diaframmatiche per la successiva inspirazione [12].

L'analisi della fase inspiratoria è importante per l'impostazione di un programma di rieducazione respiratoria. L'inspirazione completa prevede il giusto e sincrono bilanciamento di tre fasi:

1. Inspirazione diaframmatica o addominale: avviene quando le fibre muscolari del diaframma si abbassano. Questa discesa è limitata dalla pressione dei visceri e dal sistema sospenditore del pericardio connesso al centro frenico. L'estroffessione dell'addome ci fa capire di quanto sia avvenuta la discesa della cupola diaframmatica.
2. Inspirazione toracica media: avviene ad opera dei muscoli intercostali esterni che aumentano il diametro trasverso dell'addome.
3. Inspirazione toracica alta o claveare: avviene ad opera della porzione polmonare apicale che è fissata alla clavicola e alla prima costa. Questa fase dell'inspirazione non è presente nella respirazione fisiologica e rilassata, ma solamente durante l'inspirazione forzata e massimale [39].

L'influenza della funzione diaframmatica su altri sistemi è spiegata dai rapporti. Una corretta respirazione dovrebbe favorire l'utilizzo di questo muscolo e limitare quello dei muscoli accessori. I benefici che ne derivano non riguardano solamente l'attività respiratoria ma coinvolgono anche altri sistemi di seguito elencati:

- il rapporto con il pericardio mediante vari legamenti spiega la corrispondenza tra respirazione e attività cardiaca. Il diaframma ha un ruolo fondamentale nel ritorno venoso ossia la quantità di sangue che ritorna al cuore in un minuto. La funzione diaframmatica crea un gradiente pressorio tra le parti sopra e sottodiaframmatiche della vena cava inferiore che richiama il sangue verso l'atrio destro e aumenta il ritorno venoso;
- il diaframma è in relazione neurologica con il nervo frenico e il nervo vago. Il nervo frenico appartiene al plesso cervicale, attraversa il collo e il mediastino sino a raggiungere il diaframma al quale fornisce un'azione motoria. Alcune fibre parasimpatiche del nervo vago attraversano l'addome passando nello iato esofageo del

diaframma si dividono più rami che vanno a innervare l'intestino e lo stomaco. Durante la respirazione diaframmatica, il diaframma si muove in alto e in basso stimolando il nervo vago, che ha un ruolo molto importante legato alla fase della digestione e all'assorbimento dei nutrienti, e si occupa inoltre di attivare i meccanismi di rigenerazione cellulare;

- il diaframma è connesso con l'esofago e con lo stomaco tramite legamenti e fibre muscolari, per questo ha un'importante influenza diretta sulla digestione per l'azione di compressione durante l'inspirazione e decompressione durante l'espiazione;
- secondo le catene cinetiche proposte da Mezières il diaframma partecipa alla catena antero- inferiore (formata dal tendine centrale, diaframma, ileopsoas e fascia iliaca) ed alla catena anteriore del collo altresì detta catena muscolare inspiratoria (formata dai muscoli nucali piccolo e grande retto posteriore, dal lunghissimo di capo e collo e dal tendine centrale che collega il rachide cervicale al diaframma e all'asse viscerale). A questo proposito si spiega come una condizione cronica di accorciamento o disfunzione del diaframma abbia come conseguenza vizi o paramorfismi posturali. In caso di ritrazione il diaframma si trova più basso e teso e questo causa una rigidità della gabbia toracica, dei muscoli del collo e ripercussioni sul rachide [40].
- Il diaframma ha una correlazione anatomica anche con il sistema linfatico. Il dotto toracico è il più ampio e importante canale linfatico: tramite esso la linfa si riversa nel sangue venoso. È situato nella parte superiore dell'addome, dietro il peritoneo. Raccoglie tutta la linfa del corpo, ad esclusione di quella proveniente dal braccio destro, dalla parte destra del torace, dal collo e dalla testa, che invece viene raccolta dal dotto linfatico destro. Ha origine dalla confluenza dei tronchi lombare destro, lombare sinistro e intestinale, che si uniscono in una dilatazione chiamata cisterna di Pequet all'altezza delle prime vertebre lombari. Penetra nel torace attraverso l'orifizio aortico del diaframma, decorre nel mediastino posteriore fino a sfociare nella vena succlavia di sinistra, dove la linfa rientra nella circolazione sanguigna [41,42].

La linfa, inoltre, scorre sempre e solo in direzione centripeta e il suo moto, a differenza di quanto avviene nel sistema cardiovascolare, non è dato dall'azione di un organo motore, bensì dall'azione congiunta di più componenti:

- **Movimenti respiratori:** le dilatazioni e le compressioni della gabbia toracica determinate dalla respirazione esercitano un'azione "a pompa" soprattutto a carico del dotto toracico. La linfa viene spinta nel sistema sanguigno in fase di espiazione, mentre viene richiamata nel dotto toracico in corso d'inspirazione.

- **Contrazioni muscolari:** comprimono i vasi “spremendo” la linfa lungo il loro decorso. I linfonodi e l’azione di apposite valvole impediscono il suo reflusso, garantendo così un moto unidirezionale.
- **Pulsazioni arteriose:** imprimono un movimento che sollecita la contrazione delle pareti dei vasi linfatici.
- **Cambiamenti posturali-movimenti propri dei vasi linfatici:** controllati dal sistema nervoso autonomo, che agisce direttamente sulle fibre muscolari lisce del vaso [41].

### *1.6.3. Attività motoria adattata*

I dati presenti in letteratura dimostrano l’efficacia di interventi di attività fisica nel migliorare gli esiti e la qualità di vita delle donne operate di tumore al seno [12]. Le linee guida dell’esercizio fisico per i sopravvissuti al cancro dell’American College of Sports del 2019 mettono in evidenza il ruolo dell’esercizio fisico nell’attenuare ed evitare alcune conseguenze psicologiche e fisiologiche del malato oncologico. In particolare, l’esercizio fisico durante e/o dopo il trattamento del cancro al seno può prevenire il declino e/o migliorare la fitness cardiorespiratoria, la composizione corporea (a livello della massa muscolare e della mineralizzazione delle ossa), la funzione immunitaria, la forza e la flessibilità. I benefici includono anche il miglioramento dell’immagine corporea, dell’autostima, dell’umore e dell’ansia.

Inoltre, l’evidenza di studi di coorte multipli dimostra che l’attività fisica post-diagnosi può essere associata alla riduzione di recidiva della malattia e di comorbilità molto comuni quali osteoporosi, diabete e malattie cardiache [43].

Una revisione di 9 studi randomizzati e non randomizzati, che hanno coinvolto 452 donne, ha studiato l’effetto dell’esercizio fisico esclusivamente in donne in terapia adiuvante (chemioterapia e radioterapia) per tumore della mammella (stadio I-III); i parametri indagati sono stati la fitness cardiorespiratoria, la fatica ed effetti collaterali della terapia come disturbi del sonno, nausea, funzione immunitaria, disturbi dell’umore. È stato dimostrato che l’attività fisica migliora la funzionalità cardio-respiratoria aiutando a riacquistare la capacità di compiere le attività abituali, spesso compromesse dai trattamenti. Non è emerso invece un miglioramento significativo sugli altri parametri considerati [44].

Per quanto riguarda l’attività motoria e il linfedema a carico dell’arto superiore, secondario a linfadenectomia ascellare per patologia oncologica gli studi presenti in letteratura hanno evidenziato che non c’è associazione tra l’esercizio e l’insorgenza o l’aggravamento del linfedema [12]. Tuttavia, la prova di un possibile beneficio, in termini di diminuzione del

volume del braccio affetto, non è ancora emersa.

L'esercizio fisico stimola il meccanismo di pompaggio muscoloscheletrico che aumenta sia il ritorno venoso che linfatico; si ipotizza inoltre che un intervento motorio specifico per la parte superiore del corpo possa indurre una stimolazione del sistema simpatico dei vasi linfatici aumentando la linfangiomotricità contribuendo in tal modo alla gestione a lungo termine del linfedema [12]. Un'altra ipotesi sulla ragione fisiologica dell'efficacia dell'esercizio fisico è lo sviluppo di vasi linfatici collaterali, parallelamente all'aumento della densità capillare del sistema arterioso [45]. La morbilità della spalla e del braccio sono alcune tra le principali complicanze a lungo termine del trattamento del cancro al seno e coinvolgono direttamente i tessuti neuromuscoloscheletrici di una o più regioni dell'articolazione della spalla. Tale morbilità si traduce in una spalla rigida, in una diminuzione del *Range Of Motion* (ROM), in una debolezza muscolare, in dolore persistente e in disturbi sensoriali [46].

Può essere compromessa la motricità fine e grossolana, causando delle disfunzioni nello svolgere le normali attività quotidiane (es. il lavoro, le attività domestiche, la cura personale, le attività ricreative e relazionali) [47]. L'intervento motorio migliora la mobilità articolare dell'arto superiore e diminuisce la differenza di mobilità tra i due arti superiori, migliorando così la simmetria del movimento. Il dolore acuto o cronico è una complicanza post-trattamento spesso riferita dalle pazienti affette da tumore al seno. Questo potrebbe essere dovuto alla tendenza dei pazienti ad adottare una postura protettiva e a ridurre l'uso del braccio, con conseguenti cambiamenti a lungo termine nella funzionalità muscolare [47]. L'esercizio fisico ha un ruolo importante nel miglioramento della postura e nella riduzione della sintomatologia dolorosa, come dimostrano in molti studi scientifici [47-49].

Riguardo alla tipologia di esercizio fisico da preferire in un programma motorio adattato, in soggetti con linfedema dell'arto superiore, in letteratura sono presenti solo studi che, in contrapposizione al passato, dimostrano che l'esercizio di resistenza non peggiora questa patologia. Gli interventi di lavoro contro resistenza (pesi leggeri o pesanti, elastici, macchine) con intensità da moderata ad alta, non aumentano il volume dell'arto e non aggravano la sintomatologia dolorosa; altresì il lavoro di resistenza migliora significativamente la forza e la resistenza muscolare, di cui spesso sono carenti i soggetti con linfedema [50]. Tuttavia, sono necessari ulteriori indagini a riguardo.

#### 1.6.4. Agopuntura

L'agopuntura è una forma di terapia medica non tradizionale che rientra all'interno della più ampia Medicina Tradizionale Cinese. Questo tipo di trattamento consiste nell'utilizzo di sottili

aghi metallici che vengono usati per stimolare delle zone cutanee specifiche, chiamate agopunti. L'obiettivo finale è quello di ristabilire un equilibrio alterato del corpo. In Italia l'esercizio dell'agopuntura è riservato ai medici in possesso sia dell'abilitazione alla professione medica che dei titoli adeguati. Relativamente al trattamento del linfedema esistono in letteratura evidenze circa l'efficacia dell'agopuntura nel coadiuvare la gestione e la cura di questa patologia. Le caratteristiche antiflogistiche, antalgiche e vasomotorie proprie del meccanismo d'azione dell'agopuntura sono da tempo note [51,52]. Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato che l'agopuntura è utile nella gestione della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia, soprattutto nella fase acuta [53,54].

Cassileth et al., hanno condotto uno studio pilota attualmente più accreditato e rigorosamente progettato per indagare l'assenza di eventi avversi e l'efficacia del trattamento dell'agopuntura in soggetti con linfedema dell'arto superiore correlato al cancro al seno. Hanno utilizzato un trattamento di agopuntura standardizzato per il trattamento del linfedema: sono stati posizionati 14 aghi, di cui 4 nel braccio con linfedema, al fine di dimostrare la sicurezza dell'utilizzo di aghi negli arti colpiti da linfedema. Il protocollo ha incluso soggetti con linfedema cronico (da sei mesi a 5 anni) ed ha previsto un intervento bisettimanale (30 minuti a seduta) per 4 settimane. Dall'analisi dei dati hanno concluso che non si sono verificate infezioni o aggravamenti del linfedema né durante l'intervento né durante i 6 mesi successivi. Inoltre, il 33% (su un totale di 33 soggetti) dei pazienti ha avuto una riduzione del linfedema maggiore del 30% dopo il trattamento di 4 settimane e il 55% dei pazienti una riduzione del 20%. Questa riduzione diminuisce gradualmente nei 6 mesi successivi alla fine del trattamento [55].

Dagli studi presenti in letteratura si evince, quindi che pur considerando le limitazioni numeriche dei campioni, l'agopuntura ha un ruolo nella riduzione volumetrica del braccio con linfedema seppur temporanea.

### *1.7. Prevenzione e ricerche future*

Attualmente non vi sono ad oggi strumenti efficaci per un trattamento risolutivo del linfedema quindi gli obiettivi da perseguire sono legati alla prevenzione della sua insorgenza, al controllo della sua evoluzione ed alla possibilità per il paziente di subire il minor danno possibile in relazione ad una migliore qualità di vita.

Dall'analisi delle osservazioni cliniche, degli studi randomizzati e osservazionali (principalmente studi di coorte prospettici) non è emersa alcuna certezza sull'eziologia e sulle cause scatenanti il linfedema. Tuttavia, molto si è potuto scoprire sui fattori di rischio. Come già visto, l'esercizio fisico

non aumenta il rischio di sviluppare linfedema, è efficace tanto nella sola modalità aerobica, quanto in associazione con l'esercizio di resistenza.

Riguardo all'associazione tra il tipo di trattamento oncologico ricevuto e l'insorgenza del linfedema, molti studi sembrano tendere verso la radioterapia come maggior fattore di rischio.

Le complicanze del linfedema sono differenti a seconda che si tratti dell'asportazione del solo linfonodo sentinella o di parziale/totale linfadenectomia ascellare. Infatti, dopo l'ablazione del solo linfonodo sentinella sono notevolmente ridotti i casi di dolore e disturbi sensitivi all'arto, mentre con un'asportazione numerica maggiore dei linfonodi aumenta l'incidenza di linfedema che può essere anche superiore al 50% [56].

Nel tentativo di identificare il linfedema ed intervenire precocemente nella sua gestione, i ricercatori stanno attualmente studiando ulteriori misure preventive, incluso l'intervento chirurgico, per coloro che sono più a rischio di sviluppo della malattia. Una corrente attualmente percorsa è quella della ricerca genetica, che si pensa possa avere un ruolo anche nel linfedema secondario, ma ci sono ancora poche evidenze scientifiche.

Infine, i ricercatori stanno considerando anche i tempi di intervento. Le pratiche attuali prevedono che la misura conservativa sia la prima utilizzata al momento in cui il linfedema viene diagnosticato. Qualora questo fallisse, vengono considerati metodi più invasivi, come la chirurgia. Questa procedura della medicina occidentale viene messa in discussione dalla tesi secondo cui, attendere il fallimento della terapia conservativa comprometterebbe il sistema linfatico residuo e quindi il futuro intervento chirurgico. Per questo, la maggior parte dei chirurghi raccomanda procedure fisiologiche per i pazienti allo stadio II o III del linfedema [12].

Nonostante i progressi della ricerca sul sistema linfatico negli ultimi cento anni sussistono ancora molti interrogativi riguardo al linfedema dell'arto superiore conseguente a carcinoma mammario, Non sono ancora ben chiare le stime esatte sull'incidenza e sulla prevalenza, poiché non esiste ancora una tecnica di misurazione universalmente adottata e riconosciuta. È infine necessaria ulteriore ricerca per definire un metodo di trattamento più efficace e risolutivo.

## **RICERCA PERSONALE**

### **2. MATERIALI E METODI**

#### *2.1. Materiali: il campione di studio*

Lo studio è stato condotto, previo consenso informato, su 30 soggetti, nello specifico 29 donne e un uomo, con età compresa tra 42 e 79 anni reclutati presso il Centro di Riabilitazione Oncologico (Ce.Ri.On.) di Firenze, per partecipare ad un percorso di attività motoria adattata (AMA) incentrato su un esercizio specifico adattato o ad un ciclo di trattamento di agopuntura per il management del linfedema cronico di grado medio-grave a carico dell'arto superiore.

I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

- presenza di linfedema cronico medio-grave secondario a trattamento per carcinoma mammario (considerando una differenza di circonferenza tra l'arto affetto e quello sano  $\geq 3$  cm almeno in un punto di reperi già trattato con le terapie fisioterapiche convenzionali;
- conclusione del ciclo riabilitativo previsto dal piano individuale,
- invio del medico oncologo responsabile della riabilitazione del Ce.Ri.On.

I criteri di esclusione sono stati:

- note o sospette complicanze legate al tumore (recidiva locale, metastasi a distanza o ripresa di malattia);
- pregressa o recente chirurgia, patologia o trauma della spalla omolaterale al linfedema,
- eventuali controindicazioni mediche a svolgere attività fisica (come scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, diabete grave, ipertensione non controllata).

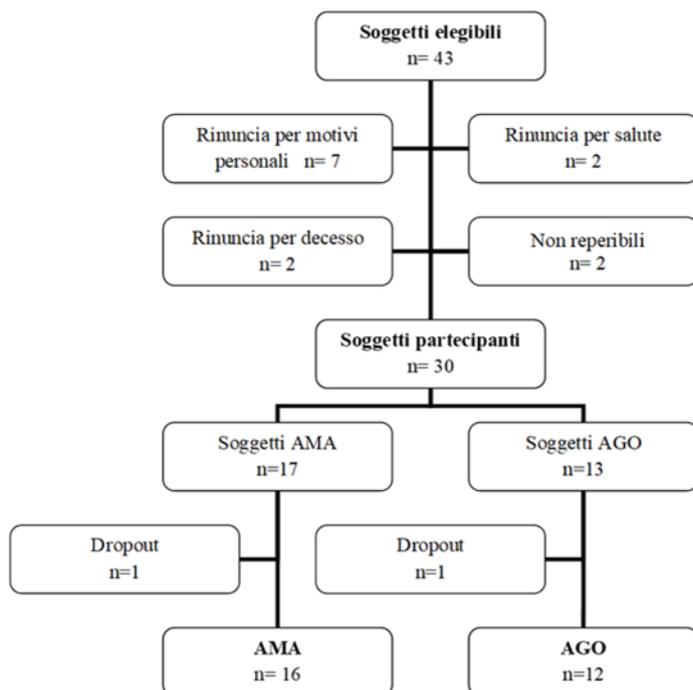
Dopo il completamento del trattamento del carcinoma mammario (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, e/o terapia ormonale) e alla fine della fisioterapia riabilitativa, che comprendeva la mobilizzazione attiva e passiva dell'arto, il linfo-drenaggio, l'eventuale pressoterapia e l'utilizzo di bendaggi compressivi, i soggetti sono stati reclutati sulla base dell'esame obiettivo, presente nella cartella clinica, effettuato dal medico oncologo della struttura di riferimento, che peraltro ha redatto l'autorizzazione per la partecipazione allo studio. Tutti i pazienti per i quali era stato prescritto l'utilizzo del bracciale elasto-contenitivo hanno continuato ad indossarlo.

Sono stati, quindi, identificati 88 soggetti affetti da linfedema, di cui solo 43, elegibili secondo i criteri di inclusione, sono stati contattati telefonicamente.

Durante il contatto telefonico è stato presentato l'intero progetto e sono stati proposti sia il percorso di AMA che il percorso di AGO. In particolare, sono stati esposti i dettagli organizzativi dei differenti percorsi ossia la durata dell'intervento e delle sedute, il numero, la frequenza e la tipologia delle valutazioni da effettuare. Il reclutamento nei due differenti percorsi è avvenuto in base alla scelta

volontaria dei partecipanti che hanno considerato le loro personali preferenze e disponibilità (Diagramma 1). Dato che un soggetto per gruppo non ha portato a termine il percorso, l'analisi dei dati relativa al confronto tra il baseline e la valutazione post-intervento è stata eseguita su 16 soggetti del gruppo AMA e 12 del gruppo AGO (Diagramma 1).

**Diagramma 1: Reclutamento dei soggetti e partecipanti allo studio**



Il reclutamento, le valutazioni e gli interventi di AMA e AGO sono stati effettuati presso il Ce.Ri.On nel periodo tra Settembre 2018 e Dicembre 2019.

## 2.2. Metodi: presa in carico e valutazione

I partecipanti allo studio sono stati valutati una settimana prima dall'inizio del percorso proposto (baseline) ed alla fine (post-intervento). Successivamente, per verificare l'andamento e le eventuali variazioni del linfedema sono state eseguite due ulteriori valutazioni a distanza rispettivamente di 3 e 4 mesi dalla presa in carico.

La presa in carico è stata suddivisa in quattro valutazioni:

1) Una **visita medica** eseguita dal medico responsabile della riabilitazione che prevedeva un'anamnesi e la misurazione centimetrica della differenza di circonferenza tra i due arti. Utilizzando un metro a nastro sono state, pertanto, misurate le circonferenze dell'arto a vari livelli a partire dal

polso e proseguendo ad intervalli di 4 cm. Di ogni segmento è stato calcolato il volume attraverso la formula del tronco di cono “frustum metod”:  $V_{limb} = S_p (X^2 + Y^2 + XY) h/3$ . Sono stati poi sommati i volumi dei diversi segmenti di arto per individuare il volume dell'arto complessivo [29,57,58].

Inoltre, ai soggetti è stato somministrato il questionario Upper Limb Lymphedema 27 (ULL27) (Allegato 1). L'ULL27 è un questionario di autovalutazione della qualità di vita percepita, specifico per il linfedema secondario dell'arto superiore. È composto da una scala di 27 item che identificano tre dimensioni correlate alla qualità di vita (aspetto fisico, psicologico e sociale). Ogni item dispone di 5 possibili risposte (mai, raramente, qualche volta, spesso, sempre) alle quali viene assegnato un punteggio da 1 a 5. Il punteggio totale ottenuto viene calcolato con un'apposita formula ed un minor punteggio corrisponde ad una migliore qualità della vita [3,59,60].

È stata inoltre effettuata la valutazione del distress con la scala del Termometro del Disagio (DT) che identifica il livello di stress relativo in modo specifico al linfedema (Allegato 2). La valutazione del dolore è stata effettuata con scala Numerical Rating Scale (NRS). L'NRS è una scala utile a misurare il dolore percepito, il quale viene descritto su un range numerico che va da 0 a 10, dove 0 corrisponde ad assenza di dolore, mentre 10 al massimo dolore percepibile (Allegato 3).

Infine, ai pazienti è stato somministrato il questionario Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), strumento composto da due scale a 7 items, una per la valutazione dell'ansia e l'altra per la valutazione della depressione. Ogni item dispone di un punteggio che va da 0 a 3, dove quest'ultimo è il valore che rappresenta maggior disagio. Il risultato finale si ottiene sommando i valori delle singole risposte. La codifica del risultato si basa sui seguenti range: un punteggio minore di 9 rappresenta assenza di malattia, un punteggio di 9-10 una sintomatologia lieve, un punteggio compreso tra 11 e 14 sintomatologia moderata ed infine, un punteggio compreso tra 15 e 21 una sintomatologia grave [61,62] (Allegato 4).

2) Una **misurazione dei principali indici antropometrici** cioè altezza, peso, BMI, misurazione centimetrica della circonferenza vita e fianchi. Inoltre, è stata eseguita l'analisi della composizione corporea con identificazione di massa magra, massa grassa distrettuale (riferita al braccio con linfedema) e percentuale di acqua corporea totale intra ed extra cellulare con bilancia Tanita MC-780 (Tanita Europe, Amsterdam, Olanda).

3) Una **prima visita medica di Medicina Tradizionale Cinese** che ha permesso di formulare una terapia personalizzata. Sono stati indagati: regolarità del ritmo cardiaco, disturbi respiratori, appetito, digestione, problemi urinari, mestruali, dolori in genere, qualità del sonno, sogni, predilezione per un sapore, climi preferiti o sgraditi. Il medico ha potuto anche coadiuvarsi con una visita clinica

occidentale: ha ricercato punti dolenti al tatto sulla superficie corporea, ha palpato l'addome, ha esaminato attentamente la lingua del paziente, gli occhi, ed ha apprezzato il battito cardiaco al polso radiale, prendendolo sia a destra che a sinistra, esercitando dapprima una pressione lieve, poi più profonda. Dopo di che il medico è stato in grado di presentare un quadro sulle possibilità della Medicina Tradizionale Cinese nel caso specifico e ha definito il trattamento necessario. L'intervento AGO prevedeva due cicli di sei sedute ciascuno, eseguiti alla distanza di due mesi con una durata complessiva di circa cinque mesi.

4) Una **valutazione AMA** che è stata svolta al fine di programmare l'attività presso il Ce.Ri.On i soggetti sono stati sottoposti alle seguenti misurazioni: test di forza della mano attraverso un dinamometro (hand grip test) [63] ed è stata misurata la mobilità articolare del polso utilizzando sensore inerziale miniaturizzato (Moover, Sensor Medica, Montecelio – Roma, Italia) [3,64]. Inoltre, ad ogni valutazione veniva consegnato ai soggetti un libretto da compilare (Allegato 5) con lo scopo di monitorare sia l'esecuzione dell'esercizio con la tavoletta sia l'attività fisica svolta a casa dai soggetti durante i mesi del progetto. Si componeva delle seguenti parti:

1. pagina iniziale che conteneva i dati anagrafici e la data di consegna;
2. istruzioni alla compilazione;
3. scheda per l'autovalutazione dell'intensità;
4. esempio di compilazione della griglia di annotazione delle attività;
5. griglia per l'attività da compilare suddivisa in settimane.

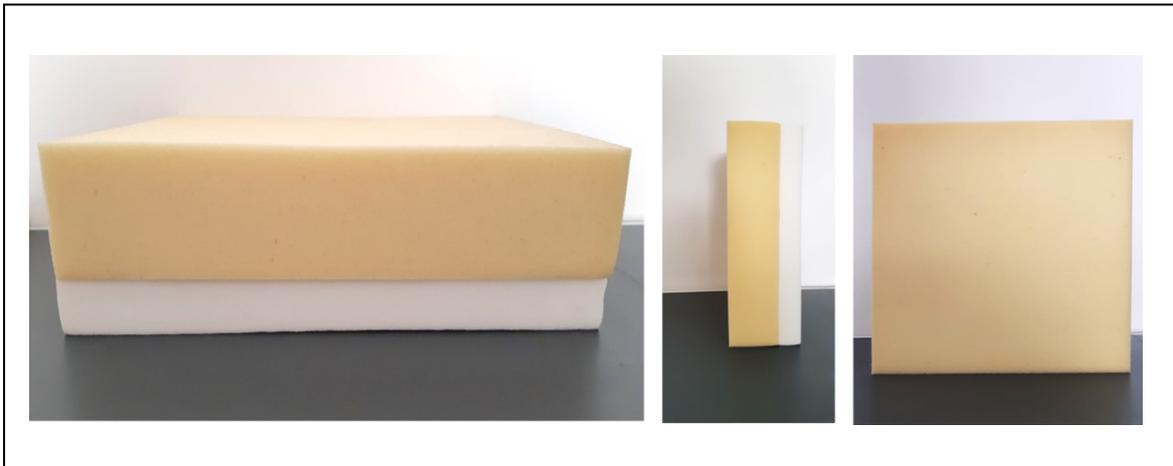
Ad ogni valutazione di controllo veniva chiesto di consegnare il libretto compilato nel mese precedente.

La durata del ciclo di AMA è stata di due mesi: sono state svolte 15 sedute di gruppo della durata di 50 minuti ciascuna, con frequenza bisettimanale, in giorni non consecutivi. Tale lavoro, inoltre, è stato implementato con un gesto tecnico-motorio specifico, svolto a domicilio dai soggetti, per due volte a settimana (da eseguire la mattina in giorni differenti rispetto alle lezioni di gruppo svolte in presenza). L'esercizio specifico adattato è stato svolto attraverso l'utilizzo di una tavoletta propriocettiva denominata "*Hand Walk*" pensata e realizzata per questo progetto (Figura 1).

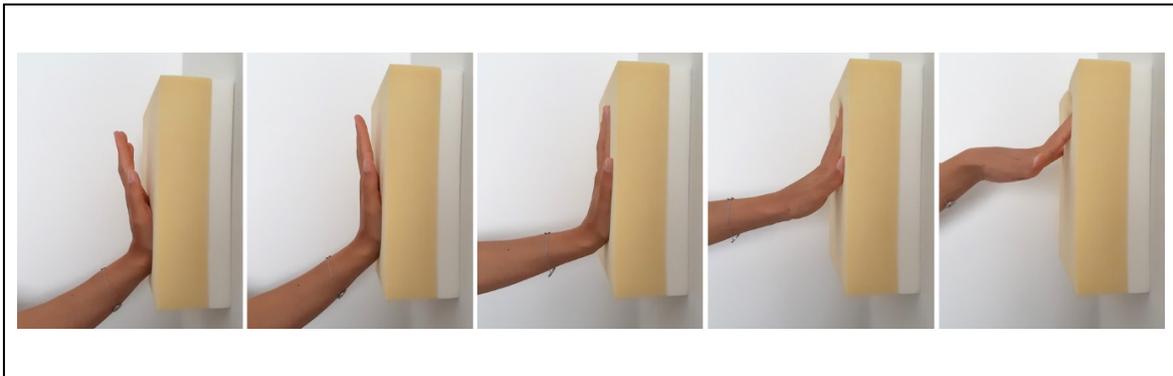
#### **Tavoletta propriocettiva *Hand Walk*:**

L'idea dell'utilizzo di un attrezzo specifico dedicato alla mobilità del braccio e della mano, affetti da linfedema, nasce dall'esperienza sul campo nell'ambito dell'attività motoria adattata in ambito oncologico. In particolare, è stato pensato e poi realizzato uno strumento (Figura 1) in grado di

migliorare il lavoro propriocettivo della mano e del polso nei movimenti di flesso-estensione del braccio. Per l'assemblaggio sono stati utilizzati due differenti materiali, uno più rigido (parte bianca), avente la funzione di base e realizzato con polietilene espanso (ETHAFOAM, densità 105 Kg\m3, temperatura utilizzo °C -60+80, resistenza alla compressione 110 KPa) ed uno più morbido (parte gialla) realizzato con una gomma poliuretanicca al 100%, realizzata in stampo chiuso (densità 52 Kg m<sup>3</sup> +/- 5%) su cui veniva eseguito il movimento tecnico di *roll-up* (srotolamento) dell'articolazione metacarpo-falangea (Figura 2).



**Figura 1 - Tavoletta Propriocettiva "Hand Walk".**



**Figura 2 - Movimento tecnico di roll-up (srotolamento) dell'articolazione metacarpo-falangea.**

La tavoletta, per lo svolgimento dell'esercizio, veniva posizionata al muro. Per le caratteristiche individuali dei rapporti antropometrici relativi ad altezza e lunghezza dell'arto superiore, il posizionamento alla parete era calcolato analiticamente per ogni soggetto. I parametri per la misurazione del posizionamento al muro rispettavano le seguenti caratteristiche (Figura 3):

- a) il soggetto doveva essere posizionato di lato allo strumento con il braccio in abduzione

di circa 90°;

- b) l'articolazione del polso doveva essere posizionata all'incirca all'altezza della spalla;
- c) il gomito doveva essere leggermente flesso.

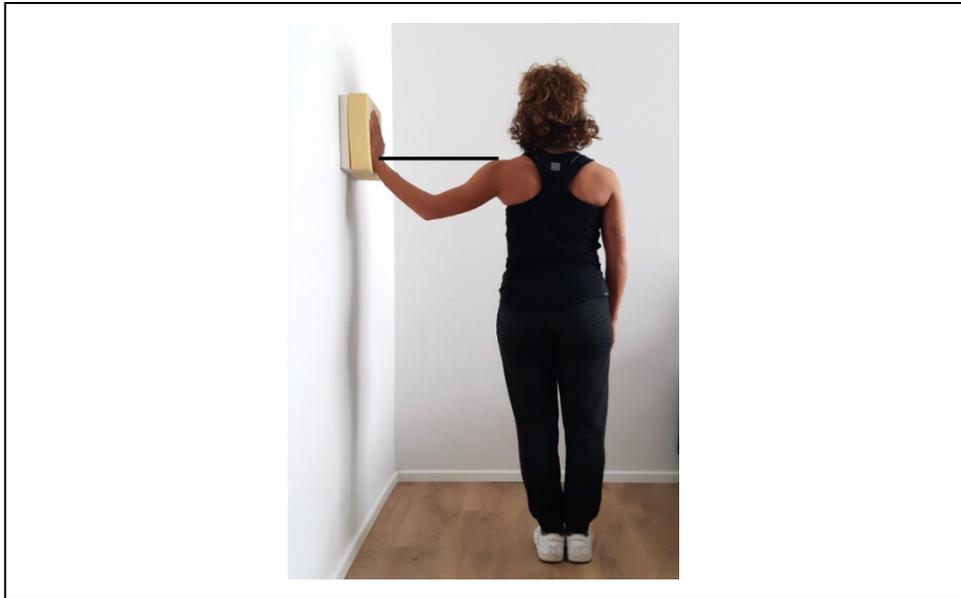


Figura 3 - Posizionamento corretto dell'Hand-Walk al muro.

Nel caso in cui questa posizione provocasse al soggetto una sensazione di fastidio o di dolore veniva leggermente modificata, senza, ovviamente, compromettere l'esecuzione del movimento.

Dopo i due mesi di attività in presenza presso il Ce.Ri.On, per i successivi due mesi, è stato chiesto ai soggetti di continuare con l'esercizio specifico a domicilio. In questo caso le indicazioni sono state di eseguire l'esercizio (preferibilmente la mattina, 6/8 ripetizioni per 3 serie) tre volte a settimana in giorni non consecutivi.

5) Alla fine del percorso, ai partecipanti di entrambi i gruppi, è stato consegnato un questionario di gradimento compilato in forma anonima. Il questionario prevedeva quattro quesiti che hanno indagato rispettivamente l'organizzazione del progetto, la sua utilità ed efficacia, la percezione del miglioramento della mobilità e della funzionalità dell'arto superiore, la percezione del miglioramento in relazione alla riduzione dell'edema. I soggetti hanno assegnato un valore compreso su una scala da 1 (non soddisfatto) a 5 (molto soddisfatto) (Allegato 6).

### *2.2.1. Protocollo di lavoro*

#### **Intervento con Agopuntura**

Hanno partecipato a questo percorso 13 soggetti. Nel corso delle sedute di AGO, il medico operatore, ha utilizzato, per la terapia agopunturale, aghi sterili monouso per agopuntura. Il trattamento con agopuntura ha previsto la valutazione delle caratteristiche del paziente ad ogni seduta tramite

diagnostica pulsologica e valutazione dell'aspetto della lingua, elementi fondamentali per la diagnostica in Medicina Tradizionale Cinese, sulla base dei quali sono stati adeguati i punti da utilizzare per la terapia scegliendo di volta in volta quelli ritenuti necessari. L'Agopuntura non prevede l'assunzione o l'iniezione di sostanze farmacologiche, quindi può essere associata ad altri trattamenti. L'introduzione degli aghi nella cute solitamente è indolore, ma in alcuni punti può provocare effetti quali dolore, sensazione di scossa, un leggero fastidio nelle zone più infiammate, innervate o dotate di minor tessuto sottocutaneo. Se l'ago avesse provocato dolore, il paziente avrebbe dovuto informarne immediatamente il medico operatore.

### **Intervento di Attività Motoria Adattata**

Hanno partecipato a questo percorso 17 soggetti. Per organizzare l'attività sono stati formati 3 gruppi di lavoro, composti rispettivamente da 5 soggetti per i primi due gruppi e 6 soggetti nell'ultimo. Il primo gruppo ha svolto AMA dal 10.09.18 al 31.10.18. Il secondo gruppo ha svolto attività dal 30.01.19 al 20.03.19 ed il terzo dal 05.04.2019 al 22.05.2019.

Il percorso è stato organizzato in modo che ogni ciclo di AMA prevedesse 15 sedute totali della durata di 50 minuti ciascuna con frequenza bisettimanale. In particolare, ogni seduta del protocollo AMA prevedeva una fase iniziale di ginnastica respiratoria, una fase centrale di esercizi specifici e una fase finale con esercizi di respirazione e rilassamento. Il diagramma in Figura 4 rappresenta lo schema dell'attività proposta. La prima seduta è stata utilizzata per spiegare la modalità di esecuzione del protocollo e per esporre gli obiettivi dell'attività motoria. Inoltre, è stata presentata la tavoletta propriocettiva e sono state prese le misure di posizionamento per ciascun soggetto riportate poi sul libretto. Sempre durante la prima seduta, l'operatore ha illustrato l'esecuzione del movimento e seguito ogni partecipante nell'apprendimento del gesto stesso. Questo primo momento è stato utile sia per far conoscere le persone all'interno del gruppo sia per far comprendere ai soggetti l'importanza della frequenza al corso, contribuendo a creare un'elevata adesione. La motivazione a svolgere un'attività motoria è fondamentale al fine di raggiungere l'obiettivo prefissato. In questo caso lo scopo dell'attività era quello di, attraverso l'applicazione di un protocollo motorio specifico e strutturato, diminuire il volume del braccio affetto da linfedema e di migliorare la qualità della vita dei soggetti.

Nella prima fase del protocollo (dalla prima alla quinta seduta) l'attenzione è stata posta, in modo particolare, sulla presa di coscienza del corpo e della respirazione, solo successivamente sono stati proposti i primi esercizi per l'arto superiore. Nella seconda e terza fase, ad inizio e fine attività, sono stati sempre proposti alcuni esercizi di ginnastica respiratoria.

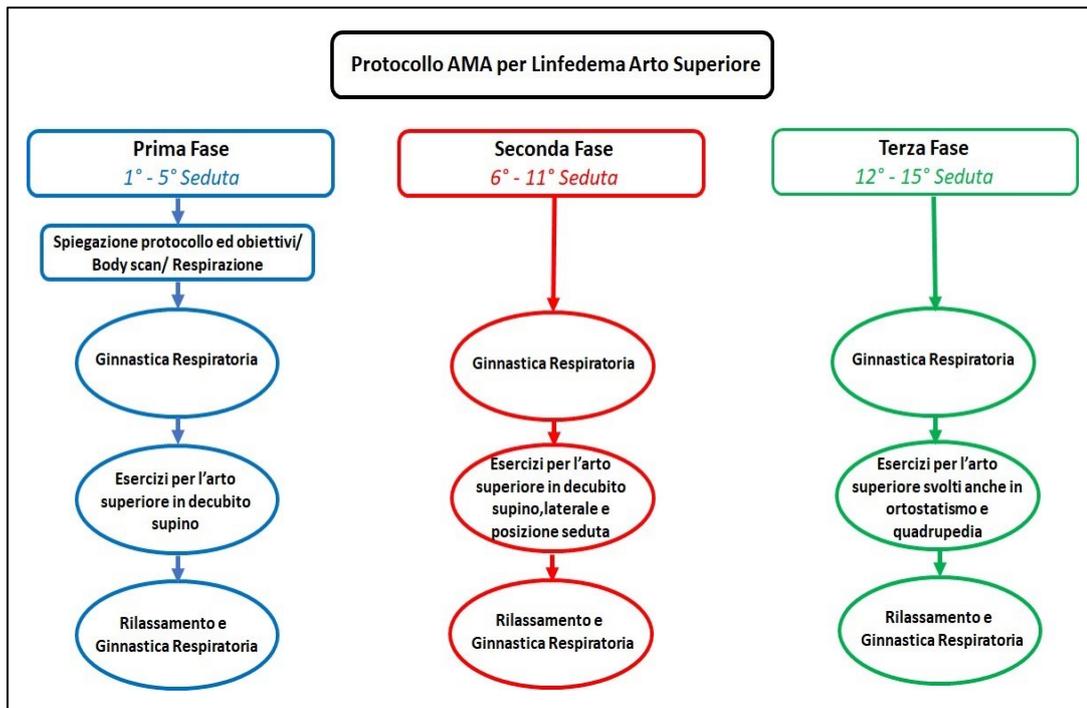


Figura 4 - Diagramma di protocollo AMA per il trattamento del linfedema dell'arto superiore.

Di seguito, in dettaglio, viene illustrato il protocollo AMA utilizzato:

### 1.0 Prima Fase - Body Scan e Percezione della Respirazione

L'esercizio di presa di coscienza del corpo (Body Scan) prevedeva di osservare gli appoggi corporei sulla superficie di appoggio in posizione supina. Il soggetto doveva trovare una posizione comoda e rilassata, preferibilmente ad occhi chiusi, una volta raggiunta questa posizione doveva analizzare, attraverso una visualizzazione della propria immagine corporea, la posizione del corpo cercando di capire le zone di appoggio e le eventuali differenze tra la parte destra e la parte sinistra. Finita questa prima parte veniva richiesto di fissare la propria immagine per poi poterla confrontare alla fine della prima lezione per individuare gli eventuali cambiamenti avvenuti in relazione agli appoggi. Gli esercizi successivi riguardavano la percezione della respirazione e di seguito sono descritte le modalità di esecuzione.

La posizione di partenza del soggetto era supina a gambe flesse, con una mano in appoggio sul torace ed una sull'addome. È stato richiesto di respirare naturalmente per circa 2 minuti portando l'attenzione sui movimenti del torace e dell'addome; alla fine del primo minuto la mano che era sull'addome andava spostata sul torace e viceversa. Al termine dei due minuti venivano richieste le sensazioni rispetto alle dinamiche respiratorie percepite da ognuno e venivano, quindi, illustrati i principali meccanismi della respirazione (respirazione costale alta, respirazione costale media, respirazione toraco-addominale, posizione e funzione del diaframma).

## 1. PRIMA FASE

### 1.1 Prima Fase - Ginnastica Respiratoria

Successivamente sono stati proposti alcuni esercizi di respirazione, segue l'elenco della descrizione degli esercizi specifici:

- **Respirazione solo toracica alta:** entrambe le mani, con le dita divaricate, posizionate nella parte clavicolo-sternale, inspirare dal naso, cercando di aumentare il movimento della parte alta del torace (diametro antero-posteriore) ed espirare dalla bocca (socchiusa). Data la problematica specifica del linfedema si chiedeva di eseguire 5 respirazioni con le mani sul torace e 5 con le braccia lungo i fianchi questo per evitare di mantenere la braccia flesse per tutta la durata dell'esercizio.
- **Respirazione toracica media:** entrambe le mani, con la posizione di mano aperta, in appoggio sulle ultime coste in modo da avere una maggior percezione del movimento, inspirare dal naso, cercando di aumentare il movimento della parte caudale del torace (diametro trasverso) ed espirare dalla bocca (socchiusa). La modalità di esecuzione era sempre 5 respirazioni braccia flesse e 5 braccia tese.
- **Respirazione toraco-addominale:** entrambe le mani in appoggio sull'addome, eseguire 5 respirazioni a braccia flesse e 5 con le braccia lungo i fianchi. Il movimento doveva essere eseguito cercando, in inspirazione, di portare la parete dell'addome leggermente verso l'alto e, in espirazione, di tornare nella posizione neutra di partenza. Questi esercizi sono stati eseguiti per 2 minuti ciascuno per 2 ripetizioni.

Successivamente sono stati proposti esercizi di respirazione mantenendo l'apnea sia inspiratoria che espiratoria per ogni distretto respiratorio:

- **Apnea Inspiratoria:** è stato chiesto di inspirare e di mantenere l'apnea per 3 secondi e poi espirare.
- **Apnea Espiratoria:** è stato chiesto di inspirare ed espirare mantenendo l'apnea espiratoria per 3 secondi.

Subito dopo sono state ripetute 5 apnee inspiratorie e 5 apnee espiratorie per ciascun distretto per un totale di 2 serie. Di seguito i distretti interessati:

- **Respirazione toracica alta:** eseguire gli atti respiratori cercando di direzionare il respiro nella zona alta del torace (aumento del diametro antero-posteriore).
- **Respirazione toracica media:** eseguire gli atti respiratori cercando di direzionare il respiro nella zona media del torace aumentando in fase espiratoria il volume della cassa toracica (la

sensazione da percepire era quella dell'espansione e non dell'innalzamento della cassa toracica, aumento del diametro trasverso della cassa toracica).

- **Respirazione toraco-addominale:** eseguire gli atti respiratori cercando di direzionare il respiro nella zona più bassa del torace, portando l'addome leggermente verso l'alto in fase di inspirazione per poi abbassarlo in fase di espirazione.

Successivamente, è stato proposto un ulteriore esercizio, utile ad aumentare la percezione dei movimenti respiratori al fine di migliorare la funzionalità muscolare legata alla respirazione e per affinare la coordinazione alternata tra torace addome nelle fasi di inspirazione-apnea-espirazione. L'esecuzione prevedeva quando segue: è stato chiesto in un primo momento di inspirare utilizzando il più possibile la zona toracica (aumento del volume antero-posteriore e trasverso del torace) e di eseguire un'apnea; subito dopo, sempre mantenendo il respiro, di abbassare il torace cercando di portare l'addome verso l'alto per poi finire con l'espirazione e l'abbassamento della parete addominale. L'esercizio successivo prevedeva l'utilizzo della stessa meccanica di movimento, partendo, però, dalla respirazione toraco-addominale (aumento del volume toracico e della parete addominale) per poi mantenere l'apnea e, durante la stessa, abbassare l'addome verso il pavimento per aumentare il volume toracico per poi infine espirare. Questi esercizi sono stati ripetuti 5 volte per 2 serie per direzione inspiratoria-espiratoria (torace-addome, addome-torace).

Le indicazioni generali, per tutti gli esercizi proposti nel protocollo AMA, erano quelle di eseguire l'inspirazione dal naso e l'espirazione della bocca, di svolgere gli esercizi mantenendo una buona postura (prestare attenzione all'allineamento corretto delle curve del rachide), di non creare, per quanto possibile, nessun tipo di tensione o di compenso (che eventualmente sono stati rimossi attraverso la correzione della posizione oppure la diminuzione del carico di lavoro), di eseguire gli esercizi sempre sotto la soglia del dolore e secondo le capacità di ognuno.

Di seguito sono descritti gli esercizi proposti nel protocollo nella prima fase, per queste sedute la modalità di lavoro scelta è stata quella in decubito supino.

## **1.2 Prima fase - Esercizi In Decubito Supino**

### **a. Elevazione delle spalle**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia lungo i fianchi
  - Inspirare ed elevare le spalle; espirare e tornare nella posizione di partenza
    - 8 ripetizioni, 2 serie, pausa 30 secondi.

### **b. Abduzione e adduzione delle braccia sull'asse longitudinale con flessione ed estensione delle dita (pugno chiuso-mano aperta)**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia lungo i fianchi, palmo delle mani rivolto verso l'alto.
  - Inspirare chiudendo i pugni, espirare aprire le mani e portare le braccia, senza alzarle dal pavimento, in abduzione di circa 45°; ripetere con inspirazione espirazione aumentando l'ampiezza del movimento fino a raggiungere se possibile i 180°, cioè quando il braccio si avvicina all'orecchio. Una volta raggiunta l'abduzione massima ritornare nella posizione di partenza con la stessa modalità (inspirazione pugni/espirazione apro le mani, ad ogni espirazione abbasso le braccia di 45° fino a raggiungere la posizione di partenza). In totale si eseguono 4 movimenti in abduzione e 4 in adduzione, eseguire i movimenti lentamente.
    - 4 ripetizioni (Abduzione/Adduzione), 2 serie, pausa 30 secondi.

### **c. Rotazione del capo**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia lungo i fianchi, sguardo perpendicolare al soffitto.
  - Inspirare, espirare e ruotare la testa verso destra, inspirare tornando nella posizione di partenza espirare e ruotare la testa verso sinistra.
    - 10 Ripetizioni.

### **d. Elevazione delle braccia con flessione ed estensione delle dita (pugno chiuso - mano aperta)**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia lungo i fianchi, palmo delle mani rivolto verso il basso.
  - Inspirare chiudendo i pugni, espirare aprire le mani e sollevare le braccia, di circa 45° rispetto al pavimento; inspirare chiudendo il pugno ed espirare aumentando l'ampiezza, portando le braccia perpendicolari al pavimento (90°); ripetere fino a raggiungere se possibile i 180° di flessione, cioè quando le braccia sono vicine alle orecchie. Una volta raggiunta la flessione massima ritornare nella posizione di partenza con la stessa modalità di lavoro (inspirazione pugni/espirazione apro le mani, ad ogni espirazione abbasso le braccia di 45° fino a raggiungere la posizione di partenza). In totale si eseguono 4 movimenti in abduzione e 4 in adduzione, eseguire i movimenti lentamente.
    - 4 Ripetizioni complete, 2 Serie, pausa 30 secondi.

### **e. Flessione ed Estensione del capo**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia lungo i fianchi.
  - Inspirare ed estendere leggermente il capo, portando il mento verso dietro, espirare e flettere il capo in avanti, portando il mento verso lo sterno facendo attenzione a non

sollevare la testa dal pavimento.

- 10 ripetizioni.

**f. Adduzione e abduzione delle braccia sull'asse trasversale**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia fuori, palmo delle mani rivolto verso l'alto.
  - Inspirare, espirare e addurre le braccia fino a far toccare il palmo delle mani, eseguire una contropinta tra la mano destra e la mano sinistra (immaginare di schiacciare una piccola palla) per 3 secondi; inspirare e tornare nella posizione di partenza.
    - 8 ripetizioni, 2 serie, pausa 30 secondi.

**g. Abduzione e adduzione delle braccia sull'asse trasversale**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia avanti. Inspirare, espirare e addurre le braccia fino ad arrivare al pavimento; inspirare e tornare nella posizione di partenza.
  - 8 ripetizioni, 2 serie, pausa 30 secondi.

**h. Torsione del busto**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia fuori, palmo delle mani rivolto verso l'alto.
  - Inspirare, espirare e portare, lentamente, le gambe verso destra ed eseguire contemporaneamente una rotazione del capo verso sinistra; inspirare e tornare nella posizione di partenza; espirare e ripetere dal lato opposto.
    - 10 ripetizioni, 2 serie, pausa 30 secondi.

**i. Abduzione e adduzione delle braccia sull'asse trasversale con le mani dietro la nuca**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia flesse con le mani posizionate dietro la nuca (senza incrociare le dita).
  - Inspirare, espirare e addurre le braccia fino a far avvicinare il più possibile i gomiti, ispirare e tornare nella posizione di partenza.
    - 8 ripetizioni, 2 serie, pausa 30 secondi.

**j. Ponte con spinta delle braccia sul pavimento**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia lungo i fianchi, palmo delle mani rivolto verso il basso.
  - Inspirare, espirare e sollevare i glutei dal pavimento (mantenere la pianta dei piedi tutta in

appoggio al tappetino) contemporaneamente spingere le braccia tese contro il pavimento (cercare di sentire la spinta distribuita su tutto il braccio).

- 8 ripetizioni, 2 serie, pausa 30 secondi.

#### **k. Circonduzioni delle braccia con partenza braccia fuori**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia fuori, palmo delle mani rivolto verso l'alto.
  - Inspirare, espirare, chiudere i pugni ed eseguire delle piccole circonduzioni con le braccia fino a portarle parallele tra loro (le braccia sono rivolte al soffitto); inspirare, aprire le mani ed eseguire delle circonduzioni nel senso opposto a quello di andata per ritornare in posizione di partenza.
    - 5 ripetizioni, 2 volte, pausa 30 secondi.

#### **l. Circonduzioni dell'anca**

- Schiena a terra, una verso il petto, mani in appoggio sul ginocchio, senza incrociare le dita (se c'è difficoltà a mantenere le mani sul ginocchio, in alternativa, si possono posizionare sul cavo popliteo, oppure si può utilizzare un bastone).
  - Inspirare, espirare ed eseguire delle circonduzioni dell'anca; inspirare in posizione di partenza ed eseguire di nuovo il movimento
    - 4 ripetizioni per gamba in senso antiorario, 4 ripetizioni per gamba in senso orario, 2 serie, pausa 30 secondi.

#### **m. Stabilizzazione dell'addome**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia lungo i fianchi, palmo delle mani rivolto verso l'alto.
  - Inspirare, espirare e sollevare una gamba flessa al petto facendo attenzione a non muovere il bacino; inspirare e tornare con la gamba flessa verso il pavimento, toccare il pavimento con il tallone; espirare e riportare la gamba verso il petto.
    - 8 ripetizioni con la gamba destra, 8 ripetizioni con la gamba sinistra, 2 serie, pausa 30 secondi.

#### **n. Spinte delle braccia al pavimento**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia lungo i fianchi, palmo delle mani rivolto verso il basso.
  - Inspirare, espirare e spingere contro il pavimento con la mano ben aperta; inspirare, espirare e spostare le braccia tese di circa 30° verso la direzione delle spalle; inspirare,

espirare ed eseguire un'ulteriore spinta e proseguire fino alla massima ampiezza di movimento possibile; procedere con la stessa modalità per tornare nella posizione di partenza.

- 4 ripetizioni complete, 2 serie, pausa 30 secondi (contare le ripetizioni quando le braccia sono lungo i fianchi).

#### **o. Stabilizzazione Addome con contospinta ginocchio-mano**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia lungo i fianchi.
  - Inspirare, espirare (stabilizzare molto bene la posizione della colonna e dell'addome) portare la gamba destra verso il petto e la mano opposta, aperta, in appoggio, spingere leggermente il ginocchio contro la mano e la mano contro il ginocchio (tenere in appoggio solo il palmo della mano e non le dita); inspirare e tornare nella posizione di partenza; eseguire con l'altra gamba.
    - 8 ripetizioni alternate, 2 serie, pausa 30 secondi.

#### **p. Stabilizzazione Addome estensione della gamba avanti**

- Schiena a terra, una gamba flessa verso il petto a circa 90°, braccia lungo i fianchi.
  - Inspirare, espirare e distendere la gamba avanti/alto (il ginocchio della gamba che si distende deve essere parallelo a quello della gamba flessa), inspirare e tornare nella posizione di partenza
    - 8 ripetizioni alternate, 2 serie, pausa 30 secondi.

Questi esercizi sono stati proposti per le prime 5 sedute cercando di alternare i lavori a carico degli arti superiori con lavori di mobilizzazione e stabilizzazione del rachide.

Nella **seconda fase** (dalla 6° alla 10° seduta) sono stati combinati gli esercizi della prima fase e sono stati introdotti alcuni esercizi in posizione di decubito laterale e in posizione seduta, di seguito la descrizione dettagliata degli esercizi proposti.

## **2. SECONDA FASE**

### **2.1 Seconda Fase - Esercizi In Decubito Laterale**

#### **a. Abduzione e adduzione delle braccia sull'asse longitudinale**

- Su un fianco, gambe flesse a circa 90°, braccio sotto disteso (testa appoggiata sopra) braccio libero disteso sopra il fianco con il palmo della mano in appoggio sulla coscia.

- Inspirare, espirare, ruotare e portare il braccio (quello in appoggio sopra il fianco) parallelo al braccio al pavimento; mentre eseguo il movimento di abduzione, contemporaneamente, eseguire un movimento di supinazione dell'avambraccio. Inspirare e ritornare nella posizione di partenza.
  - 8 ripetizioni per lato, 2 serie, pausa 30 secondi.

**b. Abduzione e adduzione delle braccia sull'asse trasversale con distensione dell'arto inferiore**

- Su un fianco, gambe flesse a circa 90°, braccio sotto disteso (testa appoggiata sopra) braccio libero disteso sopra il fianco con il palmo della mano in appoggio sulla coscia.
  - Il braccio esegue lo stesso movimento dell'esercizio precedente in aggiunta, in questa variante, durante la fase di espirazione distendo la gamba sopra (mantenendo il piede a martello) ricercando l'allineamento anca-ginocchio-caviglia. Inspirare e ritornare nella posizione di partenza.
    - 8 ripetizioni per lato, 2 serie.

**c. Abduzione e adduzione delle braccia sull'asse trasversale**

- Su un fianco, gambe flesse a circa 90°, braccio sotto disteso (testa appoggiata sopra) braccio libero è avanti ed il palmo della mano tocca il pavimento
  - Inspirare e spingere con il palmo della mano contro il pavimento, espirare abdure il braccio per quanto è possibile alla massima escursione articolare. Inspirare e ritornare nella posizione di partenza.
    - 8 ripetizioni per lato, 2 serie.

**d. Circonduzioni delle braccia**

- Su un fianco, gambe flesse a circa 90°, braccio sotto disteso (testa appoggiata sopra) braccio libero disteso verso il soffitto (abduzione di circa 90°).
  - Eseguire delle circonduzioni a braccio teso.
    - 5 ripetizioni in senso orario e 5 in senso antiorario a mano aperta, 2 serie, pausa 30 secondi
    - 5 ripetizioni in senso orario e 5 in senso antiorario a pugno chiuso, 2 serie, pausa 30 secondi.

Durante questa prima fase, ad ogni lezione, veniva chiesto un feed-back verbale del lavoro svolto a domicilio con l'HW, in modo da modificare, nel caso si fosse presentata l'eventualità, la revisione del carico di lavoro. La somministrazione dell'esercizio prevedeva di eseguire 8 ripetizione del movimento di roll-up per tre volte con 1 minuto di pausa tra una serie e l'altra.

## **2.2 Seconda Fase - Esercizi in posizione seduta**

### **a. Circonduzione delle spalle**

- Posizione seduta, busto eretto, gambe leggermente divaricate e piedi ben appoggiati in terra, mani appoggiate sulle ginocchia.
  - Eseguire delle circonduzioni delle spalle, mantenere il ritmo della respirazione
    - 10 ripetizioni in senso orario e 10 in senso antiorario, 2 serie, pausa 30 secondi.

### **b. Adduzione – Abduzione delle braccia**

- Posizione seduta, busto eretto, gambe leggermente divaricate e piedi ben appoggiati in terra, braccia avanti.
  - Inspirare ed aprire le braccia verso fuori (abduzione sull'asse trasverso), espirare e chiudere le braccia inspirare e tornare nella posizione di partenza.
    - 8 ripetizioni, 2 serie, pausa 30 secondi.

### **c. Circonduzioni delle braccia fuori più controspinta delle mani con le braccia avanti**

- Posizione seduta, busto eretto, gambe leggermente divaricate e piedi ben appoggiati in terra, braccia fuori.
  - Inspirare ed eseguire 3 circonduzioni con le braccia fuori e 1 spinta (palmo contro palmo) con le braccia avanti.
    - 3 ripetizioni in senso orario e 3 ripetizioni in senso antiorario, 2 serie, pausa 30 secondi.

### **d. Circonduzioni delle braccia avanti più controspinta delle mani con le braccia flesse**

- Posizione seduta, busto eretto, gambe leggermente divaricate e piedi ben appoggiati in terra, braccia avanti.
  - Inspirare ed eseguire 3 circonduzioni con le braccia avanti ed 1 spinta (palmo contro palmo) con le braccia flesse.
    - 3 ripetizioni in senso orario e 3 ripetizioni in senso antiorario, 2 serie, pausa 30 secondi.

### **e. Adduzione – Abduzione a bracci a flesse con le mani dietro la nuca**

- Posizione seduta, busto eretto, gambe leggermente divaricate e piedi ben appoggiati in terra, mani dietro la nuca, gomiti aperti.
  - Inspirare, espirare ed avvicinare i gomiti eseguendo una leggera abduzione delle scapole (aumento l'angolo della cifosi dorsale) con retroversione del bacino, inspirare e tornare nella posizione di partenza.

- 8 ripetizioni, 2 serie, pausa 30 secondi.

**f. Flessioni laterali del busto**

- Posizione seduta, busto eretto, gambe leggermente divaricate e piedi ben appoggiati in terra, braccia lungo i fianchi, palmo delle mani rivolto in avanti.
  - Inspirare, espirare e portare un braccio in alto ed eseguire un movimento di flessione laterale del busto.
    - 8 ripetizioni alternate, 2 serie, pausa 30 secondi.

**g. Adduzione con spinta di una mano sulla zona toracica opposta ad arto flesso e abduzione sull'asse trasverso a braccio teso**

- Posizione seduta, busto eretto, gambe leggermente divaricate e piedi ben appoggiati in terra, una mano in appoggio sulla coscia, l'altro braccio esegue l'esercizio.
  - Inspirare, espirare e portare la mano libera sulla zona toracica alta (la mano si deve posizionare tra la clavicola e le prime coste) eseguire una leggera pressione, inspirare e distendere il braccio portandolo verso fuori (abdurere) aprendo il più possibile la mano, ispirare e ripetere l'esercizio.
    - 5 ripetizioni alternate, 2 serie, pausa 30 secondi.

**h. Flessione delle braccia con bastone**

- Posizione seduta, busto eretto, gambe leggermente divaricate e piedi ben appoggiati in terra, impugnare il bastone circa alla larghezza delle spalle, mani in appoggio sulle ginocchia.
  - Inspirare, stringere con le mani il bastone, espirare (rilassando la presa) e portare le braccia verso l'alto (quanto più in alto possibile); inspirare e tornare nella posizione di partenza.
    - 5 ripetizioni normali e 5 ripetizioni a presa inversa, 2 serie, pausa 15 secondi ad ogni ripetizione.

**i. Flesso-estensione delle braccia dietro la testa con bastone**

- Posizione seduta, busto eretto, gambe leggermente divaricate e piedi ben appoggiati in terra, impugnare il bastone circa alla larghezza delle spalle, mani in appoggio sulle ginocchia.
  - Inspirare, espirare portare le braccia in alto ed abbassare il bastone dietro la testa (se sono in difficoltà toccare la testa), inspirare e tornare nella posizione di partenza.
    - 5 ripetizioni, 2 serie, pausa 30 secondi.

**j. Stabilizzazione addome con contropinta ginocchio-mano**

- Posizione seduta, busto eretto, gambe leggermente divaricate e piedi ben appoggiati in terra, mani in appoggio sulle ginocchia.
  - Inspirare, espirare (stabilizzare molto bene la posizione della colonna e dell'addome) sollevare leggermente la gamba destra e con la mano opposta, aperta, in appoggio sul ginocchio destro, eseguire una contospinta (spingere leggermente il ginocchio contro la mano e la mano contro il ginocchio -tenere in appoggio solo il palmo della mano e non le dita); inspirare tornare nella posizione di partenza ed eseguire con l'altra gamba.
    - 6 ripetizioni alternate, 2 serie, pausa 30 secondi.

#### **k. Flessione delle braccia con bastone ed estensione della gamba**

- Posizione seduta, busto eretto, gambe leggermente divaricate e piedi ben appoggiati in terra, impugnare il bastone circa alla larghezza delle spalle, mani in appoggio sulle ginocchia.
  - Inspirare, espirare e portare le braccia verso l'alto (quanto più in alto possibile) e contemporaneamente estendere la gamba mantenendo il piede a martello; inspirare e tornare nella posizione di partenza.
    - 8 ripetizioni, 2 serie, pausa 15 secondi.

Infine, nella terza ed ultima fase (dalla 11° alla 15° seduta) sono stati combinati gli esercizi della prima e seconda fase e sono stati introdotti esercizi in posizione ortostatica ed in quadrupedia, descritti come segue:

### **3. TERZA FASE**

#### **3.1 Terza Fase - Esercizi In Posizione Ortostatica**

##### **a. Spinte con le braccia alla parete in posizione frontale**

- In piedi di fronte ad una parete, gambe leggermente divaricate, mani in appoggio sul muro circa all'altezza delle spalle.
  - Inspirare, espirare ed eseguire una piccola spinta con le mani; ispirare e portare le mani leggermente più in alto; espirare e ripetere la spinta, cercando di arrivare quanto più in alto possibile. Una volta raggiunto il punto più alto con la stessa modalità tornare nella posizione di partenza
    - 2 ripetizioni, 2 serie, pausa 1 minuto.

##### **b. Circonduzioni delle braccia**

- In piedi, braccia lungo i fianchi.

- Eseguire delle circonduzioni con le braccia.
  - 5 ripetizioni eseguendo l'inspirazione quando le braccia salgono, 2 serie, pausa 30 secondi.
  - 5 ripetizioni eseguendo l'espiazione quando le braccia salgono, 2 serie, pausa 30 secondi.

### c. Spinte con il braccio alla parete in posizione laterale

- In piedi, laterali rispetto alla parete, appoggiare la mano alla parete all'altezza della spalla ma leggermente più avanti rispetto ad essa.
  - Inspirare, espirare ed eseguire una piccola spinta con le mani; ispirare e portare le mani leggermente più in alto; espirare e ripetere la spinta, cercando di arrivare quanto più in alto possibile. Una volta raggiunto il punto più alto con la stessa modalità tornare nella posizione di partenza.
    - 2 ripetizioni alternate per braccio, 2 serie, pausa 30 secondi.

## 3.2 Terza Fase - Esercizi in Quadrupedia

### a. Spinte del braccio fuori

- In quadrupedia, mani divaricate alla larghezza delle spalle e gambe divaricate alla larghezza delle anche.
  - Inspirare, espirare e portare la mano destra in appoggio fuori (mantenendo l'allineamento con la mano sinistra) spingendo leggermente sul pavimento; ispirare e tornare nella posizione di partenza, eseguire con l'altra mano.
    - 8 ripetizioni, 2 serie, pausa 1 minuto da eseguire in posizione supina.

### b. Spinte del braccio avanti

- In quadrupedia, mani divaricate alla larghezza delle spalle e gambe divaricate alla larghezza delle anche.
  - Inspirare, espirare e portare la mano destra in appoggio avanti (mantenendo l'allineamento con il ginocchio della gamba destra) spingendo leggermente sul pavimento; ispirare e tornare nella posizione di partenza, eseguire con l'altra mano.
    - 8 ripetizioni alternate, 2 serie, pausa 1 minuto da eseguire in posizione supina.

### c. Stabilizzazione del tronco

- In quadrupedia, mani divaricate alla larghezza delle spalle e gambe divaricate alla larghezza delle anche.

- Inspirare, espirare e, cercando di mantenere l'equilibrio e la posizione corretta del tronco, sollevare la gamba destra ed il braccio sinistro e con la mano toccare il ginocchio; inspirare e tornare nella posizione di partenza; espirare ed eseguire con gamba sinistra e braccio destro.
  - 6 ripetizioni alternate, 2 serie, pausa 1 minuto da eseguire in posizione supina.

Il protocollo è stato progettato e realizzato pensando al tipo di patologia e creando una progressione a partire dalle posizioni di esecuzione degli esercizi, passando da una modalità in decubito supino (leggera difficoltà) per arrivare a lavorare in quadrupedia ed in ortostatismo. Per aumentare la difficoltà di esecuzione e migliorare la resistenza inizialmente è stato aumentato il numero di ripetizioni per esercizio (2/4 ripetizioni in più in base alle caratteristiche dei soggetti) e poi, in alcuni esercizi, sono stati introdotti dei piccoli attrezzi quali fasce elastiche o delle palle morbide da fitness. Di seguito alcuni esempi di esercizi modificati utilizzando dei piccoli attrezzi:

## **ESERCIZI IN DECUBITO SUPINO**

### **Adduzione e abduzione delle braccia sull'asse trasversale**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia fuori. Nella mano destra veniva posizionata una piccola palla morbida.
  - Inspirare, espirare e addurre le braccia fino ad avvicinare le mani ed eseguire una spinta bilaterale con entrambe le mani sulla palla per 5 secondi. Al termine della contrazione, inspirare e tornare nella posizione di partenza, tendendo la palla nella mano sinistra.
    - 8 ripetizioni, 2 serie, pausa 30 secondi.

### **Abduzione e adduzione delle braccia sull'asse trasversale**

- Schiena a terra, gambe flesse e divaricate alla larghezza delle anche, braccia avanti, divaricate alla larghezza delle spalle, le mani impugnano una fascia elastica di leggera o media resistenza.
  - Inspirare, espirare e abduzione le braccia fino ad arrivare al pavimento; inspirare e tornare nella posizione di partenza. Il ritorno si esegue contro resistenza elastica.
    - 8 ripetizioni, 2 serie, pausa 30 secondi.

### **Stabilizzazione Addome estensione della gamba avanti**

- Schiena a terra, una gamba flessa verso il petto a circa 90°, braccia lungo i fianchi. Posizionare

sotto sulla pianta del piede della gamba flessa una fascia elastica ed impugnare i due lembi dell'elastico con le mani. La tensione dell'elastico per la mano destra e la mano sinistra deve essere la stessa.

- Inspirare, espirare e distendere la gamba avanti/alto (il ginocchio della gamba che si distende deve essere parallelo a quello della gamba flessa), inspirare e tornare nella posizione di partenza. Il ritorno si esegue contro resistenza elastica.
  - 8 ripetizioni alternate, 2 serie, pausa 30 secondi.

## **ESERCIZI IN DECUBITO LATERALE**

### **Abduzione e adduzione delle braccia sull'asse longitudinale**

- Su un fianco, gambe flesse a circa 90°, braccio sotto disteso (testa appoggiata sopra) braccio libero disteso sopra il fianco con il palmo della mano in appoggio sulla coscia. Posizionare tra le ginocchia una fascia elastica ed impugnare la parte libera con la mano del braccio disteso sopra il fianco.
- Inspirare, espirare, ruotare e portare il braccio (quello in appoggio sopra il fianco) parallelo al braccio al pavimento; mentre si esegue il movimento di abduzione, contemporaneamente, supinare l'avambraccio. Inspirare e ritornare nella posizione di partenza. Il ritorno si esegue contro resistenza elastica.
  - 8 ripetizioni per lato, 2 serie, pausa 30 secondi.

## **ESERCIZI IN POSIZIONE SEDUTA**

### **Adduzione – Abduzione delle braccia**

- Posizione seduta, busto eretto, gambe leggermente divaricate e piedi ben appoggiati in terra, braccia avanti, divaricate alla larghezza delle spalle, impugnare una fascia elastica di leggera o media resistenza.
- Inspirare ed aprire le braccia verso fuori (abduzione sull'asse trasverso), espirare e chiudere le braccia inspirare e tornare nella posizione di partenza. Il ritorno si esegue contro resistenza elastica.
  - 8 ripetizioni, 2 serie, pausa 30 secondi.

### **Flessioni laterali del busto**

- Posizione seduta, busto eretto, gambe leggermente divaricate e piedi ben appoggiati in terra,

braccia lungo i fianchi, palmo delle mani rivolto in avanti. Posizionare un lembo della fascia elastica sotto la pianta di un piede e l'altro lembo viene impugnato nella mano controlaterale.

- Inspirare, espirare e portare un braccio in alto ed eseguire un movimento di flessione laterale del busto. Il ritorno si esegue contro resistenza elastica.
  - 8 ripetizioni alternate, 2 serie, pausa 30 secondi.

### *2.2.2. Analisi statistica*

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il programma STATA 11.0. I dati sono stati espressi come media +/- errore standard (SE), media +/- deviazione standard o in percentuale. I dati sono stati analizzati mediante dal *t*-test di Student per i dati appaiati (confronti prima-dopo) e per dati non appaiati (confronti inter-gruppi). Un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato come statisticamente significativo.

### 3. RISULTATI

In Tabella 1 sono riportate le caratteristiche al baseline suddivise per gruppo. In breve, i due gruppi sono risultati omogenei per età, tipo di intervento e trattamenti adiuvanti, mentre differenze statisticamente significative sono state riscontrate per le variabili relative al volume, al BMI, alla circonferenza vita e fianchi, alla presenza di acqua intra ed extra cellulare, alla massa magra dell'arto e per i valori della scala NRS con riferimento ai distretti del rachide cervicale e lombare (Tabella 1). Tali differenze nei parametri descritti evidenziano una condizione al baseline peggiore nel gruppo AMA.

**Tabella 1 - Caratteristiche al baseline dei partecipanti (n=28) suddivisi nei due gruppi di intervento.**

VARIABILI	AMA (n=16)	AGO (n=12)
<b>Età, media ±DS (range)</b>	65.2 ±8.6 (53-77)	64.9 ±10.2 (44-79)
<b>Intervento chirurgico, %</b>		
Quadrantectomia	68.7	50
Mastectomia Radicale Modificata	18.7	25
Mastect./Quadrant. con ricostruz.	18.7	16
<b>Lato operato, %</b>		
Destro	43.7	50
Sinistro	56.2	50
<b>Trattamenti adiuvanti, %</b>		
Chemioterapia	68.7	53.8
Radioterapia	25	30
Ormonoterapia	81	76.9
<b>Volume linfedema, media MI</b>	3992.2 (259.6)	3099.9 (190.2)
<b>Ecografia mm Linf</b>		
Mano	0.65 (0.1)	0.55 (0.1)
Metà avam.	1.11 (0.1)	1.11 (0.01)
Gomito	0.52 (0.08)	0.45 (0.04)
Metà braccio	0.71 (0.06)	0.78 (0.08)
<b>BMI, media kg/m2 ± SD (range)</b>	32	26.5
<b>BMI categoria (%)</b>		
<25 (peso regolare)	6.2	33.3
25-29,9 (sovrappeso)	31.2	5.0
30-34,99 (obesità I classe)	37.5	0
34,99-39,99 (obesità II classe)	18.7	8.3
≥ 40 (obesità II classe)	6.2	0
<b>Circonferenza Vita</b>	95.96 (2.79)	81.72 (2.42)
<b>Circonferenza Fianchi</b>	109.25 (2.35)	101.32 (2.54)
<b>H2O Intracellulare Tot</b>	20.46 (0.87)	17.58 (0.65)
<b>H2O Extracellulare Tot</b>	17.57 (0.66)	14.77 (0.51)
<b>Massa Magra Arto</b>	3.03 (0.12)	2.48 (0.12)
<b>Massa Grassa Arto</b>	1.64 (0.49)	1.64 (0.46)
<b>Flessione, gradi</b>	72.16 (3.8)	76.9 (3.4)
<b>Estensione</b>	58.95 (2.5)	56.46 (2.9)
<b>Hand Grip Test</b>	24.07 (1.9)	21.57 (1.4)
<b>NRS braccio</b>	3.92 (0.7)	2.27 (0.7)
<b>NRS Cervicale</b>	4.21 (0.9)	1.63 (0.7)
<b>NRS Dorsale</b>	3.85 (0.9)	1.54 (0.7)
<b>NRS Lombare</b>	6.14 (0.6)	2.81 (0.7)
<b>Distress</b>	3.21 (0.6)	3.54 (0.7)
<b>ULL27 Totale</b>	35.77 (4.7)	30.89 (3.9)
Fisico	84.40 (8.5)	75.6 (7.1)
Psicologico	209.45 (18.3)	190.56 (15.2)
Sociale	303.21 (25.7)	276.81 (21.3)
<b>HAD Depressione</b>	6.66 (0.8)	5.4 (0.7)
<b>HAD Ansia</b>	6.4 (1.1)	7.9 (1.0)

**Abbreviazioni:** BMI, indice di massa corporea, H2O, acqua; ROM, range of motion, ULL27, questionario Upper Limb Lymphedema 27, HADS, questionario Hospital Anxiety and Depression Scale.

Osservando l'istogramma ed i dati relativi al confronto baseline/post-intervento riportati in Figura 5 notiamo che il volume del braccio con linfedema si è ridotto in entrambi i gruppi. In particolare, nel gruppo AGO la diminuzione è stata lievemente maggiore, ma nessuno dei due gruppi ha raggiunto la significatività statistica.

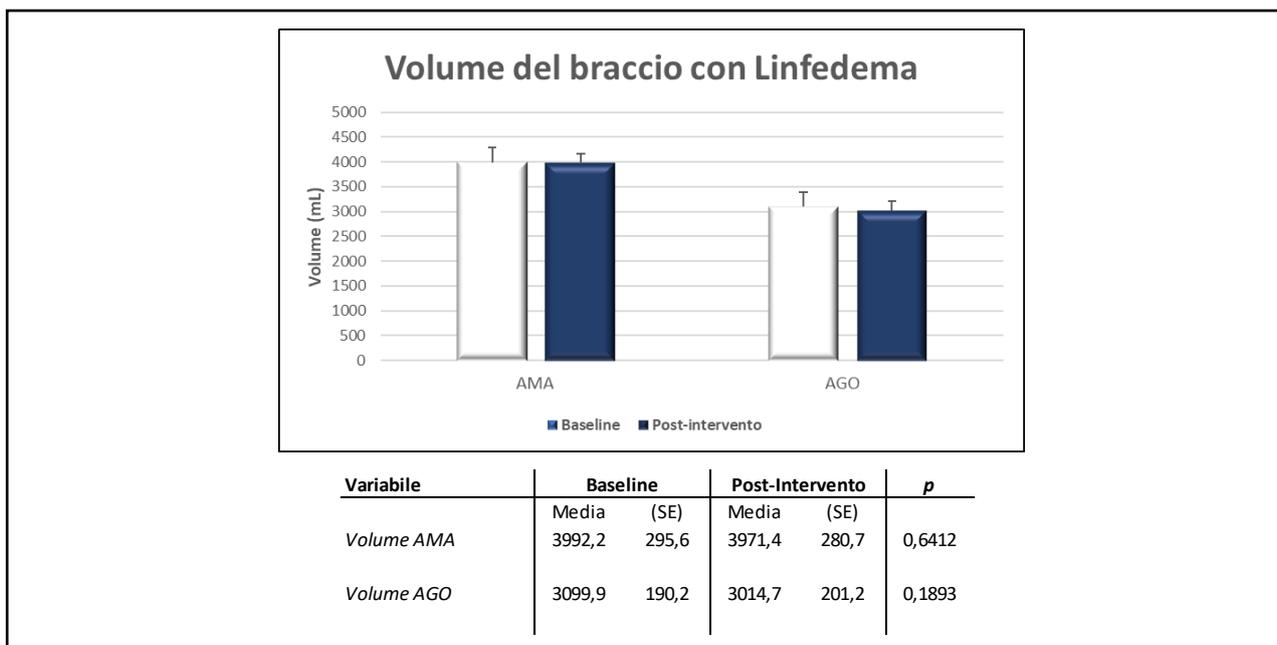
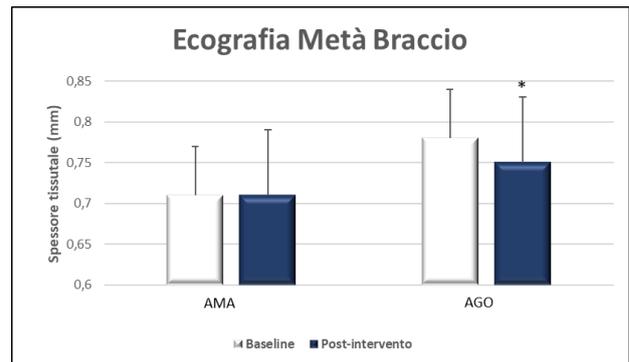
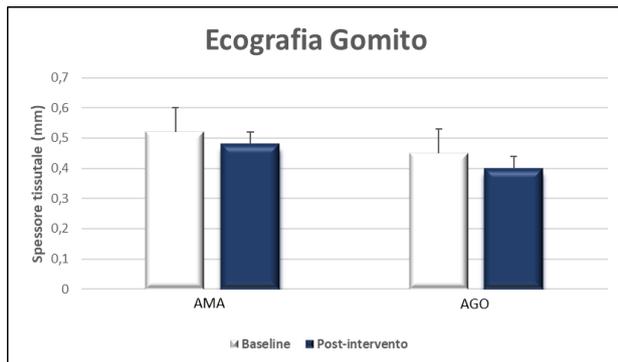
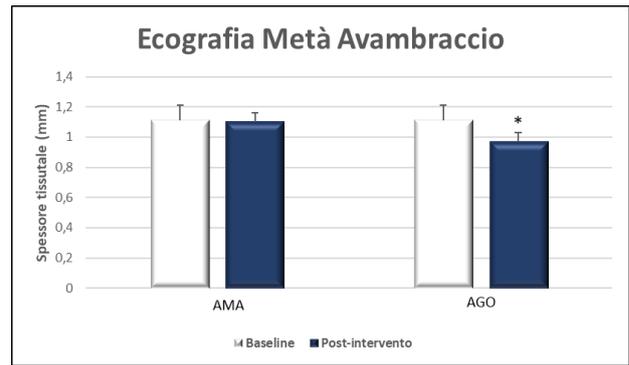
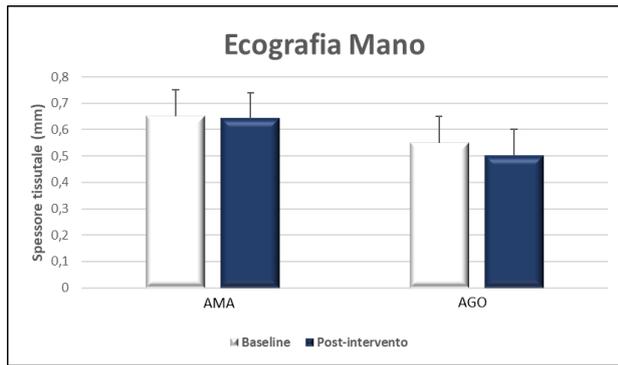


Figura 5 - Risultati relativi al volume: confronto baseline/post-intervento nel gruppo AMA e nel gruppo AGO.

Per quanto riguarda la composizione tissutale del braccio valutata ecograficamente (Figura 6) si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel gruppo AGO come indicato dalla diminuzione dello spessore misurato, in particolare a livello del punto di repere di metà avambraccio e metà braccio. Le misurazioni eseguite sul dorso della mano e all'altezza del gomito hanno anch'esse mostrato un miglioramento seppur non significativo. Nel gruppo AMA si è osservato invece un trend al miglioramento a livello del gomito, mentre gli altri valori restavano sostanzialmente invariati rispetto al baseline.



Variabile	Baseline		Post-Intervento		p
	Media	(SE)	Media	(SE)	
<i>Ecografia AMA</i>					
Mano	0,65	0,11	0,64	0,1	0,8137
Metà Avambraccio	1,11	0,14	1,1	0,1	0,8117
Gomito	0,52	0,08	0,48	0,05	0,1634
Metà Braccio	0,71	0,06	0,71	0,04	0,9437
<i>Ecografia AGO</i>					
Mano	0,55	0,10	0,5	0,08	0,0985
Metà Avambraccio	1,11	0,06	0,97	0,06	0,0071
Gomito	0,45	0,04	0,4	0,04	0,0700
Metà Braccio	0,78	0,08	0,75	0,08	0,0155

Figura 6 - Risultati relativi all'ecografia: confronto tra baseline/post-intervento nel gruppo AMA e nel gruppo AGO.

In tabella 2 possiamo osservare come in entrambi i gruppi i valori antropometrici e bioimpedenziometrici non abbiano subito sostanziali modifiche dopo il trattamento rispetto al baseline.

**Tabella 2 - Dati Antropometrici e Bioimpedenziometria: confronto baseline/post-intervento nel gruppo AMA e nel gruppo AGO.**

Variabile	Baseline		Post-Intervento		p
	Media	(SE)	Media	(SE)	
<b>AMA</b>					
<i>BMI</i>	32,04	3,2	31,5	3,6	0,1123
<i>Circonferenza Vita</i>	95,97	10,81	94,6	11,78	0,1193
<i>Circonferenza Fianchi</i>	109,25	9,12	109,1	9,57	0,1237
<i>H<sub>2</sub>O Intra</i>	20,46	0,87	20,79	0,87	0,2525
<i>H<sub>2</sub>O Extra</i>	17,57	0,66	17,52	0,68	0,4716
<i>MM Arto</i>	3,03	0,12	3,05	0,12	0,5655
<i>MG Arto</i>	1,78	0,24	2,19	0,45	0,3783
<b>AGO</b>					
<i>BMI</i>	26,52	3,23	26,8	3,14	0,0789
<i>Circonferenza Vita</i>	81,72	7,66	80,95	7,54	0,1171
<i>Circonferenza Fianchi</i>	101,32	8,05	100,63	7,25	0,1258
<i>H<sub>2</sub>O Intra</i>	17,58	0,65	17,51	0,5	0,6944
<i>H<sub>2</sub>O Extra</i>	14,77	0,51	14,67	0,5	0,3353
<i>MM Arto</i>	2,48	0,12	2,46	0,11	0,5884
<i>MG Arto</i>	1,64	0,46	1,68	0,55	0,9636

**Abbreviazioni:** BMI, indice di massa corporea, H<sub>2</sub>O Intra, acqua intracellulare; H<sub>2</sub>O Extra, acqua extracellulare; MM Arto, massa magra arto con linfedema, MG Arto, massa grassa arto con linfedema.

Riguardo ai dati relativi ai test sulla funzionalità dell'arto superiore (Figura 7) si è osservato nel gruppo AMA un miglioramento statisticamente significativo nella flessione e nell'estensione del polso a termine dell'intervento proposto, mentre nel gruppo AGO è migliorata significativamente solo l'estensione. Per quanto riguarda la forza della mano valutata tramite handgrip test, nel gruppo AMA, tale parametro restava sostanzialmente invariato al post-intervento rispetto al baseline, mentre nel gruppo AGO la forza si riduceva leggermente.

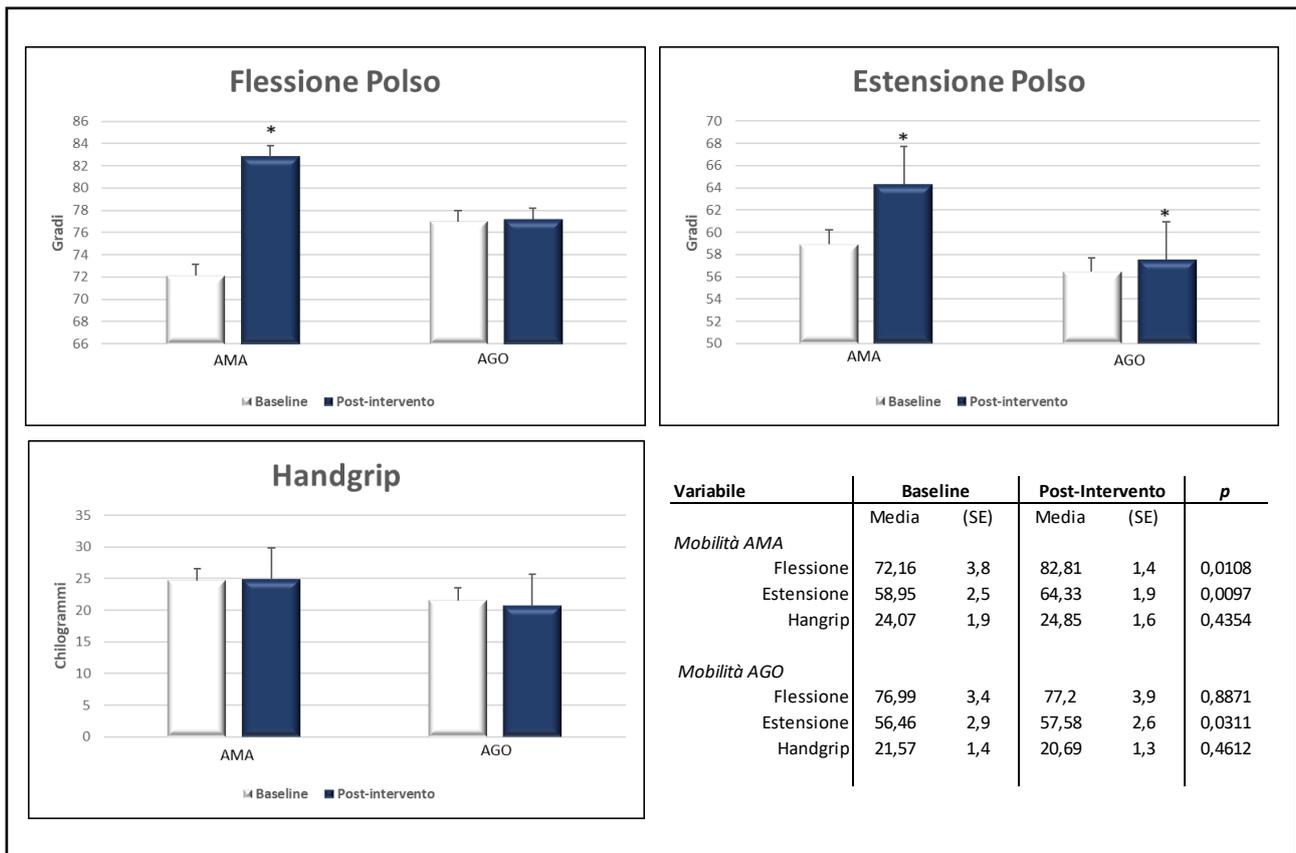


Figura 7 – Risultati relativi alla mobilità del polso (flessione/estensione) e alla forza delle dita (handgrip test): confronto tra baseline e post-intervento nel gruppo AMA e nel gruppo AGO.

Confrontando i dati ottenuti al baseline e al post-intervento relativi alla percezione del dolore valutato con la scala NRS, dal grafico, si può notare che sia il dolore relativo al braccio con il linfedema sia quello relativo al rachide lombare miglioravano in modo statisticamente significativo nei soggetti del gruppo (AMA). Inoltre, la percezione del dolore a carico del rachide cervicale e dorsale hanno mostrato anch'esse un miglioramento seppur non significativo. Per il gruppo AGO, invece, il dolore valutato nelle stesse sedi anatomiche restava sostanzialmente invariato rispetto al baseline (Figura 8).

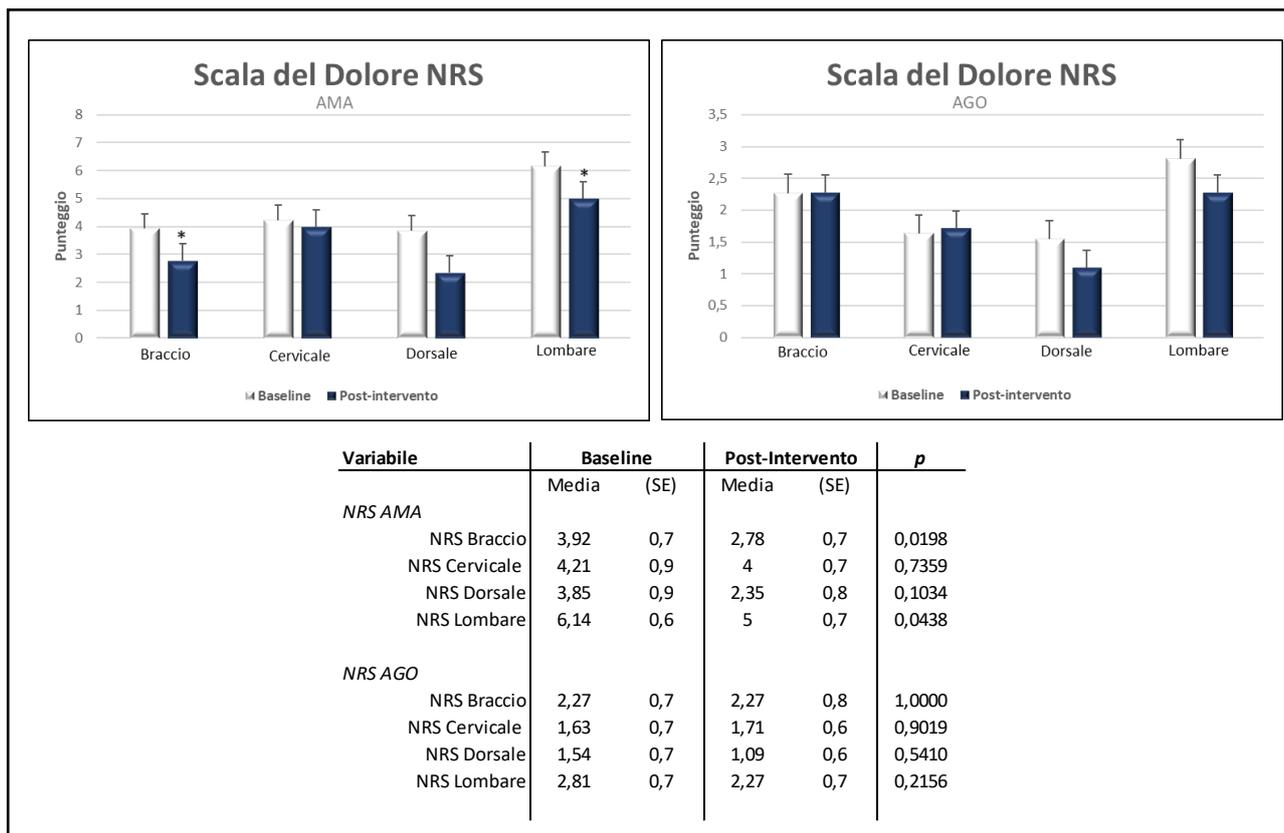


Figura 8 - Risultati relativi al dolore percepito a livello del braccio e a livello del rachide cervicale, dorsale e lombare: confronto baseline/post-intervento nel gruppo AMA e nel gruppo AGO.

Dai risultati del Termometro del Disagio (Figura 9) emerge, a fine percorso, una riduzione non significativa del distress nel gruppo AMA, mentre nel gruppo AGO il miglioramento era statisticamente significativo.

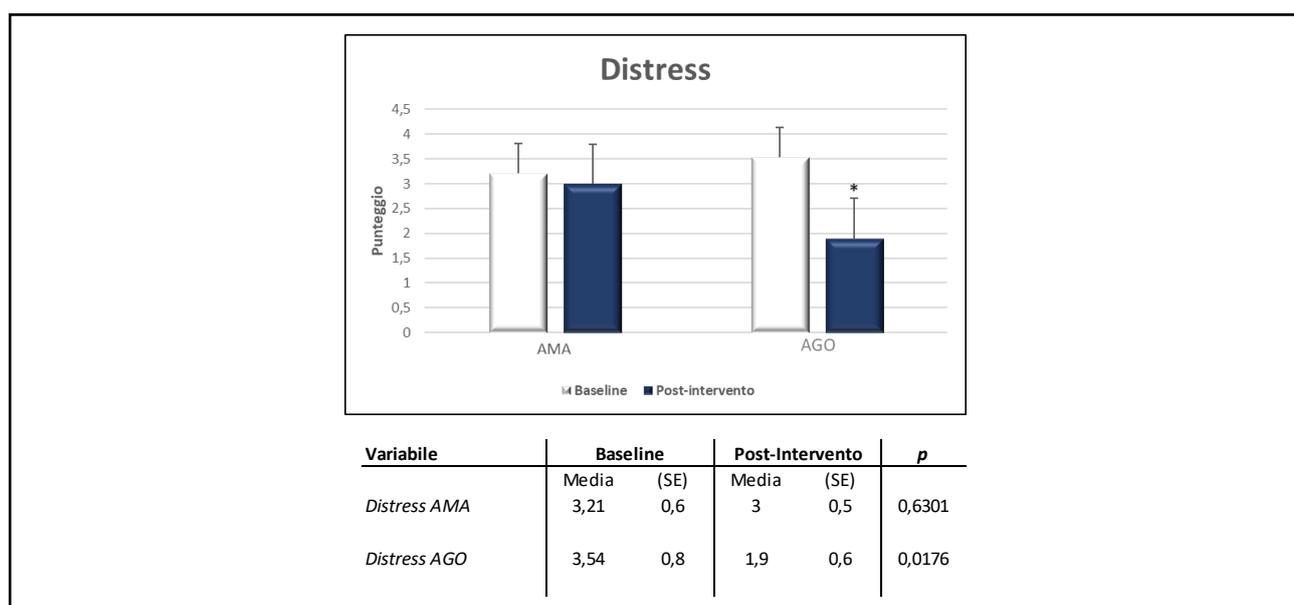


Figura 9 - Risultati relativi al Termometro del Disagio: confronto tra baseline/post-intervento nel gruppo AMA e nel gruppo AGO.

con il questionario ULL-27 sia al baseline che al post-intervento. I dati mostrano come nel gruppo AMA la percezione del benessere psico-fisico complessivo sia migliorata in modo statisticamente significativo, così come migliorano significativamente tutte le tre dimensioni indagate (dimensione fisica, psicologica e sociale). Nel gruppo AGO invece si è osservato solo un lieve miglioramento del benessere psico-fisico e sociale.

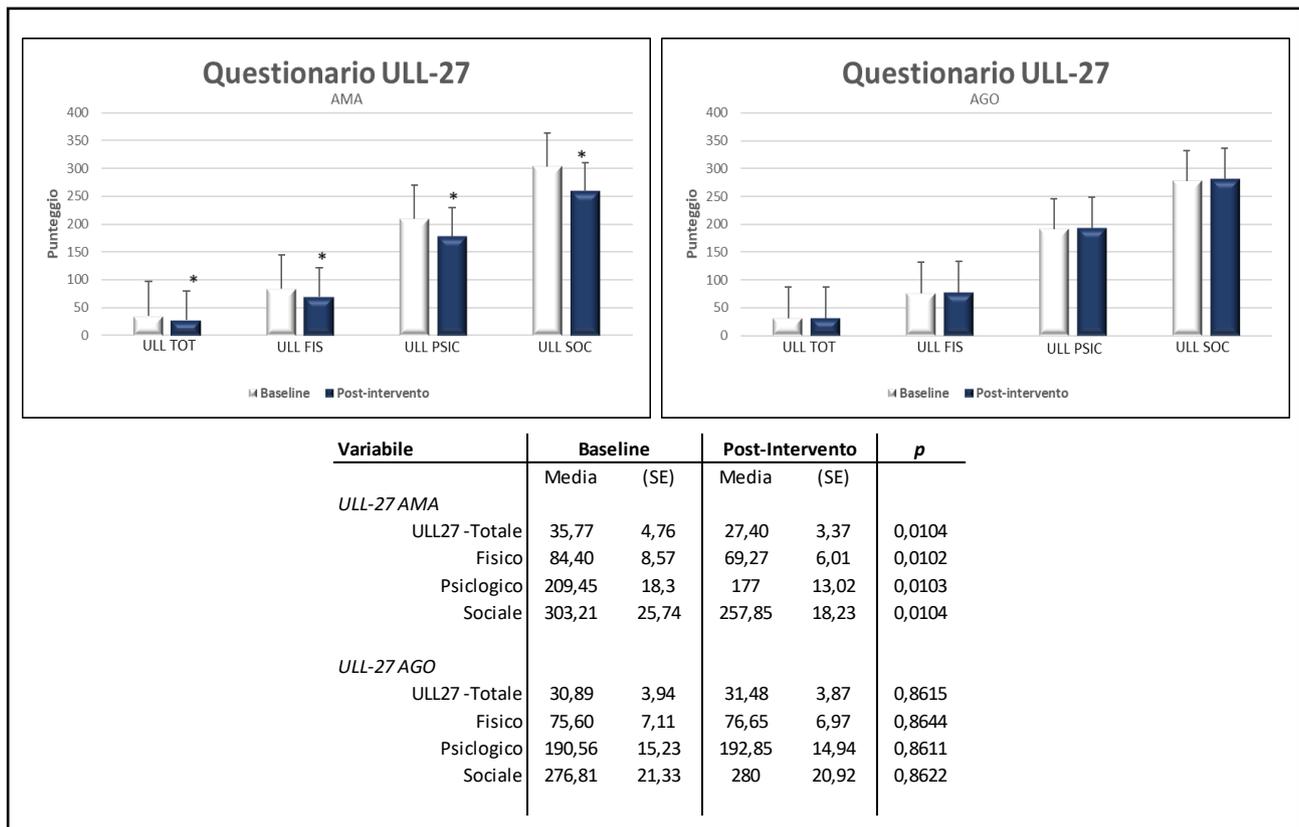


Figura 10 - Risultati relativi al questionario ULL27: confronto tra baseline/post-intervento nel gruppo AMA e nel gruppo AGO.

Infine, nel confronto tra baseline e post-intervento per quanto riguarda il questionario HADS (Figura 11), nel gruppo AMA la depressione si riduceva in modo statisticamente significativo ed il tratto relativo all'ansia migliorava seppur non in maniera significativa. Nel gruppo AGO invece lo stato depressivo peggiorava, ma non in modo significativo, mentre il tratto d'ansia era diminuito lievemente senza però raggiungere la significatività statistica.

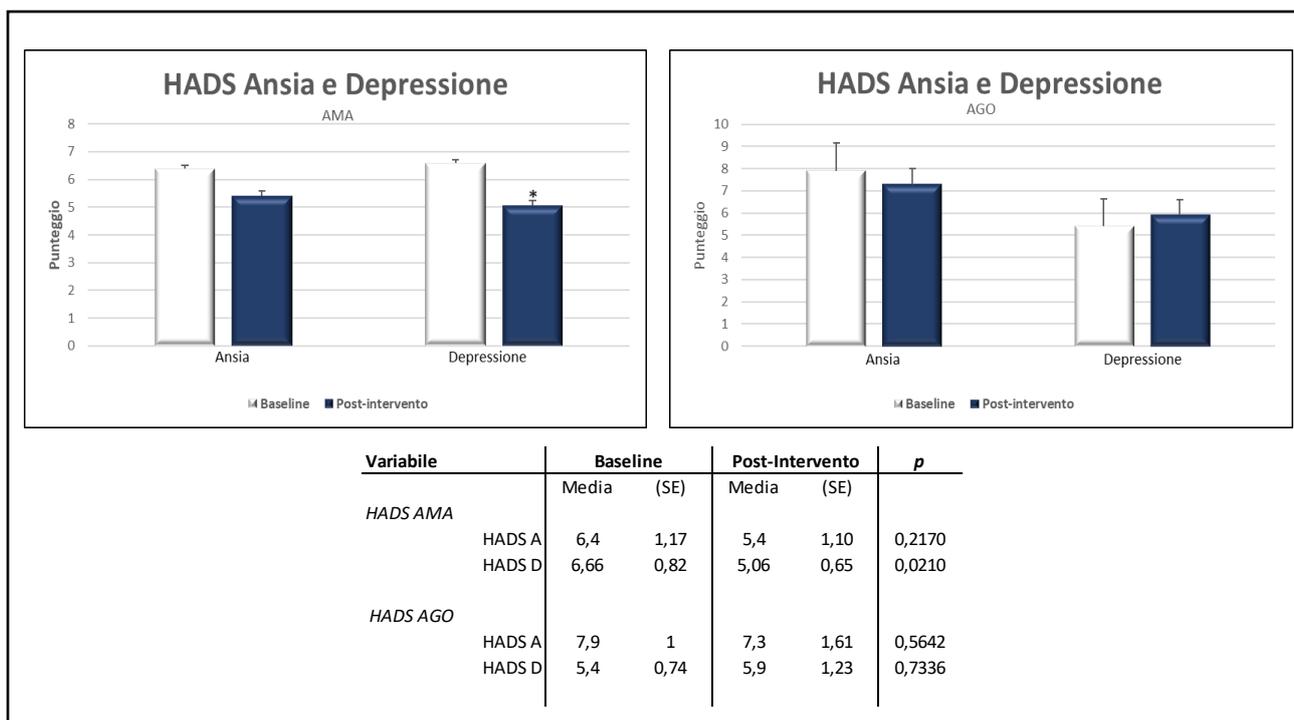


Figura 11 - Risultati relativi al questionario: confronto baseline/post-intervento nel gruppo AMA e nel gruppo AGO.

Dai risultati del questionario di gradimento (Tabella 3), si evince che per quanto riguarda l'organizzazione del progetto, il punteggio medio per i due gruppi è stato, su una scala da 1 a 5, pari di 4,6, il valore di gradimento relativo all'utilità e all'efficacia del protocollo nel gruppo AMA è stato di 4,6 punti, mentre nel gruppo AGO di 4,5 punti. Analizzando i dati riguardanti la percezione soggettiva relativa alla mobilità e funzionalità dell'arto, i soggetti che hanno seguito il percorso AMA si sono espressi con un punteggio medio di 4,3 mentre il gruppo AGO ha assegnato alla percezione del miglioramento della mobilità e funzionalità dell'arto un valore medio più basso. Infine, la percezione dell'efficacia relativa al percorso svolto dai due gruppi nella riduzione dell'edema ha ottenuto un valore medio sovrapponibile nei due gruppi.

Tabella 3 - Punteggi relativi al questionario di gradimento

Variabile	Punteggio
<i>Organizzazione Progetto AMA</i>	4.6
<i>Organizzazione Progetto AGO</i>	4.6
<i>Utilità-Efficacia AMA</i>	4.6
<i>Utilità-Efficacia AGO</i>	4.5
<i>Mobilità e Funzionalità AMA</i>	4.4
<i>Mobilità e Funzionalità AGO</i>	3.6
<i>Riduzione Edema AMA</i>	3.8
<i>Riduzione Edema AGO</i>	3.8

Infine, dal confronto inter-gruppi al post-intervento emergeva un miglioramento statisticamente significativo nella flessione estensione del polso nei soggetti del gruppo AMA rispetto al gruppo AGO (AMA vs AGO  $p=0,001$ ) Stesso andamento si evidenziava anche per l'intensità dolore a carico del rachide dorsale valutato con la scala NRS (AMA vs AGO  $p=0,001$ ) così come per la percezione della qualità di vita generale valutata con il questionario ULL-27 (AMA vs AGO  $p=0,005$ ) (dati non mostrati).

Per quanto riguarda invece l'analisi dei dati relativi al confronto tra le valutazioni eseguite al baseline rispetto al post-intervento ed al follow-up (T1 = 3 mesi dalla presa in carico; T2 = 4 mesi dalla presa in carico). La valutazione è stata eseguita solo per il gruppo AMA in quanto i soggetti del gruppo AGO hanno scarsamente aderito alle valutazioni di follow-up rendendo l'analisi non applicabile.

I dati relativi al volume dell'arto superiore affetto da linfedema hanno evidenziato una sua diminuzione seppur non significativa nel tempo fino a 3 mesi dal post-intervento (T1) (Figura 12). Invece, dopo 4 mesi dal post-intervento (T2) il volume tendeva ad aumentare in modo non significativo rispetto al baseline (Figura 12).

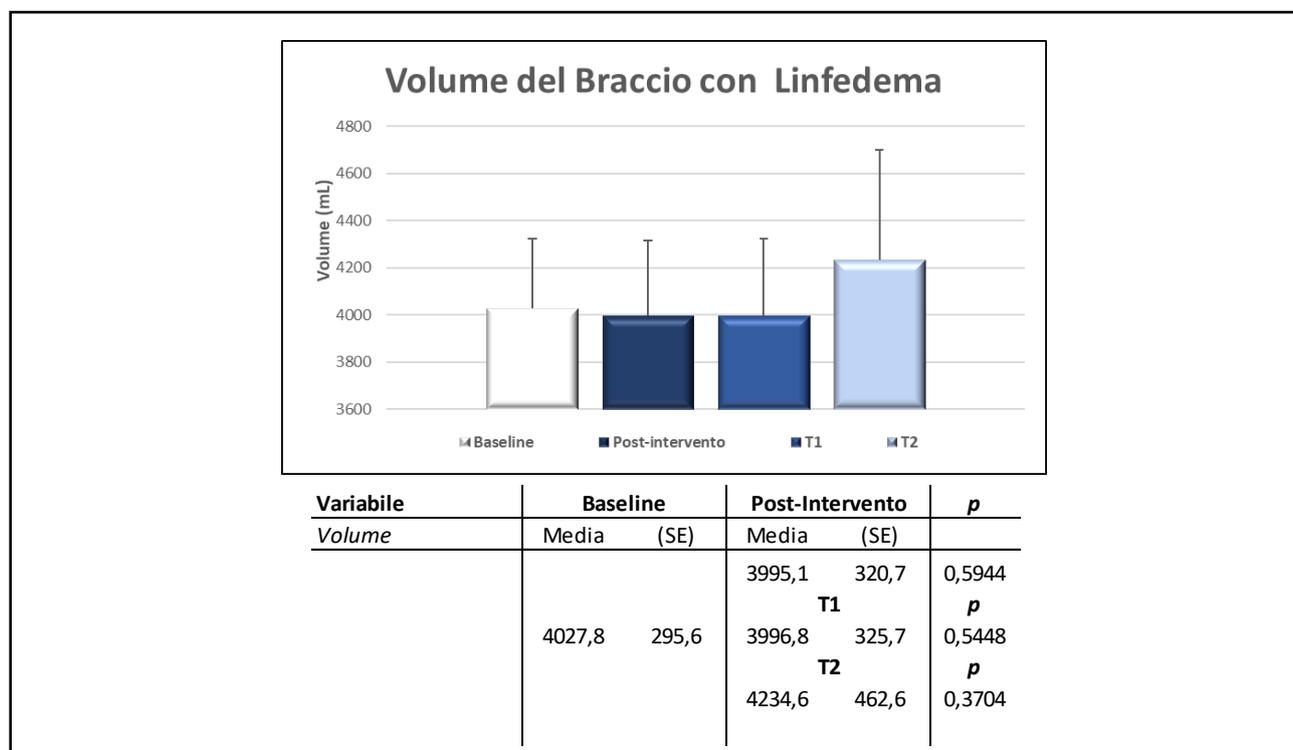


Figura 12 – Risultati relativi al volume: confronto baseline rispetto a post-intervento, valutazione T1 e T2 nel gruppo AMA.

In figura 13 sono riportati i dati relativi alla misurazione ecografica distrettuale. In particolare, lo spessore tissutale valutato nei vari distretti mostrava in generale un trend alla diminuzione nel tempo rispetto al baseline.

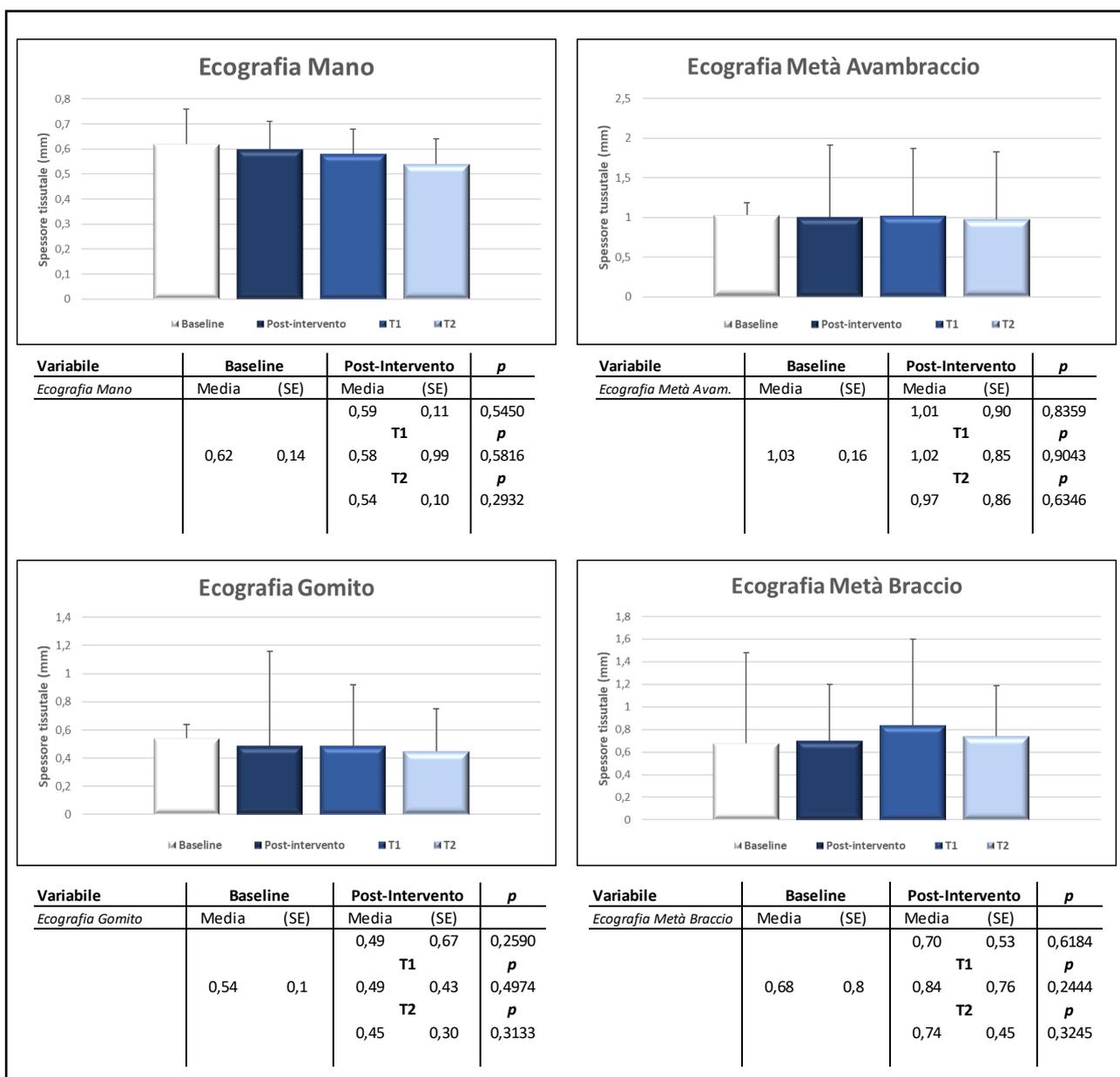


Figura 13 - Risultati relativi all'ecografia: confronto baseline rispetto a post-intervento, Valutazione T1 e T2 nel gruppo AMA.

Nella tabella 4 sono riportati i dati del BMI e quelli biimpedenziometrici. Come si può osservare, i valori non hanno subito significative modifiche nel tempo.

Tabella 4 - Dati bioimpedenziometrici: confronto baseline rispetto a post-intervento, valutazione T1 e T2 nel gruppo AMA.

Variabile	Baseline		Post-Intervento		p	Baseline		T1		p	Baseline		T2		p
	Media	(SE)	Media	(SE)		Media	(SE)	Media	(SE)		Media	(SE)	Media	(SE)	
BMI	32,9	1,41	31,09	1,45	0,2100	32,9	1,41	31,12	1,46	0,2452	32,9	1,41	31,24	1,54	0,3860
H <sub>2</sub> O Intr	20,92	1,03	21,29	1,20	0,2993	20,92	1,03	20,72	0,94	0,4152	20,92	1,03	21,64	1,27	0,1375
H <sub>2</sub> O Extr	17,8	0,79	17,81	0,82	0,4636	17,8	0,79	17,76	0,78	0,0961	17,8	0,79	18,01	0,87	0,2653
MM Arto	3,14	0,13	3,15	0,13	0,8298	3,14	0,13	3,09	0,13	0,0819	3,14	0,13	3,20	0,16	0,2549
MG Arto	1,84	2,42	2,42	0,57	0,3463	1,84	2,42	1,87	0,29	0,2657	1,84	2,42	1,85	0,32	0,7227

Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea; H<sub>2</sub>O Intr, acqua intracellulare; H<sub>2</sub>O Extra, acqua extracellulare; MM, massa magra; MG massa grassa.

I dati relativi alla mobilità del polso sono riportati in Figura 14. Si osserva un miglioramento statisticamente significativo sia della flessione che dell'estensione nel follow-up (T1 e T2). In particolare, da notare che all'ultima valutazione T2 (4 mesi dalla presa in carico) la flessione era aumentata di circa 12 gradi rispetto al valore misurato al baseline, mentre l'estensione era aumentata di 7,59 gradi. La forza della mano valutata con handgrip test invece restava invariata nel tempo (Figura 14).

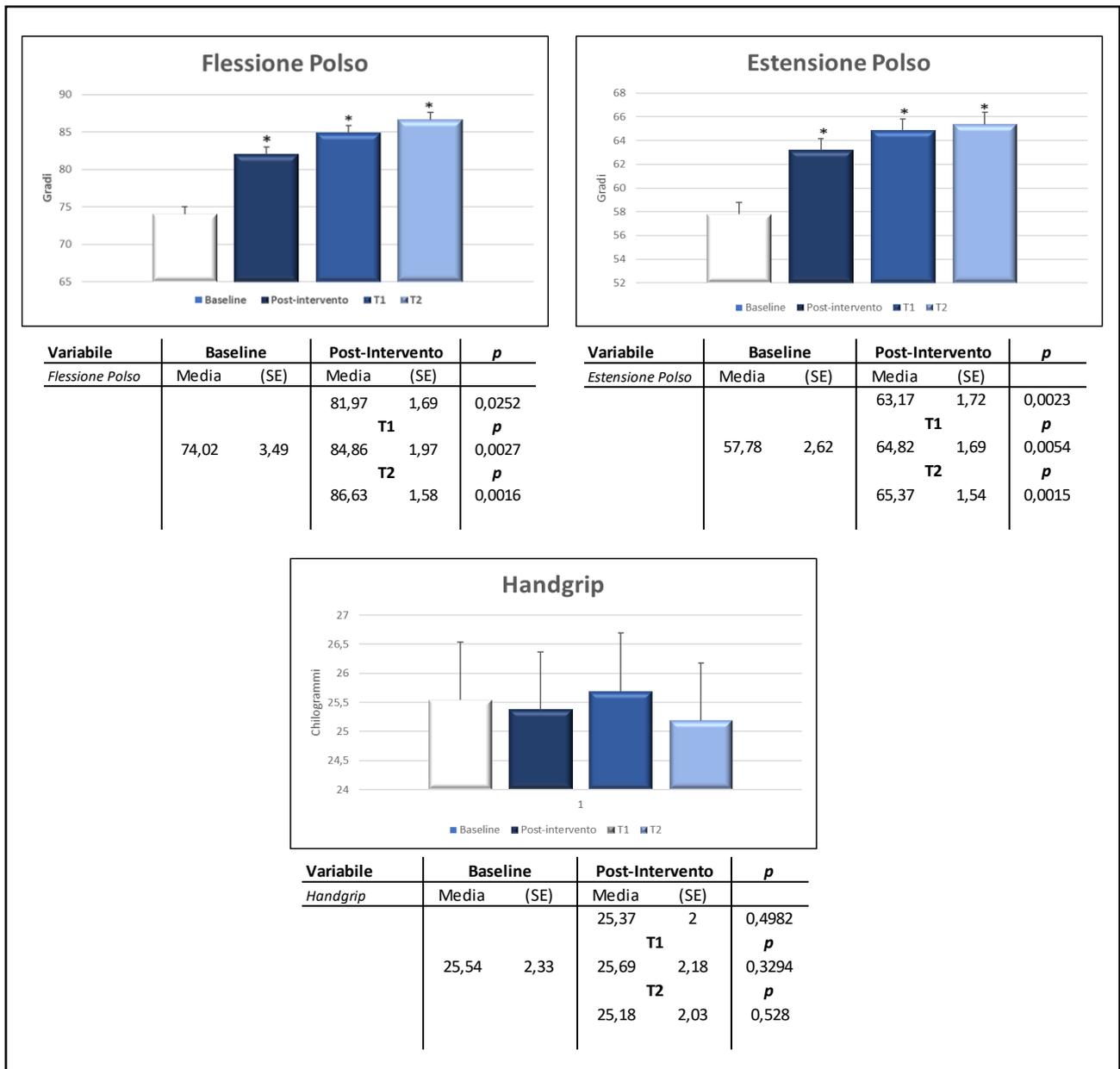


Figura 14 - Risultati relativi alla mobilità del polso (flessione/estensione) e della forza delle dita (handgrip test): confronto baseline con post-intervento, valutazione T1 e T2 nel gruppo AMA.

I dati relativi alla percezione del dolore, valutato la scala NRS, riferito al braccio affetto da linfedema sono riportati in Figura 15. Si osserva un iniziale miglioramento al post-intervento che viene perso progressivamente nel tempo e a T2 il dolore peggiorava ulteriormente con valori addirittura maggiori rispetto al baseline. La percezione del dolore nei vari tratti vertebrali tendeva a diminuire nel follow-up rispetto al baseline seppur con andamento non sempre lineare (Figura 15).

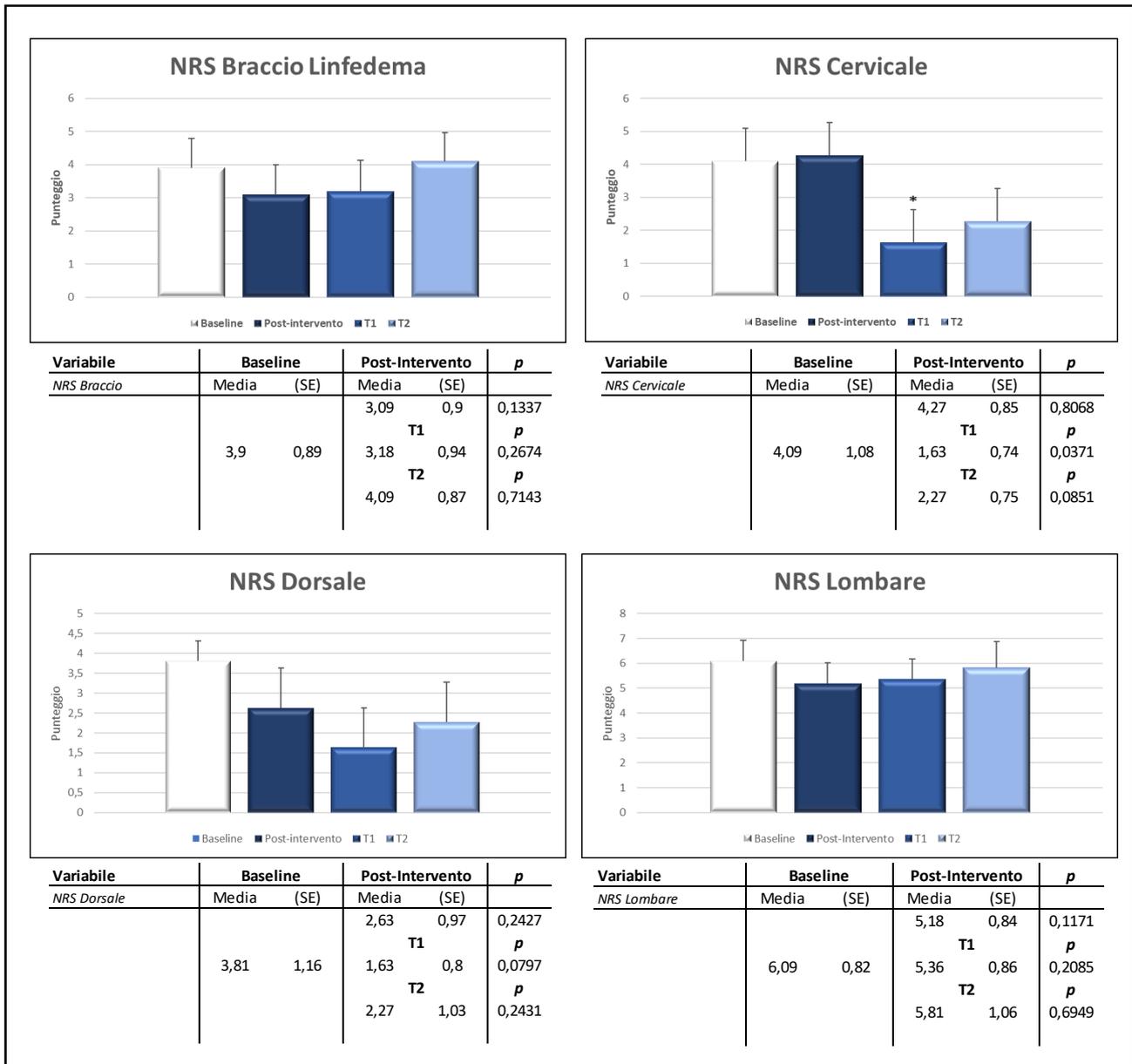


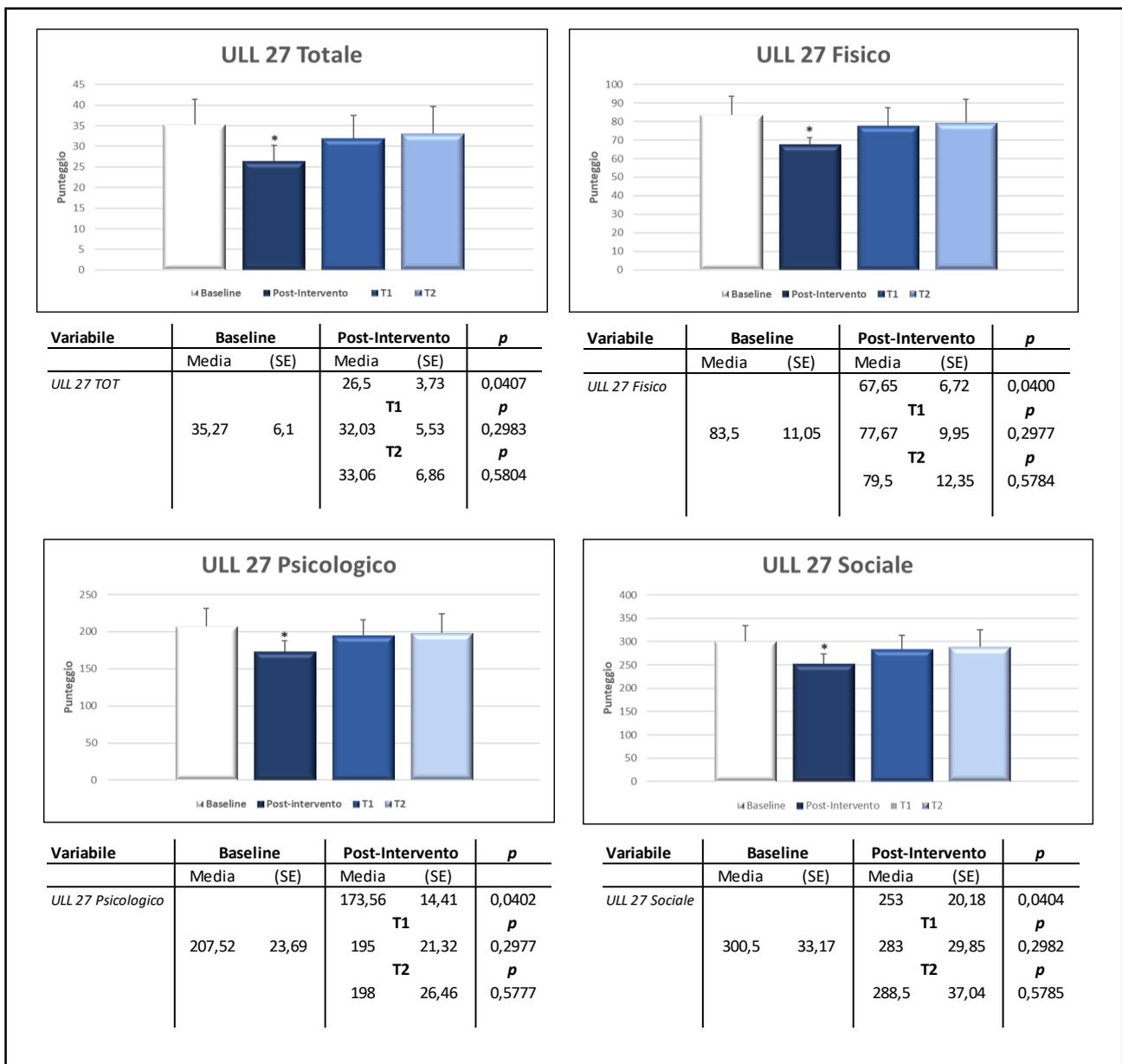
Figura 15 - Risultati relativi al dolore percepito a livello del braccio, del rachide cervicale, dorsale e lombare: confronto baseline con post-intervento, valutazione T1 e T2 nel gruppo AMA.

Per quanto riguarda i risultati relativi al termometro del Distress (Tabella 5) si nota un trend al peggioramento nei tempi di follow-up rispetto al baseline.

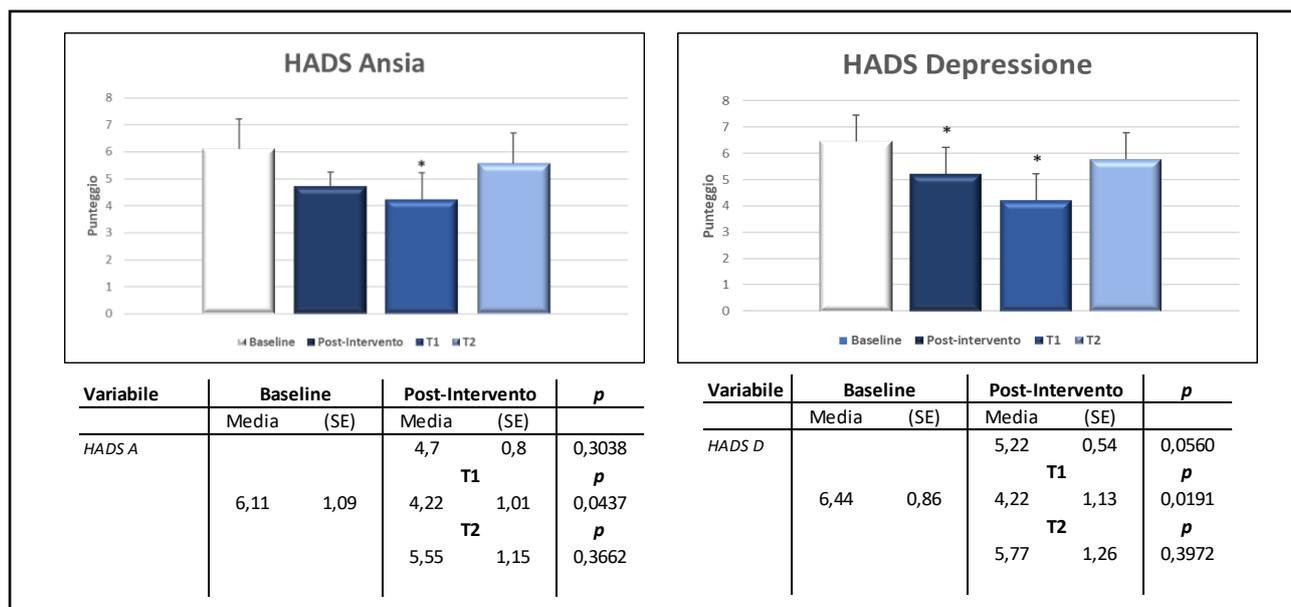
**Tabella 5 - Risultati del parametro Termometro del Disagio: confronto baeseline con post-intrevento, valutazione T1 e T2 nel gruppo AMA.**

Variabile	Baseline		Post-intervento		p	Baseline		T1		p	Baseline		T2		p
	Media	(SE)	Media	(SE)		Media	(SE)	Media	(SE)		Media	(SE)	Media	(SE)	
Distress	3,44	0,74	3	0,7	0,3466	3,44	0,74	3,66	0,68	0,8268	3,44	0,74	3,66	0,95	0,8503

Nella figura 16 sono riportati i risultati relativi alla qualità di vita percepita valutata con il questionario ULL27. Tutte le dimensioni indagate (totale, fisica, psicologica e mentale) hanno mostrato un trend al peggioramento nelle valutazioni (a maggior punteggio corrisponde una percezione della qualità della vita peggiore) nell'arco del tempo valutato.



**Figura 16 - Risultati del questionario ULL-27: confronto baeseline con post-intrevento, valutazione T1 e T2 nel gruppo AMA.** diminuiscono nel tempo.



**Figura 17 - Risultati relativi al questionario HADS; confronto baseline con post-intervento, valutazione T1 e T2 nel gruppo AMA.**

Infine, nella tabella 6 si nota che durante il periodo in cui i soggetti hanno svolto l'attività motoria in presenza presso il Ce.Ri.On., l'adesione allo svolgimento dell'esercizio con l'*Hand Walk* a domicilio è stata del 68,75%. Dato che tende leggermente a ridursi nelle valutazioni di follow-up. Inoltre, durante il corso AMA i soggetti hanno dichiarato di svolgere altre due attività, quali la camminata (75%) e la ginnastica dolce il (12,5%).

**Tabella 6 - Dati riferiti al monitoraggio dell'attività motoria**

Variable	Post-Intervento	T1	T2
<i>Hand Walk</i> , %	68,75	62,5	62,5
<i>Camminata</i> , %	75	50	50
<i>Ginnastica a Corpo libero</i> , %	12,5	12,5	12,5

#### 4. DISCUSSIONE

Il linfedema dell'arto superiore rappresenta la problematica riabilitativa più frequente dopo un intervento per tumore mammario. Tale complicanza causa una compromissione funzionale dell'arto, associato spesso ad una sensazione di pesantezza, fastidio e dolore, con eventuale presenza di infezioni ed alterazioni trofiche [65]. Il mancato controllo del linfedema determina nel soggetto difficoltà a svolgere le normali attività quotidiane con conseguente perdita dell'indipendenza, disagio sociale e grande sofferenza emotiva. In generale quindi può essere causa di un peggioramento della qualità della vita [3, 66].

In letteratura emerge sempre più frequentemente l'importanza dell'attività motoria come trattamento per prevenire o ridurre gli effetti secondari nelle patologie oncologiche. Infatti, l'esercizio fisico riesce a migliorare la mobilità articolare dell'arto superiore e la postura, con una riduzione significativa della sintomatologia dolorosa [66-68].

Come trattamento per le complicanze legate agli esiti di tumore al seno oltre all'esercizio fisico differenti studi indicano l'agopuntura come una terapia non convenzionale efficace per la riduzione del linfedema. [69-71].

Il nostro studio ha confrontato queste due modalità di intervento, attività motoria adattata ed agopuntura, ampiamente utilizzate ma ancora poco studiate ed approfondite. L'obiettivo è stato quello di capire l'efficacia dei due percorsi nella riduzione del linfedema ed individuare il trattamento più efficace nel management del linfedema cronico medio-grave. A tal fine, abbiamo confrontato i due gruppi a fine intervento ed inoltre, abbiamo valutato gli effetti a medio termine (valutazione di follow-up) del protocollo AMA.

Dai risultati ottenuti abbiamo notato che i due gruppi, già al baseline, presentavano delle caratteristiche differenti. Il gruppo AMA era composto da soggetti con BMI medio più alto (obesità di prima classe) e con valori relativi a circonferenza vita e fianchi peggiori, così come peggiori erano i dati bioimpedenziometrici. Inoltre, sempre nel gruppo AMA, il linfedema era più grave. Possiamo dire quindi che il gruppo AMA, rispetto al gruppo AGO, aveva una condizione fisica al baseline peggiore. Questa situazione può aver influito sulla scelta dell'attività considerando che le persone con BMI più alto ed una condizione fisica peggiore hanno scelto liberamente il trattamento AMA, mentre quelle con una condizione fisica migliore hanno aderito al programma agopuntura, probabilmente vista come un'attività meno impegnativa in termini di tempo.

Da un punto di vista funzionale invece i due gruppi erano simili nei valori di flessione estensione del polso e della forza della mano. La scala NRS rivela un'altra disuguaglianza tra i due gruppi in quanto i soggetti del gruppo AMA hanno dichiarato di avere una percezione del dolore più alta rispetto al gruppo AGO. Questi dati sono confermati dall'analisi dei questionari ULL-27 e HADS in quanto il

gruppo AMA aveva una reale percezione della qualità della vita peggiore rispetto al gruppo AGO. In generale quindi il gruppo AMA partiva da una condizione fisica e psicologica peggiore.

Nel confronto tra il baseline ed il post-intervento, per quanto riguarda la riduzione del volume e la diminuzione dello spessore tissutale misurato con l'ecografia, possiamo dire che l'intervento AGO è stato leggermente più efficace rispetto all'intervento AMA. Nonostante questo cambiamento nel gruppo AGO la mobilità del polso non è migliorata così come la percezione del dolore è rimasta invariata. Infatti, se osserviamo i risultati relativi alle valutazioni funzionali, nel gruppo AMA il range di movimento è migliorato significativamente sia nel movimento di flessione che nel movimento di estensione pur non evidenziando una riduzione significativa né del volume né dello spessore tissutale. Questo dato sottolinea l'importanza sia di un protocollo specifico di attività motoria adattata per il linfedema sia dell'esercizio svolto a domicilio con l'*Hand Walk* entrambi utili a migliorare la funzionalità complessiva del braccio affetto da questa patologia. Da notare, inoltre, come nei soggetti del gruppo AMA, grazie al protocollo motorio utilizzato, sia diminuita significativamente la percezione del dolore relativa al braccio affetto da linfedema e come sia migliorata significativamente la percezione della qualità della vita.

Inoltre, nel gruppo AMA a fine trattamento è migliorata anche la sintomatologia depressiva. Quindi, possiamo dedurre dai nostri dati che migliorando la funzionalità dell'arto, riducendo la percezione del dolore e migliorando la qualità della vita, si riduce anche la depressione.

L'intervento AGO, invece, non ha influito sul livello di ansia e depressione dei soggetti, da notare, inoltre, come in questo gruppo non ci sia stato nessun miglioramento nei risultati del questionario ULL-27. Solo dai risultati emersi dal Termometro del Disagio, notiamo un miglioramento significativo nel gruppo AGO, tuttavia, questo dato potrebbe risentire della natura eccessivamente generica di questo strumento.

Riassumendo, dal confronto tra i due gruppi a fine intervento possiamo dire che il gruppo AMA migliora significativamente nel test di flessione e di estensione del polso, nella scala NRS riferita al rachide dorsale e nel risultato dell'ULL 27 totale. Quindi, va sottolineato il fatto che il gruppo AMA, pur partendo da una situazione peggiore, a fine trattamento migliora in modo statisticamente significativo rispetto al gruppo AGO.

Questi dati sono ulteriormente confermati dal questionario di gradimento somministrato a fine percorso. Infatti, il punteggio assegnato in relazione all'efficacia del protocollo ed alla funzionalità dell'arto dai soggetti che hanno svolto AMA è maggiore rispetto a quello indicato da coloro che hanno svolto AGO. Riguardo alla riduzione dell'edema i due gruppi si sono espressi con un punteggio equivalente, questo significa che la riduzione dell'edema ottenuta attraverso l'intervento di AGO emersa oggettivamente dal nostro studio, non trova riconoscimento percettivo nei soggetti. In questo

senso, l'AMA, grazie al miglioramento della funzionalità e della sintomatologia dolorosa, riduce la percezione del deficit legato al linfedema incidendo positivamente sulla qualità della vita.

Pertanto emerge che la partecipazione all'attività motoria proposta, attraverso le modifiche degli outcomes relativi al volume, allo spessore tissutale e alla mobilità articolare del polso, è stata in grado di apportare ai soggetti benefici clinicamente rilevanti in termini di percezione della propria salute data da un decremento del dolore, dal miglioramento della qualità della vita e dalla soddisfazione del percorso svolto.

Per quanto riguarda le misurazioni al follow-up effettuate a 3 e 4 mesi dalla presa in carico (T1 – T2), eseguite nel gruppo AMA, da notare che il volume del braccio aumenta nella valutazione a 4 mesi di distanza dalla presa in carico, superando di 206,8 mL la misurazione del baseline. Questo peggioramento può essere dipendente sia dal tempo trascorso tra la fine dell'attività di gruppo ed il momento della valutazione sia dalle condizioni climatiche del giorno in cui sono state eseguite le misurazioni. Le alte temperature, infatti, possono influire negativamente sul linfedema e, come è noto, il caldo è un forte vasodilatatore e favorisce stasi venosa ed edemi. Inoltre, l'arto più edematoso, sempre osservando i risultati delle valutazioni al T2, probabilmente ha portato ad un peggioramento della forza nella mano. I dati relativi alla progressiva diminuzione dello spessore tissutale soprattutto per quanto riguarda la misurazione effettuata sul dorso della mano, evidenzia come il gesto tecnico motorio eseguito a domicilio con l'*Hand Walk* ha avuto la maggiore efficacia in questo distretto. Inoltre, i dati della valutazione funzionale riguardanti la flessione-estensione del polso mostrano che questo parametro migliora significativamente sia nella valutazione T1 che nella valutazione T2. Questo suggerisce ancora una volta che l'esercizio svolto a domicilio è risultato efficace.

Il peggioramento del dolore a carico dell'arto affetto presente a 4 mesi dal baseline fa ipotizzare che sia correlato con il peggioramento del volume dell'arto. Inoltre, anche la qualità di vita percepita sembra peggiorare. Si può quindi considerare il fatto che più ci si allontana dal percorso motorio che il gruppo ha seguito presso il Ce.Ri.On più i valori misurati tendono a peggiorare.

Dal questionario HADS osserviamo invece che l'ansia e la depressione peggiorano nel tempo nella valutazione T2 i valori tendono ad avvicinarsi a quelli del baseline. Tendenzialmente possiamo quindi dire che, tranne per la flessione-estensione, più ci si allontana dalla presa in carico più i valori peggiorano.

Da notare, infine, che per quanto riguarda il monitoraggio dell'attività fisica svolta dai soggetti la percentuale di coloro che hanno svolto un'attività motoria extra (camminata) durante il corso AMA è più alta. Quindi l'attività fisica svolta in supervisione può essere considerata uno stimolo a ridurre la sedentarietà.

#### 4.1 Limiti dello studio

Questa indagine preliminare presenta alcune limitazioni intrinseche come la dimensione relativamente piccola del campione di soggetti reclutati per la partecipazione allo studio. Peraltro, tale studio ha coinvolto una sola struttura di riabilitazione oncologica del territorio fiorentino, quindi studi con arruolamento multicentrico sono auspicabili. Inoltre, questo studio non è randomizzato pertanto i due gruppi che si sono spontaneamente formati non erano completamente omogenei per le caratteristiche valutate al baseline. Inoltre, un gruppo di controllo avrebbe completato il disegno dello studio. Come noto, un campionamento randomizzato avrebbe assicurato la comparabilità tra i due gruppi, limitato gli errori sistemici e consentito una maggiore attendibilità dei risultati ottenuti.

### 5. CONCLUSIONI

L'attività motoria adattata supervisionata è risultata efficace al post-intervento nel migliorare la percezione fisica, la percezione psicologica e la percezione sociale dei soggetti, dimostrando che un intervento programmato e strutturato per il linfedema può essere utile nel management del linfedema cronico-medio grave. Inoltre, l'utilizzo della tavoletta propriocettiva *Hand Walk* è stato utile sia per migliorare lo spessore tissutale a livello della mano sia per incrementare il ROM dell'articolazione metacarpo-falangea. Probabilmente, per rendere ancora più efficace l'esercizio specifico, il protocollo da svolgere a casa andrebbe integrato con qualche esercizio per l'articolazione della spalla e con le tecniche di auto-linfodrenaggio [72,73]. L'agopuntura, invece, in base ai dati raccolti ed analizzati, ha confermato la sua efficacia principalmente nella riduzione dell'edema. Possiamo quindi dire che potrebbe essere utile realizzare un percorso multidisciplinare per il management del linfedema cronico che preveda, nello stesso periodo di trattamento, sia un intervento di AMA che un intervento di AGO, in modo da combinare gli effetti positivi dei due trattamenti.

Diventa quindi auspicabile un percorso che preveda l'attività motoria adattata di gruppo, seguita da uno specialista in attività motoria adattata in ambito oncologico, ed un percorso parallelo di agopuntura per sfruttare i principi antiflogistici di questo trattamento. Questo abbinamento dei due percorsi potrebbe portare ad un maggior miglioramento delle complicanze del linfedema medio-grave. Ulteriori studi potrebbero confermare questa ipotesi.

Da notare che l'esercizio specifico svolto con l'*Hand Walk* è stata un'attività utile, sia durante il protocollo motorio, sia durante il periodo in cui l'esercizio è stato svolto a domicilio, al fine di migliorare la mobilità del polso. Questo miglioramento è importante in quanto la funzionalità del polso e della mano spesso vengono compromesse dal volume eccessivo dell'arto. Questa attività da sola però non è stata sufficiente al mantenimento generale dei risultati ottenuti, infatti i punteggi relativi alla scala del dolore ed alla qualità della vita peggiorano in modo graduale durante le

valutazioni del follow-up. Si evidenzia quindi che, oltre ad implementare con esercizi aggiuntivi e metodiche di auto-lymfodrenaggio il lavoro a domicilio, l'attività motoria supervisionata è fondamentale per raggiungere gli obiettivi prefissati in fase di progettazione del protocollo.

Concludendo possiamo quindi dire che le complicanze legate al linfedema possono essere gestite e migliorate affiancando alle terapie convenzionali un percorso di attività motoria adattata, che utilizza un protocollo specifico, come quello riportato in questo studio ed un eventuale percorso di medicina alternativa come l'agopuntura.

# ALLEGATI

## Allegato 1

 <p><b>ISPRO</b> Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica</p>	<p><b>Ce. Ri. On</b> Centro di Riabilitazione Oncologica</p>	 <p><b>CORRI LA VITA</b></p>			
<p>Questionario a 27 item ULL-27 Versione Italiana</p>					
<p>Cognome e Nome _____</p>					
<p>Indicare l'ora esatta in cui si inizia la compilazione del questionario</p>					
<p>Ore _____ Minuti _____</p>					
<p>Durante le ultime quattro settimane ha provato delle difficoltà a causa del suo braccio:</p>					
<p>1. Ad addormentarsi, difficoltà a trovare una posizione confortevole, nel posizionare il suo braccio malato?</p>					
<p>2. A lavarsi, pettinarsi, truccarsi?</p>					
<p>3. Ad afferrare degli oggetti, aprire una porta, chiudere un rubinetto?</p>					
<p>4. A dormire, risvegli frequenti, dolore?</p>					
<p>5. A camminare, per via del braccio grosso, gonfio o pesante?</p>					
<p>6. Ad afferrare oggetti posti in alto, stendere il bucato?</p>					
<p>7. A prendere i mezzi pubblici?</p>					
<p>8. A vestirsi, infilare gli abiti, svestirsi?</p>					
<p>9. A rimanere a lungo in certe posizioni?</p>					
<p>10. A tenere degli oggetti, un libro, un vaso, un vassoio, le posate?</p>					
<p>11. Nelle sue azioni lavorative?</p>					
<p>Durante le ultime quattro settimane, a causa del suo braccio, ha provato:</p>					
<p>12. Una sensazione di braccio intorpidito?</p>					
<p>13. Momenti di rabbia?</p>					
<p>14. Sensazione di pelle gonfia, tesa, dura?</p>					
<p>15. Momenti di tristezza?</p>					
<p>16. Momenti di sfiducia in se stessa?</p>					
<p>17. Sensazione di pizzicore, crampi, formicolii, bruciore?</p>					
<p>18. Sensazione di braccio pesate, grosso, gonfio?</p>					

Durante le ultime quattro settimane, a causa del suo braccio, ha provato:

	Mai	Raramente	Qualche volta	Spesso	Sempre
19. Ha provato angoscia?					
20. Ha avuto sfiducia nel futuro?					
21. Ha avuto paura di guardarsi allo specchio?					
22. Si è sentita bene con se stessa?					
23. Si è sentita scoraggiata?					

Durante le ultime quattro settimane, a causa del suo braccio, si è sentita a disagio:

	Mai	Raramente	Qualche volta	Spesso	Sempre
24. Nella sua vita sociale: andare al ristorante, al cinema, a teatro, ad un ricevimento, a fare shopping?					
25. Per godersi le belle giornate, la vita all'aria aperta?					
26. Nella sua vita affettiva, con suo marito, il suo compagno?					
27. Nei suoi progetti personali: vacanze, tempo libero?					

Indicare l'ora esatta in cui è terminata la compilazione del questionario

Ore \_\_\_\_\_ Minuti \_\_\_\_\_

Data di compilazione del questionario \_\_\_\_\_

**Allegato 2**



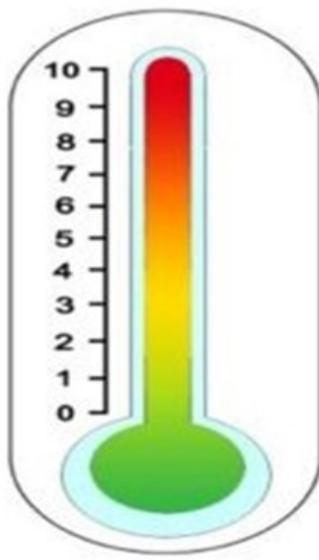
**ISPRO**  
Istituto per lo studio, la prevenzione  
e la rete oncologica

Ce. Ri. On  
Centro di Riabilitazione Oncologica



**CORRI LA VITA**

### Termometro del Disagio



**Allegato 3**



**ISPRO**  
Istituto per lo studio, la prevenzione  
e la rete oncologica

Ce. Ri. On  
Centro di Riabilitazione Oncologica



**CORRI LA VITA**

### SCALA DEL DOLORE

Braccio con Linfedema

Data									
Valore									

Braccio senza Linfedema

Data									
Valore									

Tratto Cervicale

Data							
Valore							

Tratto Dorsale

Data							
Valore							

Tratto Lombare

Data							
Valore							

	<p>Ce. Ri. On Centro di Riabilitazione Oncologica</p>	
<p><b>SCALA CLINICA DELL'ANSIA E DELLA DEPRESSIONE - HADS</b> Zigmond A.S., Snaith R.P., The Hospital Anxiety and Depression Scale, Acta Psychiatrica Scand., 67(6): 361-370, 1983</p>		
<p><i>Che i sentimenti contribuiscono in maniera significativa al decorso della maggior parte delle malattie è cosa risaputa negli ambienti medici. Scopo di questo questionario è facilitare la comunicazione al medico/psicologo dello stato d'animo del paziente.</i></p>		
<p><b>1. "Si sente agitato e teso ..."</b></p> <p><i>a. Quasi sempre</i></p> <p><i>b. Spesso</i></p> <p><i>c. Ogni tanto, a volte</i></p> <p><i>d. Mai</i></p>	<p><b>A</b></p> <p>(3)</p> <p>(2)</p> <p>(1)</p> <p>(0)</p>	
<p><b>2. "Le cose che le piacevano una volta le piacciono ancora ..."</b></p> <p><i>a. Come prima</i></p> <p><i>b. Meno di prima</i></p> <p><i>c. Molto poco</i></p> <p><i>d. Quasi per nulla</i></p>	<p><b>D</b></p> <p>(0)</p> <p>(1)</p> <p>(2)</p> <p>(3)</p>	
<p><b>3. "Le capita di avvertire come un senso di paura, come se stesse accadendo qualcosa di terribile ..."</b></p> <p><i>a. Sì, molto forte</i></p> <p><i>b. A volte, ma in modo non troppo oppressivo</i></p> <p><i>c. Di rado</i></p> <p><i>d. Mai</i></p>	<p><b>A</b></p> <p>(3)</p> <p>(2)</p> <p>(1)</p> <p>(0)</p>	
<p><b>4. "Riesce a ridere e ad accorgersi del lato comico delle cose ..."</b></p> <p><i>a. Come ha sempre fatto</i></p> <p><i>b. Un po' meno di prima</i></p> <p><i>c. Indubbiamente molto meno di prima</i></p> <p><i>d. No, affatto</i></p>	<p><b>D</b></p> <p>(0)</p> <p>(1)</p> <p>(2)</p> <p>(3)</p>	
<p><b>5. "Le capita che le passino per la mente dei pensieri preoccupanti ..."</b></p> <p><i>a. Molto spesso</i></p> <p><i>b. Spesso</i></p> <p><i>c. A volte, non troppo spesso</i></p> <p><i>d. Solo ogni tanto</i></p>	<p><b>A</b></p> <p>(3)</p> <p>(2)</p> <p>(1)</p> <p>(0)</p>	
<p><b>6. "Le capita di sentirsi allegro ..."</b></p> <p><i>a. Mai</i></p> <p><i>b. Qualche volta</i></p> <p><i>c. Abbastanza spesso</i></p> <p><i>d. Quasi sempre</i></p>	<p><b>D</b></p> <p>(3)</p> <p>(2)</p> <p>(1)</p> <p>(0)</p>	
<p><b>7. "Quando si siede si sente rilassato ..."</b></p> <p><i>a. Sì, certo</i></p> <p><i>b. di solito</i></p> <p><i>c. Non capita spesso</i></p> <p><i>d. No, affatto</i></p>	<p><b>A</b></p> <p>(0)</p> <p>(1)</p> <p>(2)</p> <p>(3)</p>	

**8. “Quando fa qualcosa, si sente fiacco ...”** **D**

a. Quasi sempre (3)

b. Molto spesso (2)

c. Qualche volta (1)

d. No, affatto (0)

**9. “Le capita di provare un sentimento di apprensione, come se avesse lo stomaco in subbuglio ...”** **A**

a. Niente affatto (0)

b. Qualche volta (1)

c. Abbastanza spesso (2)

d. Molto spesso (3)

**10. “Del suo aspetto fisico, se ne cura ancora ...”** **D**

a. Sì, quanto prima (0)

b. Forse se ne cura di meno (1)

c. Non abbastanza (2)

d. Indubbiamente poco (3)

**11. “Le capita di sentirsi irrequieto, come se dovesse stare sempre in movimento ...”** **A**

a. Sì, molto spesso (3)

b. Sì, abbastanza (2)

c. No, non particolarmente (1)

d. Assolutamente no (0)

**12. “Le capita di non vedere l’ora di fare cose nuove ...”** **D**

a. Sì, come prima (0)

b. Sì, ma meno di prima (1)

c. Molto meno di prima (2)

d. Per niente (3)

**13. “Le capita di provare improvvisamente come un sentimento di panico ...”** **A**

a. Molto spesso (3)

b. Abbastanza spesso (2)

c. Non molto spesso (1)

d. No, Mai (0)

**14. “Leggere un bel libro, o guardare una bella trasmissione TV, le da piacere ...”** **D**

a. Sì, capita spesso (0)

b. Sì, abbastanza spesso (1)

c. Qualche volta (2)

d. Molto raramente (3)

**COMPILAZIONE A CURA DELL’ESAMINATORE**

**PUNTEGGIO OTTENUTO**

Cut-Off  
8-10

ANSIA: / 21

DEPRESSIONE: / 21

## Allegato 5

### Libretto monitoraggio attività fisica svolta a domicilio



**ISPRO**  
Istituto per lo studio, la prevenzione  
e la riabilitazione

Data di consegna \_\_\_\_\_

### Diario Attività Fisica

Nome e Cognome: \_\_\_\_\_

Data e luogo di nascita: \_\_\_\_\_

Cellulare: \_\_\_\_\_

Email: \_\_\_\_\_



#### ISTRUZIONI PER LA COMPILAZIONE DEL DIARIO

- La compilazione del diario è molto importante per comprendere meglio le sue abitudini motorie.
- Indichi sempre la data in cui svolge il Gesto Adattato Specifico che ha appreso durante i due mesi di training.
- Si ricordi di riferire anche la sua eventuale attività motoria abituale, descrivendo la tipologia dell'attività, la durata e l'intensità percepita dell'attività fisica.
- Se per qualche motivo non riesce a svolgere il Gesto Adattato Specifico con la tavoletta si ricordi di scrivere la data e la motivazione nel campo note.

#### AUTOVALUTAZIONE DELL'INTENSITA'

Per valutare l'intensità dello sforzo durante lo svolgimento della sua attività motoria/sportiva utilizzi un punteggio da 6 a 20, riferendosi alla scala che è riportata di seguito.

Attribuisca il punteggio 20 ad una esperienza nella vita in cui ha percepito il "massimo sforzo".

E' importante che risponda con un punteggio che percepisce e non con quello che crede di dover rispondere.

2

Per dare una giusta interpretazione alla sua percezione di sforzo può seguire le istruzioni qui di seguito:

PERCEZIONE DELLO SFORZO	
6	Nessuno sforzo
7	Estremamente leggero
8	
9	Molto leggero
10	
11	Leggero
12	
13	Un po' pesante
14	
15	Pesante
16	
17	Molto Pesante
18	
19	Estremamente Pesante
20	Massimo sforzo

- **6** Significa "nessuno sforzo", come quando si è a riposo.
- **7** Corrisponde ad uno sforzo estremamente leggero.
- **9** Corrisponde ad un esercizio molto leggero. Per una persona normale e sana è come camminare piano, al proprio passo, per qualche minuto.
- **11** Significa leggero. È possibile svolgere un'attività cantando senza avere il fiatone.
- **13** Sulla scala corrisponde ad un esercizio "un po' pesante" (moderato), come camminare velocemente. Non è poi così duro. È possibile svolgerlo parlando anche se c'è un aumento della frequenza respiratoria e cardiaca.
- **15** Corrisponde ad un'intensità dello sforzo "pesante, come camminare in salita. È faticoso ma si può continuare. Si ha difficoltà a parlare per il fiatone.

3

- **17** È "molto pesante", veramente faticoso. Una persona sana può continuare, ma se lo deve imporre.
- **20** Significa "sforzo massimo".

Per la compilazione del diario giornaliero segua l'esempio che trova di seguito.

### 1 Settimana - ESEMPIO

1° <del>ESERCIZIO</del> ore	2° <del>ESERCIZIO</del> min	3° <del>ESERCIZIO</del> min	4°	5°	6°	7°
Tavoletta <input checked="" type="checkbox"/> No	Tavoletta <input checked="" type="checkbox"/> No	Tavoletta <input type="checkbox"/> Sì <input checked="" type="checkbox"/> No	Tavoletta <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	Tavoletta <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	Tavoletta <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	Tavoletta <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Altra attività Fisica/Motoria	Altra attività Fisica/Motoria	Altra attività Fisica/Motoria				
Quale: <i>Camminata</i>	Quale: <i>Acquasport</i>	Quale:	Quale:	Quale:	Quale:	Quale:
Tempo: <i>45 min</i>	Tempo: <i>20 min</i>	Tempo:	Tempo:	Tempo:	Tempo:	Tempo:
Intensità: <i>9</i>	Intensità: <i>10</i>	Intensità:	Intensità:	Intensità:	Intensità:	Intensità:
Come si sente oggi?   	Come si sente oggi?   	Come si sente oggi?   	Come si sente oggi?   	Come si sente oggi?   	Come si sente oggi?   	Come si sente oggi?   

4

## NOTE

*14/09/2018? Non ha svolto l'esercizio con la tavoletta perché non stava poco bene*

---



---



---

### 1 Settimana

1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*
Tavoletta SI No Altra attività Fisica/Motoria						
Quale: _____						
Tempo: _____						
Intensità: _____						
Come si sente oggi? 						

5

### 2 Settimana

1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*
Tavoletta SI No Altra attività Fisica/Motoria						
Quale: _____						
Tempo: _____						
Intensità: _____						
Come si sente oggi? 						

### 3 Settimana

1*	2*	3*	4*	5 - data	6 - data	7 - data
Tavoletta SI No Altra attività Fisica/Motoria						
Quale: _____						
Tempo: _____						
Intensità: _____						
Come si sente oggi? 						

6

**4 Settimana**

1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>
Tavoletta Sì No Altra attività Fisica/Motoria	Tavoletta Sì No Altra attività Fisica/Motoria					
Quale: _____	Quale: _____					
Tempo: _____	Tempo: _____					
Intensità: _____	Intensità: _____					
Come si sente oggi? 	Come si sente oggi? 	Come si sente oggi? 	Come si sente oggi? 	Come si sente oggi? 	Come si sente oggi? 	Come si sente oggi? 

**NOTE 1 Settimana**

---



---



---

**NOTE 2 Settimana**

---



---



---

**NOTE 3 Settimana**

---



---



---

**NOTE 4 Settimana**

---



---



---



**ISPRO**  
Istituto per lo studio, la prevenzione  
e la rete oncologica

Ce. Ri. On  
Centro di Riabilitazione Oncologica



### QUESTIONARIO DI GRADIMENTO PROGETTO DAT

La preghiamo gentilmente di compilare questo breve questionario di gradimento

- 1) Esprima un giudizio sull'**organizzazione del progetto** assegnando un valore compreso tra 1 (non soddisfatto) e 5 (molto soddisfatto):

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

- 2) Esprima un giudizio sull'**utilità e sull'efficacia del progetto** assegnando un valore compreso tra 1 (non soddisfatto) e 5 (molto soddisfatto):

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

- 3) Quanto ha ritenuto utile ed efficace il percorso di **Attività Motoria** nel miglioramento della **mobilità e della funzionalità** dell'arto superiore? Risponda assegnando un valore compreso tra 1 (non utile) e 5 (molto utile):

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

- 4) Quanto ha ritenuto utile ed efficace il percorso di **Agopuntura** nel miglioramento della **mobilità e della funzionalità** dell'arto superiore? Risponda assegnando un valore compreso tra 1 (non utile) e 5 (molto utile):

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

- 5) Quanto ha ritenuto utile ed efficace il percorso di **Attività Motoria** nella **riduzione dell'edema** a carico dell'arto superiore? Risponda assegnando un valore compreso tra 1 (non utile) e 5 (molto utile):

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

- 6) Quanto ha ritenuto utile ed efficace il percorso **Agopuntura** nella **riduzione dell'edema** a carico dell'arto superiore? Risponda assegnando un valore compreso tra 1 (non utile) e 5 (molto utile):

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

## BIBLIOGRAFIA

1. Bodai B.I, Tuso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J* 2015;19(2):48–79.
2. Levenhagen K, Davies C, Perdomo M, Ryans K, Gilchrist L. Diagnosis of upper-quadrant lymphedema secondary to cancer: clinical practice guideline from the oncology section of APTA. *Rehabil Oncol* 2017; 35(3): E1–E18.
3. Mirandola D, Monaci M, Miccinesi G, Muraca M.G, Papi F, Manetti M, Sgambati E, Marini M. Effects of a specific adapted upper limb exercise on lymphedema in breast cancer survivors: a pilot study. *Gazzetta Medica Italiana-Archivio per le Scienze Mediche* 2018;177(5):204–211.
4. Bulley C, Coutts F, Blyth C, Jack W, Chetty U, Barber M, Tan C.W. A morbidity screening tool for identifying fatigue, pain, upper limb dysfunction and lymphedema after breast cancer treatment: a validity study. *Eur J Oncol Nurs* 2014;18(2):218–227.
5. Hasenoehrl T, Palma S, Ramazanova D, Kölbl H, Dorner T.E, Keilani M, Crevenna R. Resistance exercise and breast cancer related lymphedema a systematic review update and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2020;28(8):3593–3603.
6. Herd-Smith A, Russo A, Muraca M.G, Del Turco M.G, Cardona G. Prognostic factors for lymphedema after primary treatment of breast carcinoma. *Cancer* 2001;92(7):1783–1787.
7. Lasinski B.B, McKillip Thrift K, Squire D, Austin MK, Smith KM, Wanchai A, Green JM, Stewart BR, Cormier J.N, Armer J.M. A systematic review of the evidence for complete decongestive therapy in the treatment of lymphedema from 2004 to 2011. *Pm R* 2012;4:580–601.
8. Michelini S, Failla A, Moneta G. Lymphedema: epidemiology, disability and social costs. *lymphology* 2002;35:169–171.
9. Pollán M, Casla-Barrio S, Alfaro J, Esteban C, Segui-Palmer M.A, Lucia A. Exercise and cancer: a position statement from the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2020;22(10):1710–1729.
10. Földi M, Földi E. Földi's textbook of lymphology: for physicians and lymphedema therapists. Munich, Urban & Fischer 3 ed. 2012.
11. Buchan J, Janda M, Box R, Rogers R, Hayes S. Exercise barriers self-efficacy: development and validation of a subscale for individuals with cancer-related lymphedema. *Health Qual Life Outcomes* 2015;13:37.

12. Kwan M.L, Cohn J.C, Armer J.M, Stewart R, Cormier J.N. Exercise in patients with lymphedema: a systematic review of the contemporary literature. *J Cancer Surviv* 2011;5(4):320–336.
13. Cassileth B.R, Van Zee K.J, Chan Y, Coleton M, Hudis C.A, Cohen S, Lozada J, Vickers A.J. Acupuncture in the treatment of upper-limb lymphedema: results of a pilot study. *American Cancer Society* 2013;119:2455–2461.
14. Paskett E.D, Dean J.A, Oliveri J.M, Harrop J.P, Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact: a review *Journal of clinical oncology*, 2012;30:3726–3733.
15. Ambrosi G, Castano P, Donato R.F. *Anatomia dell'uomo*. Sassari, Edi-Ermes 2006.
16. Guyton A.C. *Trattato di fisiologia medica*. Padova, 4 ed. 1995.
17. Warren A.G, Brorson H, Borud L.J, Slavin S..A. Lymphedema: a comprehensive re-view. *Annals of plastic surgery* 2007;59(4):464–472.
18. Schwager S, Detmar M. Inflammation and lymphatic function. *Front Immunol* 2019;10:308.
19. Vafa S, Haghghat S, Janani L, Totmaj A.S, Navaei M, Amirinejad A, Emamat H, Salehi Z, Zarrati M. The effects of synbiotic supplementation on serum inflammatory markers and edema volume in breast cancer survivors with lymphedema. *Excli J* 2020;19:1–15.
20. Zuther J.E, Norton S, Armer J.M. *Lymphedema management: the comprehensive guide for practitioners*. Stuttgart New York, Thieme 2009.
21. Garza R, Skoracki R, Hock K, P. Povoski S. A comprehensive overview on the surgical management of secondary lymphedema of the upper and lower extremities related to prior oncologic therapies. *Bmc Cancer* 2017;17(1):468.
22. Chakraborty S, Gurusamy M, C. Zawieja D, Muthuchamy M. Lymphatic filariasis: perspectives on lymphatic remodeling and contractile dysfunction in filarial disease pathogenesis. *Microcirculation* 2013;20(5):349–364.
23. International Society Of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2013;46(1):1–1.
24. Lee B.B, Andrade M, Bergan J, Boccardo F, Campisi C, Damstra R, Flour M, Gloviczki P, Laredo J, Piller N, Michelini S, Mortimer P, Villavicencio J.L. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013. *Int Angiol* 2013;32(6):541–574.
25. Földi M, Földi E. *Földi's Textbook of lymphology: for physicians and lymphedema therapists*. Amsterdam, Elsevier 2013.

26. Green J.M, Paladugu S, Shuyu X, Stewart B.R, Shyu C, Armer J.M. Using temporal mining to examine the development of lymphedema in breast cancer survivors. *Nurs Res* 2013;62(2):122–129.
27. Cossu M, *Epidemiologia del linfedema SIMFER journal for professional training, information and updating. Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa* 2008;22(3):237–234.
28. Maughan K.L, Lutterbie M.A, Ham P.S. Treatment of breast cancer. *Am Fam Physician.* 2010;81(11):1339–1346.
29. Aloisi D, Cantelli P.L, Mingardi L. Misurazione diretta del volume dell'arto con volumetria ad acqua, *Minerva Cardioang* 1999;47:492-3.
30. Taylor R, Jayasinghe U.P, Koelmeyer L, Ung O, Boyages J. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Phis Ther* 2006;86:205–214.
31. Armer J.M, Stewart B.R. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphat Res Biol* 2005;3(4):208–217.
32. Suami H, Chang D.W. Overview of surgical treatments for breast cancer-related lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(6):1853–1863.
33. Paskett E.D, Dean J.A, Oliveri J.M, Harrop J.P. Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact: a review. *J Clin Oncol* 2012;30(30):3726–3733.
34. Pfister C, Dawzycynski H, Schingale F.J. Sodium selenite and cancer related lymphedema: biological and pharmacological effects. *J Trace Elem Med Biol* 2016;37:111-116.
35. Tomson D, Schuchhardt C. *Drenaggio linfatico – Teoria tecniche di base applicate e fisioterapia decongestionante.* Milano, Edi. Ermes, 2009.
36. Giardini D, Respizzi S. *Drenaggio linfatico manuale e terapia elasto-compressiva.* Milano, Edi. Ermes 2000.
37. Jeffs E, Purushotham A. The prevalence of lymphoedema in women who attended an information and exercise class to reduce the risk of breast cancer-related upper limb lymphoedema. *Springerplus* 2016;5:21.
38. Feldman J.F, Stout N.L, Wanchai A, Stewart B.R, Cormier J.N, Armer J.M. Intermittent pneumatic compression therapy: a systematic review. *Lymphology* 2012;45(1):13–25.
39. Russo L, Benis R, Livi S, Falcone A, Ragalmunto N, Bartolucci P, Barni L. *Esercizio Correttivo. Postura, Salute e Performance.* Arezzo, ATS-Giacomo Catalani Editore 2016.
40. Andorlini A. *Dall'allenamento funzionale all'allenamento del movimento.* Perugia, Calzetti-Mariucci Editori 2013.
41. Vivian A. *Allenamento respiratorio.* Perugia, Calzetti e Mariucci Editori 2010.
42. Fornari M, Finardi M, Nardon M. *Osteopatia e sistema linfatico.* Padova, Piccin 2016.

43. Hayes S.C, Johansson K, Alfano C.M, Schmitz K. Exercise for breast cancer survivors: bridging the gap between evidence and practice. *Transl Behav Med.* 2011;1(4):539–544.
44. Markes M, Brockow T, Resch K.I. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 18;(4):CD005001.
45. Schmitz K.H, Ahmed R.L, Troxel A.B, Chevillat A, Lewis-Grant L, Smith R, Bryan CJ, Williams-Smith C.T, Chittams J. Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema: A randomized trial. *Jama* 2010;304:2699–2705.
46. Nesvold I.L, Fosså S.D, Holm I, Naume B, Dahl A.A. Arm/shoulder problems in breast cancer survivors are associated with reduced health and poorer physical quality of life. *Acta Oncol* 2010;49(3):347–353.
47. Mirandola D, Miccinesi G, Muraca M.G, Sgambati E, Monaci M, Marini M. Evidence for adapted physical activity as an effective intervention for upper limb mobility and quality of life in breast cancer survivors. *J Phys Act Health* 2014;11(4):814–822.
48. McKenzie D.C, Kalda A.L. Effect of upper extremity exercise on secondary lymphedema in breast cancer patients: a pilot study. *Clin Oncol* 2003;1;21(3):463–466.
49. Mirandola D, Muraca M.G, Sgambati E, Manetti M, Marini M. Role of a structured physical activity pathway in improving functional disability, pain and quality of life in a case of breast and gynecological cancer survivorship. *J Clin Med* 2019;8(4):531.
50. Cormie P, Pampa K, Galvão D.A, Turner E, Spry N, Saunders C, Zissiadis Y, Newton R.U. Is it safe and efficacious for women with lymphedema secondary to breast cancer to lift heavy weights during exercise: a randomised controlled trial. *J Cancer Surviv* 2013;7(3):413–424.
51. Yao, Xu Y, Chen L, Jiang H, Ki C.S, Byun JS, Bian W. Effects of warm acupuncture on breast cancer-related chronic lymphedema: a randomized controlled trial. *Curr Oncol.* 2016;23(1): e27–e34.
52. Smith C.A, Pirota M, Kilbreath S. A feasibility study to examine the role of acupuncture to reduce symptoms of lymphoedema after breast cancer: a randomised controlled trial. *Acupunct Med* 2014;32:387–393.
53. Chao L.F, Lin Zhang A, Liu H.E, Cheng M.E, HungBun L, Kai S. The efficacy of acupoint stimulation for the management of therapy-related adverse events in patients with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118:255–267.
54. Greenlee H, DuPontReyes M. J, Balneaves L.G, Carlson L.E, Cohen M.R, Deng G, Johnson J.A, Mumber M, Seely D, Zick S, Boyce L, Tripathy D. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and following breast cancer treatment. *Ca Cancer J Clin* 2017;67(3): 194–232.

55. Cassileth B.R, Van Zee K.J, Chan Y, Coletton M.I, Hudis C.A, Cohen S, Lozada J, Vickers A.J. A safety and efficacy pilot study of acupuncture for the treatment of chronic lymphoedema. *Acupunct Med* 2011;29(3):170–172.
56. Togawa K, Ma H, Sullivan-Halley J, Neuhouser M.L, Imayama I, Baumgartner K.B, Smith A.W, Alfano C.M, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Bernstein L. Risk factors for self-reported arm lymphedema among female breast cancer survivors: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2014;16: 414.
57. Brown J.A Clinically useful method for evaluating lymphedema. *Clin J Oncol Nurs* 2004;8(1):35–38.
58. O’ Toole J, Jammallo LS, Skolny M.N. Lymphedema following treatment for breast cancer: a new approach for an old problem. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:437–446.
59. Viehoff P.B, Van Genderen F.R, Wittink H. Upper limb lymphedema 27 (ULL27): Dutch translation and validation of an illness-specific health-related quality of life questionnaire for patients with upper limb lymphedema. *Lymphology.* 2008;41(3):131–138.
60. Stasi E, Bartoletti R, Aloisi D, Launois R, Alliot F. Upper Limb Lymphedema 27(ULL27) Traduzione ed adattamento transculturale in lingua italiana. *Giornale Italiano di Linfologia* 2012;1:5–14.
61. Zigmond A.S, Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361–370.
62. Costantini M, Musso M, Viterbori P, Bonci F, Garrone O, Venturini M, Morasso G. Detecting psychological distress in cancer patients: validity of the Italian version of the hospital anxiety and depression scale. *Support Care Cancer* 1999;7(3):121–127.
63. Lopes J, Grams S.T, da Silva E.F, de Medeiros L.A, De Brito C.M.M, Yamaguti W.P. Reference equations for handgrip strength: Normative values in young adult and middle-aged subjects. *Clin Nutr* 2018;37(3):914–918.
64. Kapandji I.A. *Fisiologia articolare-Arto Superiore.* Milano, Monuzzi Editore, 2009.
65. Panchik P, Masco S, Zinnikas P, Hillriegel B, Lauder T, Suttmann E, Chinchilli V, McBeth M, Hermann W. Effect of exercise on breast cancer-related lymphedema: what the lymphatic surgeon needs to know. *J Reconstr Microsurg* 2019;35(1):37–45.
66. McNeely M.L, Campbell K, Ospina M, Rowe B.H, Dabbs K, Klassen T.P, Mackey J, Courneya K. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD005211.
67. Courneya K.S., Friedenreich C.M. *Physical activity and cancer.* Berlin, Springer 2011.

68. Dönmez A.A, Kapucu S. The effectiveness of a clinical and home-based physical activity program and simple lymphatic drainage in the prevention of breast cancer-related lymphedema: A prospective randomized controlled study. *Eur J Oncol Nurs* 2017;31:12–21.
69. Zhang X, Wang X, Zhang B, Yang S, Liu D. Effects of acupuncture on breast cancer-related lymphoedema: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acupunct Med* 2019;37(1):16–24.
70. Bao T, Zhi W.I, Vertosick E.A, Li Q.S, DeRito J, Vickers A, Cassileth 2 B.R, Mao J.J, Van Zee K.J. Acupuncture for breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170(1):77–87.
71. Hou W, Pei L, Song Y, Wu J, Geng H, Chen L, Wang Y, Hu Y, Zhou J, Sun J. Acupuncture therapy for breast cancer-related lymphedema: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45(12):2307–2317.
72. Bahtiyarca Z.T, Can A, Ekşioğlu E, Çakıcı A. The addition of self-lymphatic drainage to compression therapy instead of manual lymphatic drainage in the first phase of complex decongestive therapy for treatment of breast cancer-related lymphedema: A randomized-controlled, prospective study. *Turk J Phys Med Rehabil* 2018;65(4):309–317.
73. De Godoy J.M, Torres C.A, Godoy M.F. Self-drainage lymphatic technique. *Angiology* 2001;52(8):573–574.