
Tesis doctoral

Detección del riesgo y prevención del linfedema secundario al cáncer de mama: Diseño de un abordaje multidisciplinar.

Patricia Martínez Jaimez



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la licència [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia [Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

This doctoral thesis is licensed under the [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

**DETECCIÓN DEL RIESGO Y PREVENCIÓN
DEL LINFEDEMA SECUNDARIO AL CÁNCER
DE MAMA: DISEÑO DE UN ABORDAJE
MULTIDISCIPLINAR**

Patricia Martínez Jaimez

TESIS DOCTORAL

Universitat Internacional de Catalunya, 2023

Directoras:

Dra. Cristina Monforte Royo

Dra. Pilar Fuster Linares

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud
Investigación clínica aplicada y prevención en salud



Y de repente llegó mi primavera, **Abril**,
y sin darme cuenta,
todo cobró sentido

ELLAS, A TODAS ELLAS



AGRADECIMIENTOS

Recuerdo de una forma totalmente clara mi primer día en un centro sanitario. Recuerdo el temor, el respeto y la poca consciencia de la vida que me esperaba. Ese hecho marcó el resto de mi vida, ya que descubrí mi don, el don del cuidar, del saber cuidar, y eso es tan valioso que aún me fascina haber tenido esa oportunidad. Y ahora, unos años más tarde, reitero esa decisión de convertirme en enfermera, y ahora, unos cuantos años más tarde, me doy cuenta de que todo, absolutamente todo, tiene un porqué. Aquellas prácticas complicadas, esa premonición en un nuevo trabajo y esas personas que encuentras en tu camino. Personas que te cambian la vida de una forma tan alucinante que hacen que todo tenga ese sentido “*encisador*”. Ese sentido que revolucionó mi forma de ver el mundo y a las personas.

Y aquí me encuentro ahora, queriendo agradecer estos años de duro trabajo, muy duro trabajo, y entendiendo que haber finalizado todo este proyecto es gracias a mucha gente que, irrefutablemente, me han permitido el lujo de cumplir mis sueños.

Y, sin duda, el primer agradecimiento se lo quiero dar a mi hija. Gracias a la niña de mis ojos, gracias Abril, tú has hecho que, en momentos de no ver el fin, sacara toda la fuerza para continuar. Espero que entiendas que mi amor por ti ha sido, indiscutiblemente, el sentimiento vehicular de todo este proceso y que comprendas que la vida va de esto, de hacer lo que amas, el amor siempre es la respuesta. Presiento que tenemos un futuro bien divertido mi “chiquitusa”, esto acaba de empezar. Te quiero, te quiero siempre. Gracias.

Gracias a mis padres, parte de todo este trabajo también es vuestro. Ahora más que nunca entiendo el significado del amor incondicional, de vuestra generosidad y de apoyarme pese a todo, aunque mi ideas sean bien



ambiciosas. Sin vosotros todo esto hubiera sido completamente imposible. Sois mi columna vertebral. Gracias.

Gracias a Jaume, me has dado el mejor regalo de mi vida, el resto su-pongo que era bien merecido, *“un tú me das yo te doy”* que llevamos muchos años alimentando. Es fácil crecer a tu lado, haces que las personas tengan valores como la excelencia y la creatividad y esto es un regalo de los grandes. Gracias.

Gracias al resto de mi familia, a todos, que están a mi lado, bien *“cerquita”*, os agradezco la ayuda y darme ese apoyo cuando lo he necesitado. Somos una familia unida, con un entre forjado de almas que provienen de esas herencias recibidas. Aunque no lo creáis soy enfermera también gracias a vosotros. Por esa oportunidad de trabajo (Bubes has sido tú siempre), por hacer de canguro y no parar de cuidar (Andrea y Oriol sois parte mía). Conocer el significado de la palabra veneración (mil gracias por tu familia bonita hermano, tus hijos son parte primordial de mi corazón) y por ese comodín que siempre está (gracias Miguel). Gracias.

Gracias a mis ángeles de la guarda. Estáis conmigo cada día, os siento, y os recuerdo continuamente, todo lo que soy y consigo es parte vuestra. Os echo mucho de menos. Gracias.

Gracias a mi familia elegida. Tengo la enorme fortuna de tener un círculo de mujeres muy muy brillante y no por las capacidades (que también), si no por toda la luz que dan a su entorno. Risas de cumpleaños, viajes que me nutren en días difíciles, paseos entre árboles frutales, esas llamadas tan necesarias y los mantras que repites una y otra vez con víctimas de tesis como tú (hola Miriam). Gracias.

Gracias a las personas vitamina que aparecen cuando menos te lo esperas. Que te dan un poco de aire cuando necesitas respirar. Que te cogen el teléfono día sí y día también y te calman, te ayudan y te abrazan. Recuerdo momentos de los oscuros, de esos feos, pero también recuerdo vuestra voz, mis *“Chicas de cine”* y eso me da mucho amor y mucha paz. Gracias.



Gracias a mis directoras la Dra. Cristina Monforte y la Dra. Pilar Fuster. El logro de esta tesis en buena parte os corresponde. Cristina tienes el don de ver “lejos y grande”, y Pilar haces encajar el puzzle de una forma escandalosamente hábil. Me habéis dirigido con una maestría difícil de plasmar en palabras, aunque se me ocurren varias: rigor, inteligencia, asertividad, genialidad, confianza y mucho de amistad. Vuestro compromiso y entusiasmo por enseñar hace mucho más fácil toda esta complicada carrera de fondo. Habéis sido mi fortuna y mi guía, os lo agradezco de corazón. Gracias.

Gracias a Clínica Planas, a la Universitat Internacional de Catalunya y a todas las personas que con su colaboración han permitido hacer todo este trabajo. Es realmente un privilegio poder pedir ayuda y que te la brinden sin más. Aún recuerdo una frase de Gemma que me sigue emocionando: *“tenim el que ens mereixem Patricia”*. Gracias.

Y gracias a la vida, a mi vida. Ya que está repleta de aventuras y de magia. Estoy llena de suerte. Estoy feliz. Gracias.



ÍNDICE DE CONTENIDOS

A MODO DE PRÓLOGO	17
RESUMEN	23
ABSTRACT	25
ABREVIATURAS	29
PRIMERA PARTE	30
1. INTRODUCCIÓN	33
2. ESTADO DE LA CUESTIÓN: UNA APROXIMACIÓN TEÓRICA AL LINFEDEMA	39
2.1. Principales ideas del descubrimiento del sistema linfático	41
2.2. Sistema linfático y linfedema	43
2.3. Linfedema secundario al cáncer de mama	49
2.4. Factores de riesgo del linfedema secundario al cáncer de mama .	51
2.5. Prevención del linfedema secundario al cáncer de mama	59
2.6. Diagnóstico del linfedema secundario al cáncer de mama	62
2.7. Tratamiento del linfedema secundario al cáncer de mama	64
2.8. Calidad de vida de las pacientes con linfedema secundario al cáncer de mama	70
2.9. Enfermera especialista en linfedema	73
2.10. Modelos predictivos para el linfedema secundario al cáncer de mama	75
SEGUNDA PARTE	80
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	83
4. METODOLOGÍA	87
4.1 Estudio 1	90
4.2. Estudio 2	90
4.3. Estudio 3	92



5. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS	93
5.1. Artículo 1. Breast cancer-related lymphoedema: Risk factors and prediction model	95
5.2. Artículo 2. Multidisciplinary preventive intervention for breast cancer- related lumphedema: An international consensus	119
5.3. Artículo 3. Temporal validation of a risk prediction model for breast cancer-related lymphoedema in European population: A retrospective study	143
6. DISCUSIÓN	163
7. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA	175
8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	181
9. CONCLUSIONES	185
10. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	189
10.1 Artículos originales que componen esta tesis doctoral	191
10.2 Comunicaciones presentadas en congresos	192
10.3 Artículos complementarios y colaboraciones en equipos de investigación	193
10.4 Capítulos de libros	194
10.5 Proyectos competitivos, premios y distinciones.	194
10.6 Formación pre-doctoral	195
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	197
12. ANEXOS	219
Anexo 1. Carta aceptación en el programa de doctorado	221
Anexo 2. Programa educativo para pacientes en riesgo de BCRL	222
Anexo 3. Protocolo del programa educativo	223
Anexo 4. Colaboración en el Grup de Treball Vascular	226



Anexo 5. Carta concesión del proyecto competitivo financiado por la Fundació Infermeria i Societat	227
Anexo 6. Certificado de participación en la summer school de la European Association of Nursing Science (EANS)	228
Anexo 7. Aprobación por el Comité de ética de la Investigación (CER) de la Universitat Internacional de Catalunya	229
Anexo 8. Aprobación por el CEIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (1er estudio)	230
Anexo 9. Aprobación por el CEIC del Hospital del Mar (1er estudio) . . .	231
Anexo 10. Aprobación por el CEIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (3er estudio)	232
Anexo 11. Aprobación por el CEIC del Hospital del Mar (3er estudio) . .	233
Anexo 12. Cuaderno recogida de datos 1er estudio	234
Anexo 13. Cuaderno recogida de datos 3er estudio	236
Anexo 14. Carta aceptación 1er artículo (Journal of Advanced Nursing)	237
Anexo 15. Carta aceptación 2º artículo (European Journal of Cancer Care)	238
Anexo 16. email 3er trabajo “under review” (Journal of Advanced Nursing).	239



A MODO DE PRÓLOGO

Fue en el año 2005, siendo del todo inconsciente, iniciaría mi vida laboral como enfermera de una forma totalmente inspiradora y de superación continua. Entré a trabajar en Clínica Planas y por circunstancias puramente del destino, me dieron plaza en la unidad de reconstrucción mamaria. A partir de ese momento, identifiqué todas mis limitaciones sobre el conocimiento del cáncer de mama y las patologías asociadas. Curiosamente en ese mismo año, el director del servicio realizó la primera reunión internacional sobre el tratamiento del linfedema. ¿Linfedema? No entendía nada, estaba en plena formación sobre todo el proceso del cáncer de mama y las posibles reconstrucciones mamarias y de repente, un nuevo concepto: el linfedema. De la mano de todo el equipo iniciamos un camino repleto de incertidumbres y con pocos referentes que nos pudieran orientar. Protocolos, líneas de actuación y un poco de ensayo-error, fueron cumplimentando años de constante aprendizaje y con un claro denominador común: la desinformación. Eran muchas las pacientes que a partir de ese momento vinieron al Centro para informarse sobre posibles tratamientos quirúrgicos de esta patología. Las pacientes acudían con un halo de desesperación importante, tras años de no solución por parte de los responsables sanitarios, veían un posible final al problema que presentaban. El perfil, mayoritariamente, pacientes que habían sido intervenidas de cáncer de mama y después de pasar por todo el duro tratamiento, presentaban una de las complicaciones más limitantes: el linfedema secundario al cáncer de mama. Y fue en ese preciso momento cuando entendí la necesidad de profundizar mucho más en esta enfermedad, para poder dar respuestas a una necesidad de las pacientes que acudían con una llamada de socorro que yo difícilmente podía obviar. En el año 2016, cuando decidí introducirme en el mundo de la investigación con el Máster de Investigación en Ciencias de la Salud y Enfermería, inicié el proyecto que ahora se ha convertido en mi tesis doctoral. Mi trabajo final de



Máster fue el prefacio de mi Tesis Doctoral ya que propusimos un proyecto de investigación para la adaptación a nuestro contexto de un modelo predictivo de linfedema. Después, esa idea se fue modelando y, hasta ahora, que con este trabajo coronamos esa idea inicial.

Ya iniciada la Tesis, en la recopilación de datos del primer estudio, tuvimos la necesidad de escribir lo que estábamos observando. Y sin querer, justificamos todo el proyecto. Se trata de una toma de conciencia de la situación que vivimos en referencia al linfedema, y a través de un relato, escribimos la consiguiente Carta al Editor en la revista de primer cuartil “*Seminars in Oncology Nursing*”:



Hidden Costs in Breast Cancer-Related Lymphedema

Authors: Patricia Martínez-Jaimez^{1,2}, Jaume Masia^{1,3}, Carlos G. Forero⁴, Pilar Fuster², Cristina Monforte-Royo²

1. Breast Reconstruction and Lymphedema Surgery Unit, Clínica Planas, Barcelona, Spain
2. Nursing Department. Faculty of Medicine and Health Science, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain
3. Department of Plastic Surgery, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
4. Department of Medicine. Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain



Introduction

Breast cancer is the most common neoplastic process in women, with an incidence of 2,088,849 cases in 2018, and an overall 5-year survival of 90% and a 10-year survival of 83%.¹ Lymphedema secondary to breast cancer treatment can be an extremely serious and functionally limiting complication.² With five times more risk of hospital admission for continuous infections (lymphangitis or cellulitis) than patients without this condition³ and where the effect on the quality of life⁴ and professional careers⁵ of women is clearly altered. Evidence from a meta-analysis estimates that breast cancer-related lymphedema has an annual incidence of 21% in patients with axillary clearance, affecting up to 295,320 women/year, with 140 to 250 million prevalent cases.⁶

Despite this high incidence there is no clear consensus regarding lymphedema diagnosis and management. In the Spanish health system, which has universal coverage, terms such as distal edema, brachial edema, and limb swelling are all widely used, demonstrating a lack of standardized diagnostic criteria for lymphatic disease. In addition, there is no adequate coding system for the disease, which means that currently, diagnosis and follow-up are complex and laborious tasks. The professionals in charge of identifying the breast cancer-related lymphedema (BCRL), as nurses, oncologists, and physiotherapists, due to the lack

of specific coding, sometimes do not identify the pathology because they attribute it to another acute problem. Therefore, initiating treatment in early stages is not possible, and it is not possible to follow-up on lymphedema if it is not diagnosed.

This national pattern is merely a reflection of a global problem,⁶ with undetermined effects on the awareness, diagnostic criteria, coding, and in turn, accurate incidence reporting of this lymphatic disease.⁶

This heterogeneity of different terms for a single pathology implies misdiagnosis difficulties because of the non-recognition of the disease itself, in turn limiting the options for early treatment. Starting treatment once lymphedema is advanced incurs higher individual costs. A study carried out in a leading Spanish hospital for lymphedema treatment showed that the annual costs of conventional lymphedema treatment were €2500 versus just €650 when a prevention protocol was used.⁷

Without an agreed preventative pathway, and, in addition, if treatment is not started until the condition is advanced, costs will be substantially higher.⁸ The lack of a diagnostic standard for the disease means that cost of prevention and treatment will remain hidden and make it difficult to estimate the true incidence and prevalence.⁹

A good example was set by the World Health Organization,¹⁰ in 2015,



which invited scientists, health authorities, and the media to appropriately name new human infectious diseases. We could compare the new infectious diseases with lymphedema in terms of the importance of having a correct denomination and coding. The importance of correct coding is essential in order to minimise the negative social, health and economic effects, which can produce an erroneous designation of a pathology in our society.¹⁰

Finally, the lack of a diagnostic code for lymphedema leads to higher costs for the health system, as a consequence of failing to prevent the disease and of all the effects that it may have on the patient. Diagnostic labels are needed to help establish preventative pathways and raise awareness of this complication among health care managers, to limit these hidden costs—the responsibility for which falls mainly to the public health system.^{8,11}

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.
2. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:1009–1020.
3. Basta MN, Fox JP, Kanchwala SK, et al. Complicated breast cancer-related lymphedema: evaluating health care resource utilization and associated costs of management. *Am J Surg.* 2016;211:133–141.
4. Anbari AB, Wanchai A, Armer JM. Breast cancer-related lymphedema and quality of life: a qualitative analysis over years of survivorship [published online ahead of print]. *Chronic Illn.* 2019.
5. Vignes S, Fau-Prudhomot P, Simon L, Sanchez-Brechot ML, Arrault M, Locher F. Impact of breast cancer-related lymphedema on working women. *Support Care Cancer.* 2020;28:79–85.
6. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14:500–515.
7. De Miguel Benadiba C, Martín De Abajo M, Riojoa Martín ME, et al. Coste por proceso del tratamiento del Linfedema: estudio comparativo modelo tradicional vs vigilancia prospectiva tradicional. 1er Congreso Español de la Mama. 2013. Available at: <http://www.congresodelamama.org/2cema/comunicaciones/posters/198e3344cb5a5485af2df1693ff91ad5.pdf>. (Accessed March, 2020).
8. Tandra P, Kallam A, Krishnamurthy J. Identification and management of lymphedema in patients with breast cancer. *J Oncol Pract.* 2019;15:255–262.
9. Michelotti A, Invernizzi M, Lopez G, et al. Tackling the diversity of breast cancer related lymphedema: perspectives on diagnosis, risk assessment, and clinical management. *Breast.* 2019;44:15–23.



10. WHO issues best practices for naming new human infectious diseases. Available at: <https://www.who.int/es/news/item/08-05-2015-who-issues-best-practices-for-naming-new-human-infectious-diseases>. (Accessed October 15, 2020) 2021.
11. De Vrieze T, Nevelsteen I, Thomis S, et al. What are the economic burden and costs associated with the treatment of breast cancer-related lymphoedema? A systematic review. *Support Care Cancer*. 2020;28:439–449.

De alguna manera este trabajo justifica y centra la importancia de prevenir y tratar la aparición de linfedema secundario al cáncer de mama, ya sea por la limitación que supone en las pacientes o bien, por los costes asociados a dicha situación.

Esta tesis es un trabajo que no sólo quiere visibilizar esta problemática que viven una de cada cinco mujeres¹ después del tratamiento del cáncer de mama, sino que pretende aportar luz clara para su prevención y tratamiento.

El trabajo realizado es inédito y quiero dedicarlo a todas las mujeres que he podido acompañar y me han permitido con su experiencia vital, crecer tanto profesional como personalmente, os recuerdo a todas, sin excepción. Ellas han sido mi más pura inspiración y mi aprendizaje a su lado continúa siendo un regalo difícil de devolver.



RESUMEN

Introducción

El linfedema secundario al cáncer de mama (BCRL) se presenta cuando la capacidad de transporte del sistema linfático se disminuye debido al tratamiento del cáncer de mama. Se describe como una de las complicaciones más relevantes y limitantes secundarias al cáncer de mama.

Se conocen distintos factores de riesgo descritos en la literatura científica que podrían determinar la probabilidad de presentar BCRL. También existen modelos predictivos que podrían ayudar a determinar el riesgo que presenta cada paciente, pero se desconoce su fiabilidad en la población europea.

Además, hasta el momento no existe una intervención consensuada por expertos para la prevención del BCRL con un enfoque multidisciplinar, donde todos los profesionales implicados en el tratamiento del cáncer de mama unifiquen criterios para la prevención de esta patología, limitando así la aparición de nuevos casos de esta complicación tan discapacitante.

Objetivos

El presente trabajo tiene dos objetivos: 1) diseñar y evaluar la validez y fiabilidad de un modelo predictivo para la detección del riesgo a presentar linfedema secundario al cáncer de mama en población europea y 2) consensuar una intervención para la prevención del linfedema secundario al cáncer de mama con un enfoque multidisciplinar que incluya a todos los profesionales involucrados en el tratamiento del cáncer de mama.

Metodología

La presente tesis se presenta en modalidad de compendio de publicaciones. Tres estudios correspondientes a tres artículos forman parte de esta tesis. Se han aplicado distintas metodologías para dar respuesta a los objetivos planteados. En primer lugar, un trabajo en el que se realizó un análisis retrospectivo de historias clínicas para el diseño de un modelo predictivo; en



segundo lugar, un trabajo en el que se utilizaron técnicas de grupo nominal y técnica Delphi para consensuar una intervención preventiva multidisciplinar que incorpora a todos los especialistas para tratar y prevenir el linfedema; por último, un estudio donde se realizó una validación temporal del modelo predictivo diseñado.

Resultados

Tras estudiar una muestra de 504 pacientes con cáncer de mama tratadas en hospitales terciarios de Cataluña, se obtuvo un modelo predictivo sensible a la población estudiada. Los factores que contribuyen al riesgo de linfedema fueron: el nivel de disección axilar, el estado de los ganglios linfáticos, las complicaciones postcirugía, el índice de masa corporal y el número de ganglios linfáticos extraídos. El factor que más contribuyó fue el nivel de disección de los ganglios linfáticos y el único factor del modelo predictivo relacionado con las pacientes fue el índice de masa corporal. Además, 14 panelistas participaron en un grupo nominal y 29 en una técnica Delphi a 3 rondas con las que se consensuó un programa de intervenciones multidisciplinar para la prevención del linfedema secundario al cáncer de mama. Y, por último, con una muestra de 154 mujeres con cáncer de mama se realizó la validación temporal del modelo predictivo diseñado y adaptado a nuestro contexto post-pandemia.

Conclusiones

A la luz de los resultados obtenidos se puede decir que a) el modelo diseñado para predecir el riesgo de linfedema secundario al cáncer de mama en mujeres españolas tras el tratamiento quirúrgico es el primer modelo de predicción de riesgo en población europea y tiene una buena sensibilidad y capacidad predictiva en esta población, b) el estudio de consenso internacional aporta una estrategia para la prevención multidisciplinar del linfedema secundario al cáncer de mama, establece recomendaciones y una plataforma para crear guías clínicas orientadas a sistematizar la atención individualizada y c) la validación temporal del modelo de predicción del riesgo de linfedema confirma una buena capacidad predictiva para detectar mujeres con riesgo de linfedema secundario al cáncer de mama tras la cirugía.



ABSTRACT

Introduction

Breast cancer-related lymphedema (BCRL) occurs when the transport capacity of the lymphatic system is decreased due to breast cancer treatment. It is described as one of the most consequential and limiting complications secondary to breast cancer.

There are several risk factors described in the scientific literature that may determine the likelihood of developing BCRL. There are also predictive models that could help determine the risk for individual patients, but their reliability in relation to the European population is unknown.

Furthermore, to date, there is no expert-consensus intervention for the prevention of BCRL using a multidisciplinary approach, where all the professionals involved in the treatment of breast cancer gather together the criteria to prevent this pathology and limit the appearance of new cases of this incapacitating complication.

Objectives

This paper has two objectives: 1) to design and evaluate the validity and reliability of a predictive model for detecting the risk of developing breast cancer-related lymphedema among the European population, and 2) to agree on an intervention method for preventing breast cancer-related lymphedema using a multidisciplinary approach that includes all professionals involved in the treatment of breast cancer.

Methodology

This thesis is presented as a compendium of publications. It consists of three studies corresponding to three different articles. Different methodologies have been applied to meet the objectives set. Firstly, a study in which a retrospective analysis of medical records was carried out to design a predictive model. Secondly, a study was performed in which the Nominal Group



Technique and Delphi Technique were used to reach a consensus on a multidisciplinary preventive intervention including all specialists on lymphedema treatment and prevention. And lastly, a study in which a temporal validation of the predictive model designed was conducted.

Results

After studying a sample of 504 breast cancer patients treated in tertiary hospitals in Catalonia, a predictive model sensitive to the population studied was obtained. Factors contributing to the risk of developing lymphedema were: level of lymph node dissection, lymph node status, post-operative complications, body mass index and number of lymph nodes extracted. The most significant contributing factor was the level of lymph node dissection, and the only patient-related factor in the predictive model was body mass index. In addition, 14 panellists participated in a nominal group, while 29 participated in a 3-round Delphi Technique to reach an agreement on a programme of multidisciplinary interventions for the prevention of breast cancer-related lymphedema. Finally, a sample of 154 women with breast cancer was used to perform the temporal validation of the predictive model designed and adapted to our post-pandemic context.

Conclusions

In light of the results obtained, it can be said that a) the model designed to predict the risk of breast cancer-related lymphedema in Spanish women after surgical treatment is the first risk prediction model in a European population and shows a good level of sensitivity and predictive capacity in this population, b) the international consensus study provides a strategy for the multidisciplinary prevention of breast cancer-related lymphedema, establishing recommendations and a platform for creating clinical guidelines aimed at systematising individualised care, and c) the temporal validation of the lymphedema risk prediction model confirms a good predictive capacity for detecting women at risk of breast cancer-related lymphedema after surgery.



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico de mortalidad de cáncer de mama entre 1998-2018	49
Figura 2. Algoritmo del Barcelona Lymphedema Surgical Treatment (BLAST)	51

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resultados anuales del número de publicaciones sobre linfedema indexados en PubMed	37
Tabla 2. Clasificación del linfedema por la International Society of Lymphology	48
Tabla 3. Cuestionarios de calidad de vida en pacientes con BCRL	71



ABREVIATURAS

ALND	Vaciamiento axilar
ALV	Anastomosis linfático-venosas
BCRL	Breast cancer-related lymphedema
BLAST	Barcelona Lymphedema Surgical Treatment
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela
CAP	Complejo areola-pezón
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CM	Cáncer de mama
EANS	European Academy of Nursing Science
IMC	Índice de masa corporal
ISL	International Society of Lymphology
LE	Linfedema
MALT	Tejido linfoide asociado a mucosas
MP	Modelos predictivos
OMS	Organización Mundial de la Salud
SL	Sistema linfático
SUPPH	Strategies Used by People to Promote Health
TAD	Disección axilar dirigida
T-BAR	Total Breast Anatomy Restoration
TDC	Terapia descongestiva compleja
TGV	Transferencia ganglionar vascularizada
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

PRIMERA PARTE







1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

En la novena edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE, 1979-1998) se clasificó por primera vez el linfedema (LE) como una enfermedad bajo el código 757.0. No obstante, dicha clasificación se limitó a citar los linfedemas propiamente asociados a trastornos genéticos (linfedemas hereditarios). No fue hasta la décima revisión en 1999, donde se implementaron diferenciando entre primario y secundario, e incluyó el linfedema postmastectomía.

Recientemente, una revisión sistemática² publicada por la revista científica *Journal of Vascular Surgery*, señala la falta de guías de práctica clínica para el abordaje, tratamiento y prevención del linfedema; además, subraya la obvia diferencia existente en el abordaje de otras enfermedades vasculares y arteriales desarrollados por las sociedades científicas vasculares con respecto a la patología linfática. Además de la escasez de directrices de práctica clínica para el linfedema, las pocas guías publicadas hasta el momento no están exentas de limitaciones, especialmente la relacionada con los datos, poco actualizados, y estudios, en general, de baja calidad, según aclaran los creadores del manuscrito. Los autores de dicha revisión alientan al mundo científico, en especial al sector especializado en cirugía vascular, a desarrollar evidencia con estándares de calidad excelentes.

Por parte de la *International Society of Lymphology (ISL)*³, los datos no mejoran. El último trabajo de consenso publicado en el año 2020, en referencia a la prevención, diagnóstico y tratamiento del linfedema, indica que los estudios respecto a los factores de riesgo y tratamientos, son muy escasos.



Sin embargo, las cifras de prevalencia e incidencia de esta afección animan a continuar estudiando. Se puede afirmar que el linfedema se presenta como una pandemia, ya que entre 140-250 millones de personas están afectadas en el mundo^{4,5}. Dos estudios de cohortes, han estimado que la prevalencia de linfedema se encuentra entre 1,33-1,44 por cada 1.000 personas en dos países europeos^{6,7}. No obstante, la verdadera tasa de linfedema es aún desconocida, ya que es probable que esté subestimado, principalmente por pacientes que presenten la enfermedad en forma leve y que no busquen ayuda profesional para su diagnóstico.

Para paliar la dificultad de estimar la prevalencia e incidencia del linfedema, la *International Lymphoedema Framework* inició en el año 2014 un proyecto internacional denominado *LIMPRINT*⁸, con el objetivo de conocer la incidencia y el impacto del linfedema en diferentes países y servicios de salud en todo el mundo. Hasta la fecha, nueve países han contribuido a la recogida de datos, con aproximadamente 13.000 pacientes incluidos en el estudio. El análisis inicial muestra que el linfedema es un problema importante que precisa atención médica y que existen variaciones internacionales en las tasas de prevalencia, obteniendo las tasas más bajas en Japón y las más altas en Dinamarca.

En la última década ha habido un interés creciente en el campo de estudio del linfedema. Una sencilla búsqueda de estudios sobre linfedema indexados en *PubMed*, muestra que, en los últimos 10 años, se ha duplicado el número de publicaciones sobre el tema, pasando de 534 publicados en 2011 a 1125 publicados en 2021 (Tabla 1).



Tabla 1. Resultados anuales del número de publicaciones sobre linfedema indexados en PubMed

SEARCH QUERY	YEAR	COUNT
Lymphedema	2011	534
	2012	622
	2013	708
	2014	725
	2015	767
	2016	812
	2017	848
	2018	878
	2019	921
	2020	1.090
	2021	1.125

Por todo lo mencionado, así como el escaso número de publicaciones sobre el tema, es necesario profundizar en el estudio del linfedema, así como diseñar herramientas válidas y fiables para la evaluación y detección precoz del linfedema, específicamente de linfedema secundario al cáncer de mama (BCRL).

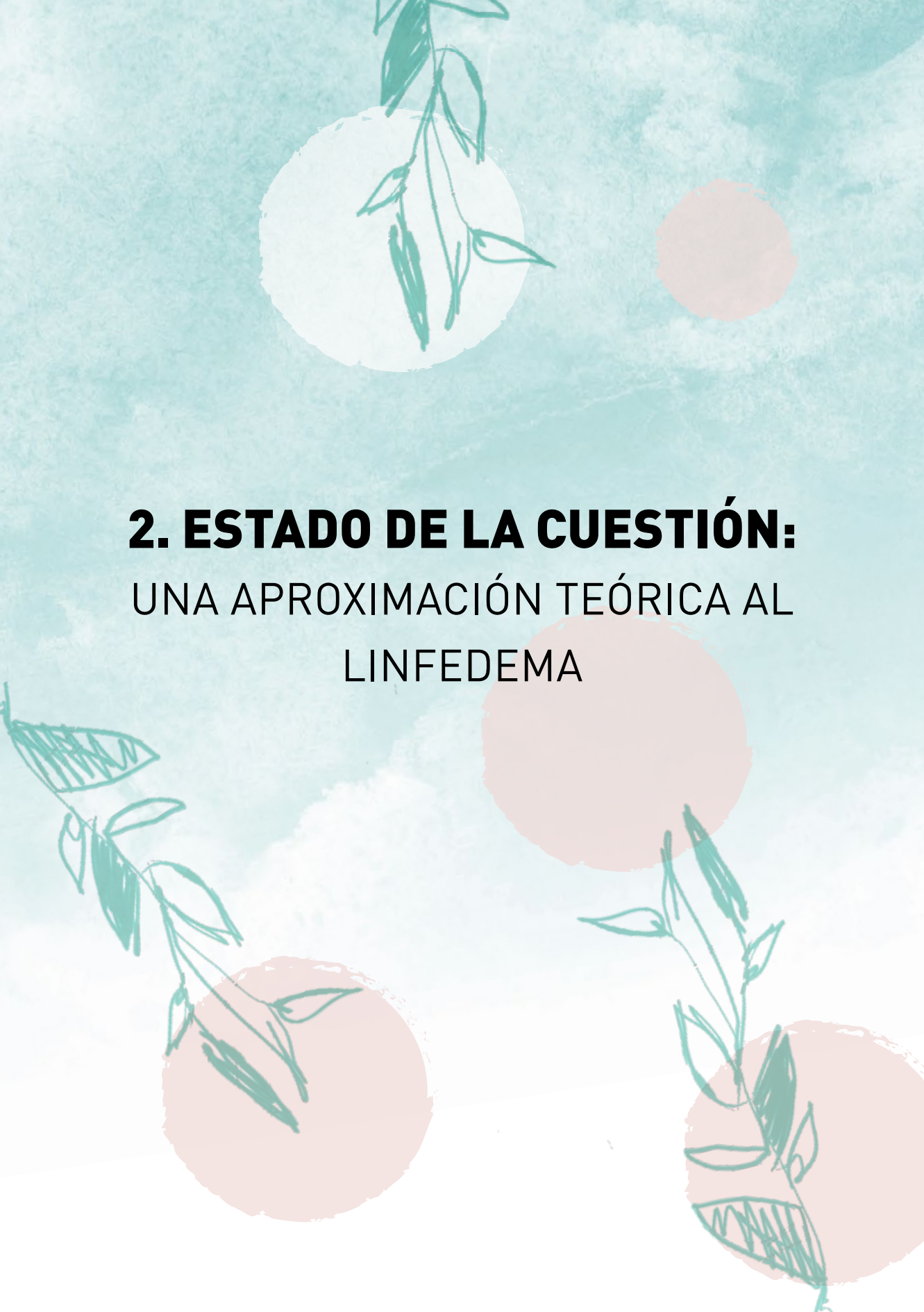
Existen algunos modelos predictivos del linfedema, no obstante, son poco aplicables al perfil poblacional europeo ya que primordialmente se han creado con población asiática. Por ello, obtener modelos predictivos, que determinen el posible riesgo a presentar linfedema de acuerdo a los factores de riesgo individuales para cada paciente, sería el primer paso para tratar de prevenir el linfedema. También, y una vez evaluado el nivel de riesgo de cada paciente, sería necesario poder aplicar medidas preventivas que eviten su desarrollo. Asimismo, no existe acuerdo sobre una intervención específica que haya sido efectiva en la prevención del linfedema. Son múltiples los factores de riesgo; en este sentido debería ser una intervención integradora que incluya todos los aspectos relacionados con los diversos



factores de riesgo y tratamientos en el cáncer de mama. Este aspecto no es tarea fácil pues debería incluir todas las miradas de los diversos profesionales que deberían abordar, prevenir y tratar dichos factores de riesgo. Es por ello que se propone diseñar y consensuar una intervención multidisciplinar*, que tendrá carácter de intervención compleja tal y como define la literatura⁹. Para ello se requerirá la participación de diferentes profesionales, los cuales sean expertos en la patología del linfedema/cáncer de mama, y que ayudarán a consensuar la intervención que incidirá en: tratamiento, aspectos dietéticos, fisioterapia y rehabilitación, y aspectos de información para la prevención del linfedema.

Se espera que esta intervención tenga un efecto positivo en cuanto a reducción de la incidencia y costes sanitarios relacionados con el tratamiento, así como contribuya a la desmitificación de una condición siempre crónica, con evolución mayoritariamente desfavorable y con riesgos significativos en la salud de las pacientes.

* En este trabajo el término multidisciplinar se define como profesionales de dos o más disciplinas que trabajan en paralelo, que están involucrados en una determinada actividad (Barr H, Gray R, Helme M, Low H, Reeves S. *Interprofessional Education Guidelines 2016*. Fareham: CAIPE)



2. ESTADO DE LA CUESTIÓN: UNA APROXIMACIÓN TEÓRICA AL LINFEDEMA



2. ESTADO DE LA CUESTIÓN: UNA APROXIMACIÓN TEÓRICA AL LINFEDEMA

Con esta aproximación teórica al fenómeno de estudio, se introduce la patología linfática y todos los aspectos que la rodean, justificando de esta forma, la necesidad de la continua revisión e investigación. Se inicia con un repaso histórico del sistema linfático y su inusual hallazgo, profundizando en la patología raíz de esta tesis (BCRL), pasando por las últimas tendencias en su tratamiento, y finalizando con una breve explicación de los diferentes modelos predictivos publicados.

2.1. Principales ideas del descubrimiento del sistema linfático

En las últimas décadas, el conocimiento del sistema linfático, fisiología y patología linfática, ha tenido un crecimiento sustancial. Concretamente, en España en el año 2007, se realizaba el primer estudio del sistema linfático superficial mediante una linfografía directa con verde de indocianina, dando paso al tratamiento quirúrgico del linfedema en Europa y revolucionando esta afectación hasta este momento, donde se considera una patología crónica¹⁰.

Aunque si se revisa en la historia de la medicina, se puede observar la poca información respecto al sistema linfático y el linfedema y, por consiguiente, el complicado avance es su descubrimiento. Todo ello tiene una clara explicación: el sistema linfático se compone, principalmente, por canales de extrema delgadez repleto de líquido transparente, lo que imposibilita su estudio en cadáveres.



El primer escrito sobre el linfedema se atribuye a Hipócrates (470-377 a.C.), padre de la medicina. Parece ser que Hipócrates, tuvo conocimiento tanto en animales como humanos, de una “*sangre blanca y unos canales que conducían líquido incoloro*”. Fue Aristóteles (384-322 a.C.), discípulo de Platón, que introdujo por primera vez un concepto en referencia al tema de estudio: “*saníes*”, estructuras que quedaban localizadas entre nervios y las venas, llenas de líquido claro. Durante siglos la confusión del sistema circulatorio que decía que estaba formado únicamente por venas y arterias, venía de la mano de Galeno (131-201 a.C.). Aunque todos estos descubrimientos de Hipócrates y Galeno permitieron a Avicena (escuela de medicina árabe, 908- 1037 d.C.), poder iniciar un acercamiento sobre el sistema linfático y su funcionamiento, explicando parte de la circulación introduciendo conceptos, como el quilo, y patologías linfáticas, como la elefantiasis¹¹.

No fue hasta el s.XVI, donde se puede afirmar el inicio del descubrimiento del sistema linfático. Bartolomeo Eustaquio (1520-1574), anatomista residente en Roma, inició la descripción del canal torácico en caballos, dejando escrito este hallazgo pero sin continuar con su descubrimiento. Es en el s. XVII donde Gaspar Aselli (1581-1626), denominado el descubridor del sistema linfático, a través de la disección en perros, describió en su texto las “*venas blancas*”, publicado en el año 1627, *De lactibus sive Lacteis venis*, una vez fallecido el médico italiano^{12,13}.

Continuaron diferentes descubrimientos, siendo Thomas Bartholin (1616-1680) el que denominó por primera vez “*linfáticos*” a la red de vasos observados en sus trabajos^{14,15}.

Durante los siguientes siglos (XVIII-XIX) hubo pocas aportaciones a destacar, en excepción William Hunter (1718-1783), profesor de anatomía en Londres, que realizó sus estudios del sistema linfático o “*sistema absorbente*”. Estos hallazgos dieron lugar, de la mano de su colaborador Cruikshank, a la publicación del libro en 1786 *La Anatomía de los Vasos Absorbentes*¹⁶.



Ernest Staling (1866-1927), el autor más famoso en la historia del sistema linfático describió el proceso de la creación de linfa mediante la relación de la presión hidrostática y oncótica, que permiten el paso del líquido a través del endotelio capilar. Fue Gabriel Andral (1797-1876), un ilustre patólogo francés, el primero en diagnosticar una linfangitis carcinomatosa, basado en los resultados de una autopsia. Fueron Bourger y Jacob en la publicación del atlas en 1831-1854 donde dibujaron por primera vez los linfáticos del cuello, tórax, abdomen y pelvis^{11,17}.

Mientras que en el resto de disciplinas asociadas al sistema circulatorio, sistema arterial y venoso, en el siglo XX tuvieron un avance en el conocimiento, diagnóstico y tratamiento totalmente asombroso, el estudio del sistema linfático permanecía aún en sus inicios. Fue en el 1952, cuando se utilizó el primer contraste para el estudio del sistema linfático y posibles patologías¹¹ y Rusznayak, Földi y Szado en 1960, descubrieron los mecanismos de desplazamiento de la linfa¹⁸.

Al analizar la evolución sobre el descubrimiento del sistema linfático, anatomía, fisiología y fisiopatología, se puede intuir la dificultad y el poco interés en su estudio e irremediablemente, el escaso avance en las posibles patologías asociadas. Bien es cierto, que el actual interés por las enfermedades con incidencia muy elevada, como es el cáncer de mama, ha ayudado a que las agencias sanitarias investiguen y promulguen como una necesidad la atención y el cuidado del linfedema. Sin embargo, no debe olvidarse que la atención del linfedema a nivel global, es todavía un desafío que las autoridades sanitarias competentes tienen todavía pendiente.

2.2. Sistema linfático y linfedema

El sistema linfático (SL) transporta los fluidos tisulares y las proteínas plasmáticas extravasadas de regreso al torrente sanguíneo, además de absorber los lípidos del tracto intestinal. Asimismo, juega un papel crucial en la respuesta inmune y en casos patológicos, es una de las principales rutas para la diseminación metastásica de las células tumorales¹⁹.



El SL después del sistema venoso y el arterial, se considera que es el tercer sistema vascular. Sus principales componentes son los órganos linfoides primarios y secundarios, además de los vasos o conductos linfáticos. Entre los órganos linfoides primarios se encuentran la médula ósea y el timo, encargados de la formación de los linfocitos. Y, los órganos secundarios son el emplazamiento en los que los linfocitos se activan, proliferan y maduran, como son el bazo, el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) y los ganglios linfáticos. Los vasos linfáticos se encargan de llevar la linfa que se origina a nivel de los tejidos hacia el sistema venoso y la reincorpora a la circulación sanguínea. La linfa es un líquido similar en composición al plasma, pero contiene leucocitos y concentraciones más altas de macromoléculas, como proteínas y lípidos. La linfa se incorpora al sistema linfático a través de los capilares linfáticos que se encuentran cerca de los capilares sanguíneos y posteriormente se transfiere a los vasos linfáticos de mayor calibre, que se conocen como vasos linfáticos colectores. Los vasos linfáticos luego transfieren la linfa unidireccionalmente hacia el tórax¹⁹. Desde el hemicuerpo izquierdo, el abdomen y ambas extremidades inferiores, se recoge la linfa a través de los canales linfáticos hacia el conducto torácico, que luego la drena hacia la vena subclavia izquierda. Referente a la linfa del lado derecho del cuerpo, la cabeza y el tórax drena en la vena subclavia derecha después de que primero haya pasado por el conducto linfático derecho. De esta forma, la linfa se drena de nuevo al sistema venoso y se devuelve a la circulación sistémica¹⁹.

Entre las funciones del sistema linfático se encuentran⁵:

- **Función circulatoria y homeostática:** se encarga del mantenimiento del equilibrio osmolar en el tercer espacio.
- **Respuesta inmunitaria:** contribuye en la formación de linfocitos y macrófagos, para dar una adecuada actividad inmunitaria.
- **Función metabólica:** recolecta el quilo en la pared intestinal. Mayoritariamente, las grasas ingeridas procedentes de los alimentos son transportadas por el sistema linfático en forma de quilomicrones hacia la circulación sanguínea por el conducto torácico.



El SL es característico por su habilidad en la adaptación en diferentes situaciones, por ejemplo, si se genera una mayor salida de linfa desde los capilares hacia la zona intersticial de los tejidos, tiene la capacidad de absorber el excedente de líquido evitando su acúmulo. Cuando de forma secundaria a una malformación o agente externo del SL dicha capacidad se encuentra comprometida, se puede producir un acúmulo de linfa que recibe el nombre de **linfedema**²⁰.

Linfedema

La ISL define el linfedema como una manifestación externa (y/o interna) de insuficiencia del sistema linfático y alteración del transporte linfático, generalmente resultante de una enfermedad linfática subyacente³. Clasificada como enfermedad por la CIE de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el linfedema puede ser un fenómeno aislado o asociado con una multitud de otras secuelas locales incapacitantes o incluso síndromes sistémicos potencialmente mortales³.

La prevalencia general del linfedema se ha estimado en 0.13% a 2% de la población total¹⁹.

El linfedema se puede clasificar en primario o secundario basándose en los factores etiológicos. Aproximadamente el 99 % de las personas con linfedema tienen una enfermedad secundaria, en los países desarrollados, la causa más común del linfedema es la linfadenectomía y/o la radiación para el tratamiento del cáncer. En las naciones de economías subdesarrolladas el linfedema surge con mayor frecuencia debido a una infección parasitaria (filariasis)²¹.

- Linfedema primario

El linfedema primario se presenta cuando existe un desarrollo anormal del sistema linfático posiblemente relacionado con defectos genéticos que directa o indirectamente regulan el sistema linfático. Se estima que uno de cada 6.000 nacimientos presentará linfedema primario, normalmente asociado a patologías como la enfermedad de Milroy o enfermedad de Meige⁵.



El linfedema primario se considera una enfermedad rara y puede ser clasificado según el momento de su aparición (edad inicio), según el modo de herencia (vinculado genéticamente o esporádico), según donde se presente la enfermedad (por ejemplo sistémica o visceral) o según alteraciones anatómicas linfáticas que presenten (aplásicos, hipoplásicos o hiperplásicos)^{22,23}.

Con frecuencia, el momento de aparición se ha utilizado para clasificar a los linfedemas congénitos. En función de la edad de inicio puede ser congénito (si aparece en el momento del nacimiento), precoz (habitualmente diagnosticado en la pubertad) y tardío (aparición a partir de los 35 años)^{6,23,24}.

La mayoría de pacientes con linfedema primario se presenta de forma congénita o en la adolescencia. El linfedema tardío es diagnosticado en menos del 10% de los pacientes. La enfermedad de Milroy es una enfermedad genética y representa aproximadamente el 2% de todos los linfedemas. Pero es el linfedema primario de presentación esporádica el que más incidencia presenta, donde, aproximadamente, el 60% de todos los casos se relacionan con la enfermedad de Meige. Los pacientes con esta enfermedad debutan normalmente en la pubertad con una ratio entre mujeres y hombres de 4:1²⁴.

- Linfedema secundario

Por el contrario, el linfedema secundario está producido por una causa yatrogénica, infecciosa o traumática que daña el sistema linfático. En países con economías desarrolladas, se conoce que el linfedema secundario más incidente es el relacionado con el tratamiento del cáncer²¹. Se ocasiona por la lesión u obstrucción parcial o total del sistema linfático y es la causa más habitual de presentación de linfedema, con una incidencia de aproximadamente del 99% en adultos y 3% en las enfermedades pediátricas²¹. Es el más frecuente, con una prevalencia que se estima en 1/1000²¹.



En los países desarrollados la aparición de linfedema está íntimamente ligada al tratamiento antineoplásico. El riesgo total de linfedema después del tratamiento por malignidad es del 15%. Los factores de riesgo más importantes en la aparición de linfedema son la linfadenectomía y la radiación²⁵. Es el caso de los tumores malignos de mama, ginecológicos, prostáticos y melanomas. En estos casos, igual que en los linfedemas primarios, se clasifica según el momento de aparición como precoz (inmediatamente o a los pocos meses de la cirugía) y tardío (desde el año de la intervención hasta incluso los 10 años post cirugía)^{1,3}.

Por el contrario, en los países en desarrollo, el linfedema tiene una alta prevalencia debido a una infección parasitaria (filariasis linfática). Aproximadamente el 90% de los pacientes de todo el mundo tienen afectada las extremidades inferiores debido a la filaria, radiación o linfadenectomía. El 9% de afectados con linfedema en extremidades superiores son mujeres tratadas para combatir el cáncer de mama²¹.

El linfedema secundario también se produce por infecciones recurrentes (erisipela y linfangitis), quemaduras, fracturas, obesidad, alteraciones sistémicas (artritis reumatoide) e incluso trastornos de la circulación venosa. Existe también la posibilidad de que el linfedema sea de tipo mixto (primario y secundario (flebolinfedema))²³.

Estadaje del linfedema

Existen diferentes clasificaciones/estadaje del linfedema, pero el más reconocido en la literatura científica es el realizado por ISL según la descripción clínica de la enfermedad (Tabla 2)³.



Tabla 2. Clasificación del linfedema según la ISL

Estadio	Descripción Clínica
0	Estado de inflamación latente o subclínica no evidente a pesar del transporte linfático deteriorado. Esta etapa puede existir durante meses o años antes de que el edema se haga evidente
I	Representa el inicio precoz de la enfermedad en la que hay acumulación de fluido relativamente alto contenido en proteínas, que disminuye o desaparece con la elevación de la extremidad afectada. El edema puede ser depresible en este momento. La fóvea puede ocurrir
II	La elevación del miembro por sí sola rara vez reduce el linfedema y la depresión del edema con fóvea todavía es manifiesta
II tardío	Consistencia tisular duro-elástica. No deja fóvea ya que la fibrosis del tejido es cada vez más evidente
III	Elefantiasis linfostática, en el cual la fóvea está ausente debido a que el tejido es duro (fibrosis). Aparecen cambios en la piel, como el engrosamiento, hiperpigmentación, aumento de pliegue, depósitos grasos y papilomatosis

Aunque tanto el linfedema primario como secundario comparten las mismas manifestaciones como la hinchazón, la inflamación y fibrosis, existen diferencias patológicas a destacar como son la respuesta de los pacientes, la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Esta tesis doctoral se focaliza en el estudio del linfedema secundario al cáncer de mama, tanto en sus factores de riesgo, tratamiento e implicaciones de los distintos profesionales principalmente en la prevención y tratamiento de la patología.



2.3. Linfedema secundario al cáncer de mama

El cáncer de mama (CM) representa el tipo de cáncer más frecuente de todos los tipos de cáncer existentes. Entre las mujeres, el CM representa 1 de cada 4 casos de cáncer y 1 de cada 6 muertes por cáncer, ocupando el primer lugar en incidencia en la gran mayoría de los países (159 de 185 países) y en mortalidad en 110 países²⁶. Un total de 2.261.419 mujeres fueron diagnosticadas el pasado año 2020 (26) (representa el 11.7% según la agencia internacional de investigación de Cáncer, *Global Cancer Observatory* (Globocan) de la OMS). Es importante matizar, que en los últimos 20 años la mortalidad ha disminuido hasta siete puntos (ver figura 2), con una supervivencia a los 5 años de 90% y a los 10 años del 84%^{26,27}.

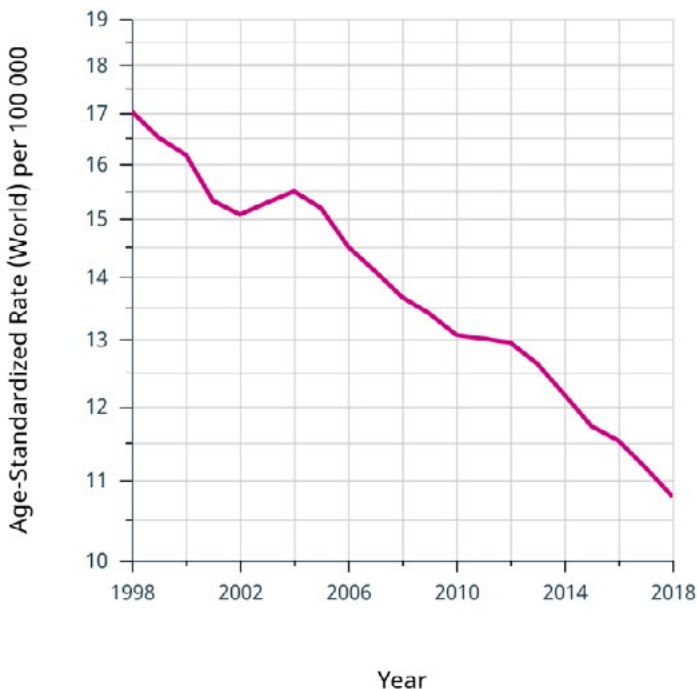


Figura 1: Gráfico de mortalidad asociada a cáncer de mama entre los años 1998-2018²⁶

Fuente: Globocan²⁶



Debido a los elevados índices de supervivencia, aumentan las complicaciones concomitantes, siendo el linfedema una de las más habituales, aumentando el volumen de la extremidad intervenida, con impotencia funcional y sensación de pesadez, entre otros.

Concretamente, el linfedema secundario al cáncer de mama se produce cuando la capacidad del sistema linfático se disminuye, secundariamente a una obstrucción del sistema linfático debido al tratamiento del CM. Está caracterizado por una inflamación local, de una o ambas extremidades superiores, debido a la acumulación de linfa en los espacios intersticiales, secundario a un inadecuado drenaje linfático³.

En cuanto a la real incidencia, encontramos diferentes estudios con prevalencias e incidencias muy divergentes. Por ejemplo, en 2020 Liu et al.²⁸, mostraban una incidencia del 49% en una cohorte monitorizada durante 10 años en pacientes mastectomizadas. En otro reciente estudio del año 2021, nos muestran como la incidencia del BCRL varía significativamente según diferentes artículos, oscilan entre 3%-37%, indicando que el riesgo a presentar linfedema se triplica cuando existe vaciamiento axilar²⁹. En la citada revisión sistemática realizada por Disipio et al.¹ se estima una incidencia anual de 1,3 millones de pacientes de BC, de las que 300.000 desarrollarán linfedema.

Principalmente, la incidencia del BCRL varía según el tratamiento recibido. Byun et al.³⁰ indican un porcentaje del LE según el tiempo de seguimiento de los pacientes y, lo que es más importante, relacionan estos porcentajes con otros factores como el índice de masa corporal, el número de ganglios extirpados o la quimioterapia con taxanos³⁰. Se ha estimado que una de cada cinco mujeres con cáncer de mama desarrollará linfedema¹, con una oscilación entre el 0,2 % y el 39,4 % de los casos²⁹⁻³¹.

La realidad actual del tratamiento del CM es la tendencia a la cirugía y tratamiento conservador. En la década de los años 90, la introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela, cambiaría por completo las incidencias de esta patología, sustituyendo al vaciamiento axilar en el manejo axilar. Diferentes estudios confirman esta tendencia a la disminución de las tasas de forma significativa³²⁻³⁴, pero aun así continúa siendo una de las secuelas más habituales y limitantes tras el tratamiento del CM.



Sin lugar a duda, los avances en el último medio siglo en el campo de la oncología, han permitido poner el foco de atención no simplemente en la falta de enfermedad oncológica, sino también en los factores determinantes para la calidad de vida de las pacientes. Entre ellos el BCRL, que debido a su, aún, alta incidencia en las mujeres que han tratado el CM, ha suscitado interés en el mundo científico, con avances en su tratamiento y visibilidad de la enfermedad. A pesar de que parece que estamos en el inicio del verdadero camino para poder ayudar a combatir esta enfermedad: la prevención.

2.4. Factores de riesgo del linfedema secundario al cáncer de mama

La literatura existente sobre los posibles factores de riesgo del BCRL, muestra una variabilidad de resultados dependiendo principalmente del tipo de población y tratamiento recibido para tratar el CM. Una mayor comprensión de estos factores de riesgo podría ayudar en la preparación del paciente, individualizando el tratamiento quirúrgico y postoperatorio para la disminución de la incidencia de linfedema.

Entre los estudios más robustos, se encuentra la revisión sistemática de Disipio et al.¹ publicada en el año 2013 que incluyó 72 estudios publicados entre los años 2000 al 2012; este trabajo sostiene que los principales factores de riesgo son el tipo de cirugía, el índice de masa corporal (IMC), las terapias adyuvantes y la baja actividad física. Un año después, una nueva revisión que incluyó 25 estudios y 12.104 pacientes concluyó que, además de los factores previamente mencionados, la hipertensión y las complicaciones postoperatorias también colaboran en la aparición de linfedema después del cáncer de mama³⁵. Más recientemente, en una cohorte retrospectiva que fueron analizados un total de 8.835 pacientes, los factores de riesgo significativos fueron el IMC, mayor número de ganglios extraídos, el uso de taxanos en el tratamiento sistémico adyuvante, el tipo de cirugía (mastectomía) y la radioterapia.

Para tener una visión clara de todos ellos, aquí se abordarán los más consensuados en la literatura científica:



Tipo de cirugía

En el tratamiento quirúrgico del CM existen dos campos de trabajo: la cirugía de la mama y el manejo axilar. En la cirugía mamaria la tendencia en los últimos años es, dependiendo del tipo de tumor y localización, la cirugía conservadora, practicando habitualmente la tumorectomía o lumpectomía. Verdaderamente todo ello favorece un mejor resultado estético para la paciente³⁶, pero no se puede olvidar que mayoritariamente el tratamiento conservador incluye radioterapia como tratamiento adyuvante y los índices de BCRL de la tumorectomía junto con la radioterapia oscilan entre el 4% - 28%^{37,38}, y, por otro lado, la mastectomía. En la mastectomía se extirpa la totalidad de la mama, las más habitualmente utilizadas son la mastectomía simple, mastectomía ahorradora de piel y mastectomía subcutánea. La diferencia entre las diferentes técnicas se encuentra en el complejo areola-pezones (CAP) y en la preservación de la piel. La más radical es la mastectomía simple ya que se extirpa toda la glándula mamaria y piel, en defecto de la subcutánea que mantendremos ambas. En la mastectomía ahorradora de piel, como su nombre indica, se mantendrá íntegra la piel, pero se extirpará el CAP. Diversos estudios muestran que con la mastectomía simple emerge una incidencia de linfedema entre 24-49%^{37,39-41}. No obstante, es bien diferente cuando se incluye el vaciamiento axilar, ya que, en comparación con técnicas conservadoras, aumenta cuatro veces el riesgo¹.

En el manejo axilar se encuentran dos posibles tratamientos para determinar la diseminación del CM: la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y el vaciamiento axilar (ALND). Actualmente, la BSGC es la técnica de elección, a pesar de que muchos casos acaban en vaciamiento axilar parcial o total por afectación del ganglio centinela. Es lógico, que la BSGC en comparación con el vaciamiento axilar presente menos inflamación en el brazo afecto, ya que disminuye el daño al sistema linfático⁴² además de una mejor calidad de vida posterior⁴³; pero sin olvidar que se ha demostrado que la incidencia en el BSGC oscila entre el 5-11%^{43,44}. La poca información de prevención y diagnóstico temprano del LE que se brinda a las pacientes que van a ser intervenidas de CM es en el contexto del vaciamiento axilar debido a su alto porcentaje de debut, pero con la BSGC las pacientes desconocen por completo el riesgo, principalmente por considerarse una intervención



menor, donde los profesionales encargados de brindar dicha información no consideran importante.

Como conclusión, destacar que la disección axilar tiene una alta evidencia que es un fuerte factor de riesgo^{1,35,45-49}, subrayando que cuanto mayor es el número de ganglios afectados o reseccionados, mayor riesgo se presenta a tener BCRL. Sería importante poder prevenir a las pacientes que inevitablemente tengan que intervenir y poder disminuir al máximo el riesgo.

Tratamientos complementarios

Como tratamiento complementario para el CM se refiere a las terapias locales o sistémicas utilizadas comúnmente frente al CM. Entre ellas se encuentran la radioterapia, la quimioterapia, el tratamiento hormonal, la terapia dirigida y la inmunoterapia.

La quimioterapia y la radioterapia se plantean como posibles factores de riesgo ya que los estudios existentes muestran que son los tratamientos complementarios más influyentes en la aparición de BCRL.

La quimioterapia se ha utilizado como tratamiento complementario en el cáncer de mama desde hace décadas, pero que cause linfedema es aún una hipótesis. Liu et al.²⁸ y Kim et al.⁵⁰ concluyen que es un factor predisponente a presentar BCRL. Por el contrario, Tsai et al.⁵¹ y Rebegea et al.⁵², determinaron que no existe relación entre la quimioterapia con la aparición de LE. En las últimas revisiones sistemáticas publicadas tanto la de DiSipio et al.¹ como en la de Zhu et al.³⁵, se afirma que sí existe relación de riesgo.

Concretamente, existen tipos de quimioterápicos, y momentos determinados en administrar los fármacos. El tratamiento difiere entre tratamiento neoadyuvante (previo a la resección quirúrgica de la tumoración) y posterior al mismo con el nombre de adyuvante. Recientemente Aoshi et al.⁵³, mostraron la diferencia entre administrar antes versus después el tratamiento quimioterápico. Se relacionaba factor de riesgo al uso posterior del fármaco, es decir como tratamiento adyuvante, por el contrario, en la administración previa a la cirugía no se encontró significación, por lo tanto, la administración de



quimioterapia de forma neoadyuvante no se consideró como factor de riesgo del LE. Además, existe evidencia según el tipo de fármaco: los taxanos^{54,55} en los que se incluye el específico docetaxel^{53,56}, aumentan la retención de líquidos y se ha comprobado que contribuye a la aparición de linfedema.

Con relación a la radioterapia, numerosos estudios sostienen que es un importante factor de riesgo^{1,28,57-61}, pero se desconoce todavía su etiología. Una hipótesis es que la radiación puede causar la oclusión venosa dentro del campo de radiación, daño linfático, presión venosa y linfática debido a la fibrosis muscular³⁵. En consecuencia, en muchos casos se tendría que poner en una balanza el tratamiento conservador versus mastectomía en el tratamiento quirúrgico. La tumorectomía siempre va acompañada de tratamiento radioterápico y viendo los posibles efectos secundarios, se tendría que valorar en su conjunto, según necesidades y deseos de las pacientes, alternativas en el diseño del tratamiento. Por el contrario, en el manejo axilar, el estudio AMAROS⁶², muestra como la alternativa de la radioterapia versus el vaciamiento axilar en pacientes con ganglios positivos axilares, disminuye significativamente la incidencia de BCRL al año, 3 años y 5 años postratamiento. En el estudio AMAROS⁶², se planteó la hipótesis de que la radioterapia axilar en lugar del ALND proporciona un control de diseminación axilar comparable y con menos efectos secundarios. Se incluyeron un total de 4.806 pacientes con CM, a 744 pacientes se le practicó el vaciamiento axilar y 681 tuvieron tratamiento de radioterapia en la axila ya que presentaron el ganglio centinela positivo. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a edad, tamaño del tumor, grado, tipo de tumor y tratamiento sistémico adyuvante. Con una media de seguimiento de 6,1 años, la tasa de recurrencia axilar a los 5 años después del vaciamiento axilar fue del 0,54 % (4/744) frente al 1,03 % (7/681) después del tratamiento de radioterapia. Y secundariamente se analizó la aparición del linfedema que se encontró significativamente más a menudo después del ALND (1 año: 40 % ALND, 22 % radioterapia axilar, $p < 0,0001$ y 5 años: 28 % ALND, 14 % radioterapia axilar, $p < 0,0001$).



Complicaciones postoperatorias

Las complicaciones postoperatorias, como son la infección, el seroma o el edema temprano, pueden ser también factores de riesgo. En la mayoría de estudios publicados en los que incluyen las complicaciones postoperatorias como factor de riesgo^{1,35,63,64}, principalmente se centran en la infección postintervención secundaria a la herida quirúrgica.

Es importante distinguir entre infección de la herida quirúrgica de la posible linfangitis, erisipela o celulitis posterior al tratamiento del CM, que puede ocurrir en cualquier momento postratamiento debido a la disección axilar. Las pacientes que se han sometido a una disección axilar tienen un mayor riesgo de tener infecciones, ya que se ha alterado su sistema linfático y consecuentemente su sistema inmunológico. Desafortunadamente, en muchas ocasiones el linfedema secundario, debuta después de una infección secundaria a una quemadura, picadura de mosquito o cualquier herida ocasionada en el día a día. Varios estudios afirman lo anteriormente expuesto⁶⁵⁻⁶⁷. Por ejemplo, una revisión de la literatura muestra que entre los principales factores de riesgo a debutar BCRL se encontraba la celulitis en el brazo intervenido⁶⁷.

Estos resultados invitan a evitar todo procedimiento que pueda ocasionar alguna lesión en la piel, como se verá en el siguiente apartado (Prevención del linfedema secundario al cáncer de mama) donde se explica que existe unas recomendaciones para evitar al máximo estos accidentes y prevenir el desarrollo o la progresión de esta patología.

Índice de Masa Corporal

Recientemente, la OMS publicó datos sobre el sobrepeso y la obesidad que radiografía el prototipo nutricional actual. Desde 1975 se ha triplicado en todo el mundo los índices de obesidad, considerándose una pandemia. En 2016 se calculó que 1.900 millones de personas presentaban sobrepeso, de las cuales el 13% son obesas⁶⁸. La OMS determina que un cálculo del IMC superior o igual a 25kg/m² se presenta sobrepeso y superior o igual a 30kg/m² obesidad⁶⁸.



El índice de masa corporal elevado es el único factor de riesgo a presentar BCRL no relacionado directamente con el tratamiento antineoplásico⁶⁹. Presentar un IMC alto en el momento del diagnóstico de CM es un factor predisponente para desarrollar BCRL bien fundamentado en la literatura científica^{59,70-75}. En una cohorte prospectiva en la cual se incluyeron a 787 pacientes diagnosticadas de CM, encontraron que un IMC mayor o igual a 30 era un factor de riesgo significativo para presentar BCRL⁷⁶. Resultados similares emergen en un menor estudio prospectivo realizado por Ridner et al.⁷⁷, donde se determinó que las pacientes con un IMC de 30 o más, triplicaba la probabilidad de desarrollar LE (IC 95 %: 1,42–9,04; P=0,007). De igual modo, un metaanálisis en el cual se incluyeron en su totalidad más de 8.000 pacientes con CM, afirma que las pacientes con obesidad duplicaban el riesgo de presentar BCRL (odds ratio 1.84 (95% CI, 1.47 to 2.32) para IMC ≥ 30 versus IMC < 25). En otra cohorte prospectiva de mujeres donde se incluyeron a 387 participantes, mostraron que el elevado IMC era un factor independiente a presentar BCRL (78). De manera similar, desde la Unidad de Linfología del Hospital Universitario de Toulouse, concluyeron que, aunque no hubo una asociación significativa entre la gravedad de LE y los tratamientos recibidos para el cáncer de mama, los autores observaron que el índice de masa corporal elevado en el momento del diagnóstico de LE fue la única variable que se asoció significativamente con la presencia de LE⁷².

Todos estos resultados destacan la importancia de una unidad especializada en el tratamiento del CM, poniendo atención en la educación a las pacientes, donde se promueva un estilo de vida nutricional personalizado y fomente la actividad física de manera temprana en el manejo del CM. Destacar la actividad física prescrita, ya que se relaciona con el control del peso y también con la disminución de las tasas de discapacidad, la seguridad, la protección contra el linfedema y el aumento de la funcionalidad física⁷⁹⁻⁸⁵.

Como se ha expuesto, un IMC elevado es un factor predisponente a presentar BCRL, pero aún se desconoce el porqué de este hecho. Algunos autores explican que el LE puede ser una forma de obesidad regional, en la que los tejidos tienen más capacidad al depósito de grasa y de exceso calórico. Esta hipótesis está apoyada por el hecho de que se ha demostrado que la linfa aumenta la proliferación y diferenciación de los adipocitos⁸⁶. En



la obesidad se ha demostrado que disminuye la función linfática. Greene et al.⁸⁶ mostraron que pacientes con obesidad mórbida desarrollan linfedema en las extremidades inferiores sin ninguna patología o factor que lo desencadene; la única explicación está en la disminución del transporte linfático evidenciado por la linfocintigrafía. Es necesario realizar más investigación para clarificar la relación entre el LE en extremidad superior y la obesidad.

Otros factores

Otros factores a tener en cuenta son la predisposición genética a presentar linfedema, el edema subclínico (ya nombrado en las complicaciones postoperatorias), la hipertensión y el sedentarismo.

En cuanto a la predisposición genética, existen estudios referentes al linfedema primario. No obstante, estudios recientes muestran la teoría de que alteraciones genéticas pueden aumentar el riesgo de linfedema después de la cirugía. Hadizadeh et al.⁸⁷, en una cohorte de más de 2.000 mujeres intervenidas de cáncer de mama, encontraron una mutación del gen GJA4 y la relacionan con un mayor riesgo de linfedema secundario en pacientes que reciben tratamiento para el CM. Otro ejemplo, aunque de menor envergadura, es el estudio de caso-control de Newnman et al. (88), donde analizaron a 22 pacientes con BCRL versus los controles (n=98) que no presentaban la enfermedad en un período de 18 meses. Los resultados muestran que el grupo con linfedema presentaba alteraciones en su genotipo. Estos resultados, atrevidos pero esperanzadores, apuntan a que es importante la continuidad en la investigación con muestras más grandes para dar mayor fiabilidad al estudio.

Como edema subclínico entendemos la hinchazón que debuta durante los primeros meses post cirugía. En el estudio realizado por Specht et al.⁸⁹, con un seguimiento de más de 1.000 pacientes, mostraron mediante perimetría que el aumento del volumen de la extremidad intervenida a partir del tercer mes postquirúrgico, se relacionaba con una mayor incidencia del BCRL. También, en una cohorte prospectiva, la inflamación de la extremidad a los 6 y 12 meses se asoció con la hinchazón del brazo dentro de las 4 semanas posteriores a la cirugía⁹⁰.



Yusof et al.³¹ identificaron la hipertensión como un factor influyente en la aparición de LE. Aunque posteriormente no se ha dado mucha importancia, un estudio de revisión sistemática¹ y otro estudio donde se analizaron los factores de riesgo⁹¹, determinaron una clara relación estadísticamente significativa entre la aparición de LE en las pacientes intervenidas de cáncer de mama.

Pocos estudios relacionan el sedentarismo con el LE, aunque DiSipio et al.¹ citaron este estilo de vida como un nuevo factor de riesgo en el debut del LE. Es interesante comentar la relación existente entre la disminución del bombeo muscular y el flujo linfático (debido al ejercicio) con la inactivación del sistema linfático.

En la literatura aparecen otros factores que podrían influir en la aparición de LE como haberse realizado una mastectomía bilateral, la edad, la raza, si la cirugía se ha realizado en el brazo dominante y según el tipo de carcinoma, entre otros. Aunque no son resultados con fuerte evidencia, es importante mencionarlos⁹¹⁻⁹³.

Por el contrario, en los últimos años la reconstrucción mamaria ha adoptado un papel importante como protector frente al BCRL según varios estudios⁹⁴⁻⁹⁷. Miller et al.⁹⁵ concluyeron que la reconstrucción inmediata reduce significativamente el riesgo de presentar BCRL, comparando las técnicas reconstructivas con implantes y con tejido autólogo, donde resultó ser la técnica protésica la que más disminuyó el riesgo. De la misma forma, en un estudio previo realizado en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, informaron que la reconstrucción mamaria inmediata mediante expansores tuvo significativamente menores tasas de BCRL⁹⁶. Además, un estudio retrospectivo donde se incluyeron a más de 500 pacientes intervenidas de CM, muestra que las pacientes que no se sometieron a reconstrucción fueron más propensas a desarrollar BCRL en comparación con las pacientes reconstruidas⁹⁷.

Como se puede observar, son numerosos los factores predisponentes, lo cual indica que no existe una definición definitiva de los principales factores de riesgo. No obstante, también se destacan factores protectores. Por



ello es altamente necesario la individualización de los casos tanto en la prevención, como en el diagnóstico y en el posible tratamiento. Principalmente todos estos factores detallados son los que determinarán las estrategias de prevención o mejora en el manejo de esta enfermedad y contribuirán en la calidad de vida de las mujeres con esta patología.

2.5. Prevención del linfedema secundario al cáncer de mama

La prevención del BCRL se podría componer, principalmente, de distintos tipos de prevenciones como son la primaria, la cuaternaria y la quirúrgica.

En primer lugar, se abordará la prevención primaria y medidas generales para todas las pacientes en riesgo de presentar BCRL. La prevención primaria se centra básicamente en varios puntos de actuación: información al paciente sobre los factores de riesgo y cuidados e identificación temprana del LE, estilo de vida saludable, ejercicio terapéutico y monitorización de las pacientes.

Tradicionalmente, la prevención primaria se ha basado en un listado de acciones permitidas y no permitidas para la prevención del BCRL^{98,99}. Estas pautas incluyen el cuidado de la piel, evitar tomar la tensión arterial y la venopunción, además de traumas y usar manguitos de compresión durante los viajes en avión. No obstante, en las últimas publicaciones, la mayoría de ellos, se han descartado debido a la falta de consistencia de estas^{71,100,101}. Desde la ISL³, en el consenso realizado en 2020, subrayan la idea de no “atormentar” a las pacientes en riesgo, la importancia de tener especial cuidado en pacientes con alto riesgo de presentar LE y, evitar actuaciones tales como infecciones en la extremidad afecta (mediante el mantenimiento de la integridad cutánea, buena hidratación y evitando el exceso de humedad), no perfusión de quimioterápico en la extremidad intervenida, evitar el exceso de calor en la extremidad en riesgo, pero el resto de actividades a eliminar no tienen evidencia suficiente (viajes en avión, tomar la presión arterial, etc.). En cuanto a los hábitos de vida saludable se refiere a no presentar sobrepeso/obesidad (ver apartado de factores de riesgo) y habituación de ejercicio de forma regular. Además, la importancia de iniciar el ejercicio terapéutico cuando el



equipo de cirugía post-intervención lo permitan, es decir, de forma temprana^{79-81,83}. Como ejercicio terapéutico se entiende aquellos ejercicios que potencien principalmente el bombeo muscular, los miolinfocinéticos, ejercicios respiratorios, de resistencia aeróbica y de flexibilidad⁶³. Y para finalizar, la monitorización de las pacientes en riesgo a presentar BCRL. Los programas de screening permiten conocer el estado de la extremidad durante todo el proceso oncológico. Es determinante conocer las mediciones previas a la cirugía¹⁰², además de los controles posteriores para poder iniciar tratamientos preventivos o por debut de una forma temprana y minimizar la cronicidad de la enfermedad. Una de las técnicas más avanzadas en la monitorización de la extremidad en riesgo a presentar BCRL es la linfografía directa con verde de indocianina. Este método diagnóstico permite visualizar el sistema linfático superficial a través de un colorante fluorescente, y ayuda en la detección de posibles alteraciones del sistema linfático cuando no existe sintomatología^{54,103,104}. Además, ligado a la prevención primaria, estudios recientes nos muestran como el inicio profiláctico de las mangas de compresión se beneficia en el retraso del debut del BCRL^{105,106}.

La prevención cuaternaria, incluye el conjunto de medidas que eviten el sobretratamiento de las pacientes con el fin de evitar las posibles complicaciones^{107,108}. Mejorar las técnicas de tratamiento para minimizar la obstrucción linfática es la real prevención, donde la mayoría de estudios se ponen de acuerdo con un nivel alto de rigurosidad y evidencia. Por ejemplo, una de las principales formas de prevenir el BCRL es realizar cirugías menos invasivas. Con la introducción de la BSGC¹⁰⁹, como tratamiento conservador de elección en las pacientes de CM, se ha minimizado la presencia de complicaciones asociadas cuando las pacientes no presentan diseminación axilar⁴³. Por el contrario, en pacientes con ganglios positivos, tradicionalmente el ALND es la técnica de elección¹¹⁰, a pesar de que en la actualidad existen otros recursos quirúrgicos que evitan extensas resecciones axilares y, por lo tanto, comorbilidades asociadas. Tanto el estudio SENTINA¹¹¹ como los ensayos clínicos ACOSOG Z1071¹¹² mostraron tasas de falsos negativos menor al 10%, lo que muestra que al menos tres BSGC negativos indican de forma fiable la ausencia de más metástasis ganglionares tras el tratamiento de quimioterápico neoadyuvante. Otra técnica es la denominada disección axilar dirigida (TAD), consiste en una nueva técnica de estadificación axilar que



combina la BSGC y el clipado de un ganglio en la misma cirugía, con el fin de estadificar a pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares positivos que reciben quimioterapia neoadyuvante, con el objetivo de evitar el ALND, si el ganglio clipado es negativo¹¹³⁻¹¹⁵. Además, los resultados de AMAROS⁶² y los ensayos Z0011^{116,117} sugieren que, las pacientes con la BSGC positiva, el ALND puede no estar indicado si se inicia terapia quimioterápica adyuvante. Además, como ya se ha comentado previamente, el estudio AMAROS, muestra que la radioterapia frente al ALND disminuye significativamente la presencia de BCRL⁶².

Y para finalizar, la prevención quirúrgica. El mapeo reverso axilar (ARM), se ha mostrado en los últimos años como una técnica prometedora con el fin de mapear la extremidad intervenida y de esta forma, preservar los vasos linfáticos axilares durante cirugía y reducir potencialmente el BCRL¹¹⁸⁻¹²⁰. Se basa en la hipótesis de que la axila y la mama tienen mayoritariamente vías de drenaje del SL separados, de esta forma, el LE puede evitarse si los ganglios linfáticos identificados con el ARM no se diseccionan. La mayoría de estudios publicados inciden en la necesidad de estudios de largas cohortes prospectivas para mayor rigor de los resultados obtenidos^{119,120}. Por otro lado, cabe destacar también, las técnicas microquirúrgicas para la prevención del BCRL. Boccardo et al.¹²¹ iniciaron estas técnicas con la llamada LYMPHA. Se basa en realizar la anastomosis de los vasos linfáticos de la extremidad afecta hacia la vena axilar durante la cirugía del cáncer de mama. Varias experiencias recientes confirman la disminución del BCRL aplicando la técnica LYMPHA. En una cohorte seguida durante cinco años, 132 pacientes fueron incluidas en total y se determinó que las pacientes con ALND junto con la técnica LYMPHA tuvieron menos probabilidades de desarrollar BCRL que aquellas que se sometieron a la ALND sin técnica reconstructiva¹²². En el año 2019, en una revisión de la literatura donde se incluyeron 19 artículos con más de 3.000 pacientes, la incidencia acumulada de BCRL fue del 14,1 % en las pacientes con ALND frente al 2,1 % en las intervenidas con ALND y LYMPHA¹²³. Es necesario comentar, como lo señalaron Ahn y Port^{124,125}, la dificultad de la formación de los cirujanos en el campo de la microcirugía, lo que limita, inevitablemente, que esta técnica pueda generalizarse en un futuro cercano.



Como conclusión, destacar la necesidad de la prevención en todos los aspectos mencionados, además de la emergencia de un acuerdo o intervención consensuada que pueda incluir todo lo expuesto anteriormente, para poder disminuir el BCRL de forma adecuada.

2.6. Diagnóstico del linfedema secundario al cáncer de mama

Es fundamental un adecuado diagnóstico de cualquier disrupción del SL para poder determinar qué afectación y posible tratamiento puede proporcionarse a cada paciente. Convencionalmente, los profesionales encargados del manejo del LE han realizado el diagnóstico con interpretaciones más bien subjetivas en relación a la hinchazón de la extremidad intervenida¹²⁶. El diagnóstico completo del BCRL debería ser constituido por varios componentes como son la revisión de los antecedentes patológicos/historia clínica de la paciente, examen físico, síntomas objetivos/subjetivos y la realización de pruebas diagnósticas¹²⁷.

El método utilizado para la medida indica qué linfedemas son clínicamente significativos y esto es importante tanto en el proceso de diagnóstico, como en la evolución de la patología y para estimar la prevalencia e incidencia. En varias revisiones sistemáticas, se afirma la variabilidad de los métodos existentes, lo que desencadena una dificultad para hacer el estudio y, en consecuencia, en la evolución de la enfermedad^{1,29,118}.

Entre los diferentes sistemas de evaluación del SL se encuentran los no invasivos como la medición de la circunferencia del brazo (la perimetría, la más fácil y comúnmente utilizada), el desplazamiento del agua que origina el exceso de volumen, la perimetría (escaneo infrarrojo a través del cálculo de múltiples áreas de la extremidad para conocer el volumen de la extremidad), o los últimos avances como: espectroscopia de bioimpedancia (relación de impedancia entre ambas extremidades superiores) y el escaneo láser tridimensional¹²⁸.



En cuanto a las técnicas invasivas, la linfogammagrafía isotópica ha sido la prueba de elección para definir y confirmar las alteraciones del sistema linfático durante muchos años. Consiste en la infiltración subdérmica de un nano coloide de tecnecio-99 a nivel distal y a través de una gamma-cámara se visualiza la función de los canales linfáticos y del drenaje de la linfa hacia los ganglios linfáticos¹²⁹. Se define el índice de transporte linfático pero la resolución de las imágenes es escasa sobre todo para poder planificar los tratamientos quirúrgicos del LE. Recientemente, la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT-CT) se ha utilizado para el diagnóstico de linfedema proporcionando imágenes simultáneas del flujo linfático. Entre sus aplicaciones es capaz de diferenciar entre linfedema, celulitis y edema¹³⁰. Además, define características propias del LE como el engrosamiento de la piel o la presencia de lipodistrofia, proporcionando una imagen tridimensional de la extremidad afecta¹³¹. En la actualidad, se ha reintroducido la resonancia magnética nuclear (RMN) con y sin contraste, para el estudio del sistema linfático con unos resultados excelentes ya que permite visualizar toda la morfología del sistema linfático de la extremidad, su funcionalidad y también los cambios en el tejido subcutáneo, como son los acúmulos de fluido o la hipertrofia grasa^{132,133}. Pero sin duda el gran avance en las técnicas de estudio del linfedema ha sido la introducción de la linfografía directa con verde de indocianina. Este método ofrece una visualización a tiempo real de la funcionalidad del SL. Consiste en la infiltración subdérmica de un colorante vital (verde de indocianina) con afinidad linfática que emite fluorescencia y permite su visualización¹³⁴. Actualmente se considera una prueba imprescindible para realizar una valoración terapéutica del LE y es un requisito fundamental para todas las unidades de linfedema.

Aunque los últimos avances ayudan a diagnosticar más fácilmente el debut del BCRL, es necesario unificar criterios para facilitar el diagnóstico prematuro de la enfermedad y, por lo tanto, iniciar cualquier tratamiento para minimizar la incidencia de cronicidad de la enfermedad.



2.7. Tratamiento del linfedema secundario al cáncer de mama

Existen diversas líneas de actuación frente al BCRL. Entre ellas se encuentran el tratamiento conservador, el quirúrgico y otros que detallamos a continuación.

Tratamiento conservador

La primera línea de tratamiento durante muchos años ha sido la terapia descongestiva compleja (TDC), un conjunto de técnicas que consisten en combinar el drenaje linfático manual, los diferentes tipos de vendajes, el ejercicio y los cuidados de la piel¹³⁵. Diferentes escuelas de linfología en diversos lugares del mundo han desarrollado sus propias técnicas de drenaje y protocolos, como son Földi¹³⁶, Leduc¹³⁷, Vodder¹³⁸ o más recientemente Godoy¹³⁹. Hasta el momento no existen estudios con suficiente evidencia para poder concluir que un método es mejor que otro.

La TDC se basa en dos fases, una primera fase de reducción de volumen que dependiendo del tipo de fisioterapia será más o menos intensiva en cuanto a frecuencia de los drenajes y duración del tratamiento. Y una segunda fase de mantenimiento de volumen que se basará en los diferentes tipos de compresión mediante mangas y vendajes. En ambas fases se deberá ser muy meticuloso con el cuidado de la piel y las uñas, hay que minimizar en todo momento el riesgo de una posible infección como una erisipela o una linfangitis¹⁴⁰.

Existen estudios que muestran que no existe diferencia de resultados a medio-largo plazo entre la TDC y otras técnicas menos complejas o incluso en no hacer nada¹⁴¹⁻¹⁴³. Sin embargo, estudios más recientes muestran que la TDC ayuda a retrasar la evolución del linfedema y que pacientes con el mismo tiempo de evolución presentan estadios inferiores y mejor calidad de vida¹⁴⁴.

Otra terapia utilizada universalmente es la compresión neumática intermitente. Se basa en la aplicación mecánica, a través de una manga de com-



presión con una bomba de aire, donde el aparato se infla y desinfla, para ayudar a combatir el edema. Actualmente no existe una clara evidencia de los beneficios o contraindicaciones de la técnica. Por una parte, la compresión neumática intermitente no parece añadir ningún beneficio cuando se combina con un TDC, pero puede ser funcional para reducir las sensaciones de pesadez en las pacientes con edema con fóvea¹⁴⁵. Y, por el contrario, en términos de reducción de la hinchazón parece ser beneficiosa en la fase más aguda del tratamiento intensivo¹⁴⁶. Desde la ISL, comentan en su último consenso del 2020³, que es muy importante la monitorización continua en este tipo de tratamiento ya que podría empeorar el estado del edema.

No hay duda que se deben realizar mejores estudios prospectivos aleatorizados con escalas de valoración más objetivas para obtener resultados fiables a largo plazo sobre los diferentes protocolos del tratamiento conservador. Debido a la falta de criterios globalmente aceptados para evaluar BCRL, hace difícil encontrar un tratamiento estándar para la patología linfática¹⁴⁶.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del linfedema lo podemos dividir en dos grupos: las técnicas reconstructivas o fisiológicas que se basan en la restitución funcional del sistema linfático dañado; y las técnicas ablativas o reductivas que se basan en la reducción del volumen mediante la resección del tejido cutáneo-adiposo hipertrofiado.

1. Técnicas reconstructivas o fisiológicas:

Son técnicas cuyo objetivo es aumentar el transporte de la linfa acumulada en exceso debido a la obstrucción y pérdida funcional del sistema linfático post cirugía axilar.

Existen dos tipos de técnicas actualmente aceptadas por la comunidad científica: las anastomosis linfático-venosas (ALV) y la transferencia ganglionar vascularizada (TGV).

La primera de ellas (ALV), consiste en una derivación del sistema linfático superficial funcionante al sistema venoso subdérmico. De esta manera se



traslada una parte del transporte de la linfa al sistema venoso para disminuir el acúmulo de fluido en el espacio intersticial y evitar que los canales linfáticos sigan degenerando y perdiendo su capacidad contráctil. Son cirugías muy poco lesivas y con un alto rendimiento terapéutico cuando se realizan en el paciente adecuado y en el momento adecuado. Permiten una restitución funcional total del sistema linfático y la posibilidad de prescindir de medidas compresivas externas dependiendo del grado de alteración linfática que presentaba el paciente en el momento de la cirugía¹⁴⁷.

La transferencia ganglionar vascularizada (TGV), consiste en un auto-transplante de ganglios vascularizados de una zona donante donde no haya riesgo de crear un linfedema secundario a la extremidad afecta para que puedan actuar a modo de esponja y absorber parte de la linfa directamente a través de las uniones intramedulares y a través de fomentar la linfogénesis^{148,149}.

El tipo de transferencia ganglionar que hay que conseguir no es solo una transferencia ganglionar vascularizada, debe ser una transferencia ganglionar funcional vascularizada y debe realizarse como Miranda et al.¹⁵⁰ describen en su trabajo.

Como zonas donantes se han descrito varias, la zona inguino-abdominal, la zona toracodorsal, la supraclavicular, la submental, el epiplón e incluso los ganglios mesentéricos. Siguiendo el concepto de TGV funcional, únicamente podríamos usar la zona inguino-abdominal y la toracodorsal¹⁵⁰. Si se realiza un buen mapeo retrógrado de la zona donante existe un riesgo mínimo de complicaciones si la cirugía se realiza en manos expertas. Si no es así el riesgo de complicaciones quirúrgicas y de desarrollar un linfedema en la zona donante es considerable¹⁵¹.

Por todo lo expuesto podemos afirmar que este tipo de técnica debe ser indicada con cautela y realizada con extremo cuidado. Si se realiza correctamente podemos conseguir mejoras considerables en cuanto a la absorción de linfa, pero más moderadas en cuanto a la reducción total del perímetro ya que la mayoría de pacientes en los que esta técnica es indicable ya presentan una hipertrofia grasa importante del tejido celular subcutáneo.



2. Técnicas ablativas o reductoras:

Estas fueron las técnicas iniciales en el tratamiento quirúrgico, la dermolipsectomía circunferencial o técnica de Charles que ofrecía una exéresis de todo el tejido cutáneo y grasa subdérmica con un injerto de espesor parcial sobre la fascia muscular¹⁵². La reducción del volumen era total, pero desafortunadamente la funcionalidad y calidad de vida era incluso peor al del linfedema. Actualmente esta técnica solo se utiliza en casos muy extremos cuando los volúmenes masivos de tejido no permiten la movilidad del paciente.

La técnica reductiva que se utiliza actualmente y que ha demostrado ser eficaz en aquellos linfedemas sin fóvea y con hipertrofia adiposa marcada es la liposucción selectiva descrita por Hakan Brorson^{153,154}. No es exactamente como las liposucciones convencionales, sino que es una técnica y una tecnología totalmente diferente que permite la extracción de la grasa de una forma poco agresiva y segura. Si se realiza un tratamiento postoperatorio apropiado podremos conseguir un buen resultado en cuanto a reducción de volumen, aunque las pacientes deberán usar medias compresivas para el resto de su vida, de forma constante durante los 18 meses primeros y, parcialmente después.

Tras haber analizado las técnicas quirúrgicas más utilizadas actualmente, la siguiente pregunta y la más difícil de manejar es: ¿Cuál, cuándo y cómo? No hay duda que el manejo del linfedema es complejo y en los últimos 20 años ha evolucionado de una forma considerable. Cuanto mejor se conoce su fisiopatogenia y se comprende su progresión, mejor se puede indicar la técnica o técnicas más apropiadas. En este sentido, Clínica Planas (centro en el cual trabajo), después de haber tratado a más de 500 pacientes durante los últimos 15 años, puede afirmar que el tratamiento debe ser multimodal combinando las terapias conservadoras y quirúrgicas. El protocolo actual del centro es el BLAST – Barcelona Lymphedema Algorithm for Surgical Treatment (Figura 3)¹⁰, que se basa en un completo estudio diagnóstico mediante la exploración clínica, la linfografía directa con verde de indocianina, la linfogammagrafía y la linfoRMN¹⁰.

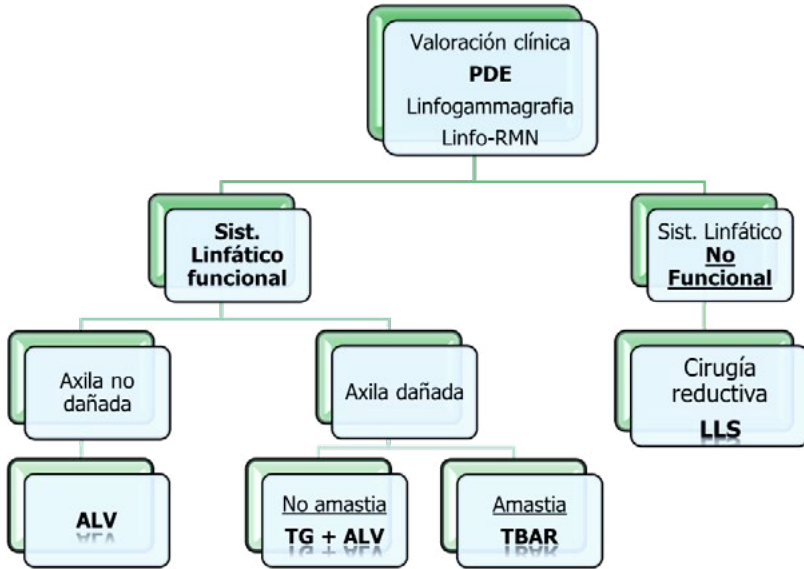


Figura 2: Algoritmo del Barcelona Lymphedema Surgical Treatment (BLAST)¹⁰

El punto clave está en determinar el grado de funcionalidad remanente en la extremidad afectada; la existencia o ausencia de canales linfáticos funcionantes y de adenopatías bien estructuradas. Si existen vías funcionantes se empieza con las técnicas derivativas a nivel más proximal posible, si se acompaña de una importante retracción cicatricial axilar asociaremos una transferencia ganglionar vascularizada funcionante. Si la paciente requiere una reconstrucción mamaria se realiza la reconstrucción con tejido autólogo y transferencia ganglionar a doble pedículo y con ALV distal dependiendo de los canales linfáticos funcionantes remanentes. Este último concepto se conoce como T-BAR (Total Breast Anatomy Restoration)¹⁵⁵.

Si la evolución del linfedema es demasiado avanzada sin la existencia de canales funcionantes y con una hipertrofia adiposa considerable, la mejor opción son las técnicas reductivas como la lipoaspiración descrita por Brorson^{153,154}.



Otros tratamientos

Con el objetivo de curar el linfedema se han ensayado diferentes fármacos, como diuréticos, benzopironas (cumarina), vitamina E, inmunoterapia, pentoxifilina, esteroides y AINES, sin resultados consistentes¹⁵⁶⁻¹⁶⁰. Y los procedimientos complementarios como la acupuntura, la reflexología, el yoga y las terapias de fotobiomodulación no mostraron resultados concluyentes en el tratamiento del BCRL¹⁴⁶. No existen referencias con estudios de rigor con una alta evidencia. Por ello es necesario más investigación para poder avanzar en los nuevos tratamientos.

En cuanto a las líneas terapéuticas, algunos avances aún en estudio que podrían ser el futuro de las pacientes con BCRL y futuras líneas de investigación. La matriz de colágeno llamada BioBridge¹⁶¹ para reconducir una nueva red linfática que drene la extremidad afecta y otras líneas de investigación¹⁶² que intentan generar factores de crecimiento linfo-específicos y células mesenquimales pluripotenciales para regenerar el sistema dañado. Todos estos avances sin duda obtendrán el fruto directo del éxito terapéutico y sino ayudarán a mejorar el conocimiento de la fisiopatología del linfedema mejorando su abordaje y prevención.

Como última novedad, la Universidad de Stanford ha iniciado un prometedor ensayo clínico titulado *“The Stanford University Acebilustat Lymphedema Trial”*. Se trata de uno de los primeros estudios de fármacos dirigidos a esta enfermedad. Celltaxis LLC es la empresa patrocinadora que desarrolla el fármaco en investigación con el Acebilustat. Acebilustat es un potente fármaco en investigación, modulador del sistema inmunitario, que se está desarrollando para el tratamiento de afecciones que implican una respuesta inmunitaria desregulada, como lo es el LE¹⁶³.



2.8. Calidad de vida de las pacientes con linfedema secundario al cáncer de mama

El aspecto de la calidad de vida en mujeres con linfedema, ha sido estudiado en profundidad. Varios estudios¹⁶⁴⁻¹⁶⁶, muestran el impacto en la calidad de vida de estas pacientes. Entre sus resultados se expone cómo las supervivientes al cáncer de mama que desarrollan linfedema se muestran más incapacitadas, experimentan una peor calidad de vida y desarrollan mayor angustia psicológica en comparación con supervivientes sin esta condición. Una síntesis de estudios cualitativos que incluyó 13 estudios primarios¹⁶⁷, destacó cómo las pacientes que después de haberse enfrentado al cáncer de mama, tienen que combatir con una situación totalmente limitante como es el linfedema, además de lidiar con el aspecto físico y las incertidumbres propias del proceso en el que se hallan. Por otro lado, las pacientes se sienten reforzadas cuando se les reconoce una visión clara de su situación y cuando disponen de las adecuadas estructuras de apoyo para ellas.

Existen diferentes instrumentos para evaluar la calidad de vida de las pacientes. No obstante, existen escalas específicas para el LE, aunque también se utilizan escalas de uso en el ámbito de salud en general y de cáncer. La tabla 3 muestra una síntesis de las escalas de calidad de vida más relevantes a nivel internacional y que han sido utilizadas en LE.

Entre las numerosas escalas utilizadas, algunas han sido validadas en lengua española, como la Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) y la Upper Limb Lymphedema (ULL-27). La FACT-B se utiliza únicamente para evaluar la calidad de vida en pacientes con CM, es un cuestionario diseñado para medir cuatro dominios de la calidad de vida, entre ellos el BCRL¹⁶⁸. La ULL-27^{169,170}, evalúa la calidad de vida específicamente en pacientes con BCRL y ha mostrado ser de gran utilidad^{171,172} como herramienta que ha verificado peor calidad de vida en mujeres con afectación de LE.



Tabla 3. Escalas de utilización para medir la calidad de vida en pacientes con BCRL

Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH)

Formado por 30 ítems; idioma original en inglés; validada en 54 idiomas y dialectos. Evalúa los trastornos musculoesqueléticos de los miembros superiores

European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-30)

Formada por 30 ítems; idioma original en inglés; validada en 30 idiomas. Cuestionario que mide la calidad de vida, específica en cáncer para su uso en relación con varios tipos de cáncer

European Organization for the Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-BR45)

EORTC QLQ-BR45 es un módulo específico para el cáncer de mama que se utiliza en combinación con el cuestionario básico EORTC QLQ-C30. El EORTC QLQ actualizó el módulo anterior específico para el cáncer de mama a EORTC QLQ-BR45. La versión actualizada incorpora 22 elementos adicionales, incluida una escala de síntomas objetivo y una escala de satisfacción

European Organization for the Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-BR23)

Formada por 40 ítems; idioma original en inglés; validada en 30 idiomas. El BR-23 es un cuestionario para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama, que fue desarrollado en 1996

The Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast (FACT-B)

Contiene 36 elementos; idioma original en inglés; disponible en 58 idiomas. Mide la calidad de vida en pacientes en tratamiento de cáncer en cinco dominios: estado físico general de salud, ambiente familiar/social, emocional, funcional y una subescala específica para el cáncer de mama

The Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphedema (FACT-B+4)

Contiene 41 ítems; idioma original en inglés; disponible en 18 idiomas. Cuestionario que mide la calidad de vida en pacientes con tratamiento de cáncer de mama y linfedema

The Functional Living Index-Cancer (FLIC)

Formado por 22 ítems; idioma original inglés. Fue diseñado específicamente para pacientes con cáncer en tratamiento.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Formado por 14 ítems; idioma original en inglés; disponible en 78 idiomas. Utilizado para detectar la ansiedad y depresión, incluyendo la alteración del estado de ánimo en la atención del paciente oncológico y como validación de otras medidas

The Lymphedema Symptom Intensity and Distress Survey-Arm (LSIDS-A)

Contiene 30 ítems; idioma original inglés. Cuestionario utilizado para evaluar el BCRL y síntomas asociados en pacientes supervivientes de CM

LYPH-Q Upper Extremity Module

Contiene 68 ítems; idioma original inglés. Se puede utilizar para medir los resultados que son importantes para las mujeres con linfedema de las extremidades superiores



Lymphoedema Functioning, Disability and Health Questionnaire for Upper Limb (Lymph-ICG)

Formado por 29 preguntas; idioma original alemán; disponible en 4 idiomas. El Lymph-ICF es un cuestionario que evalúa las alteraciones en la función, limitaciones en la actividad y restricciones en la participación de pacientes con BCRL después de una disección axilar por cáncer de mama

The Lymphoedema Quality-of-Life Questionnaire (LYMQOL arm)

Contiene 28 ítems; idioma original inglés y traducido en 6 idiomas. Diseñado para pacientes con linfedema crónico de uno o ambos brazos para medir la calidad de vida

Lymphedema Quality of Life Inventory (LyQLI)

Formado por 45 ítems; idioma original sueco; traducido y adaptado al inglés. Este cuestionario recoge la forma en que el linfedema puede afectar la calidad de vida y actividades de la vida diaria

The McGill Pain Score

Compuesto por 78 palabras, los encuestados eligen aquellas palabras que mejor describen su dolor. Las puntuaciones se tabulan sumando los valores asociados con cada palabra; las puntuaciones van de 0 (sin dolor) a 78 (dolor intenso); idioma original inglés; disponible en 26 idiomas. El cuestionario de dolor de McGill se puede utilizar para evaluar a una persona que experimenta un dolor significativo

The Measure Yourself Medical Outcome Profile (MYMOP) tool

Formado por 4 preguntas; idioma original inglés y traducido actualmente en 4 idiomas, están pendientes de publicación 3 traducciones más. Es una herramienta genérica de resultados específicos del paciente para evaluar la salud general que se creó originalmente en 1996. Se puede usar para afecciones musculoesqueléticas y brinda un enfoque y unas medidas individualizadas con respecto a los síntomas y las actividades que se ven afectadas por los síntomas

Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

Compuesto por 20 ítems; idioma original inglés; disponible en 3 idiomas. Es una escala que consta de diferentes palabras que describen sentimientos y emociones

Patient Benefit-Index Lymphedema (PBI-L)

Formado por 23 ítems; idioma original en alemán y traducido en 3 idiomas. Este instrumento existe en dos versiones diferentes que evalúan las necesidades (PNQ) en t1 (antes del tratamiento) y los beneficios (PBQ) en t2 (después o durante el tratamiento) en pacientes en tratamiento con linfedema/lipedema

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Compuesto por 36 ítems; idioma original inglés; traducido y adaptado en 29 países. Es una escala que mide el estado de salud del paciente en general

Upper Limb Lymphedema (ULL-27)

Formado por 27 ítems; idioma original francés; traducido en 5 idiomas. Fue la primera escala específica de linfedema para valorar la calidad de vida de estas pacientes

Upper Limb Lymphedema Quality of Life Questionnaire (ULL-QoL)

Formado por 14 ítems; idioma original inglés. Evalúa la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con linfedema secundario a cáncer de mama



El continuo avance en el conocimiento del BCRL es primordial para poder mejorar la calidad de vida de las pacientes con BCRL. La literatura existente así lo detalla, por ello, conocer, visibilizar y mitigar esta patología debería estar como prioritario en todos los profesionales que tratan el CM. Por tanto, una propuesta que podría mejorar la calidad de vida de estas pacientes es la mejora del conocimiento de las mujeres afectadas y el diseño de planes de cuidados y protocolos estandarizados para la prevención y tratamiento del linfedema. De esta forma, se reforzaría esa visión clara de su situación y se les dotaría de redes profesionales para apoyarlas en este proceso. Un elemento necesario para poder realizar esta propuesta, incluye el aumento del conocimiento por parte de los profesionales, específicamente el conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, para poder iniciar la atención y prevención lo antes posible y de la forma más efectiva. Lo idóneo sería alcanzar un consenso para la prevención del BCRL entre los distintos profesionales encargados del tratamiento del CM, para así poder hacer hincapié en la valoración y prevención de la misma. No existe un consenso en la práctica clínica y también en la literatura existente: no se ha establecido, de forma multidisciplinaria, intervenciones que limiten la aparición de esta patología secundaria al tratamiento del cáncer de mama.

2.9. Enfermera especialista en linfedema

Cabe destacar que el linfedema puede debutar en cualquier momento posteriormente al tratamiento del CM. Habitualmente se produce en los dos primeros años post cirugía, pero estudios confirman que incluso hasta los diez años posteriores podría aparecer¹. Por esa razón, es fundamental implementar una valoración para la detección del riesgo a presentar linfedema y ayudar a establecer el tratamiento óptimo en cada paciente y poder revertir la situación con un alto porcentaje de debut de la enfermedad.

Varios estudios^{69,173-175} destacan la importancia de prevenir e identificar el BCRL de forma temprana para mejorar la calidad de vida de las pacientes. También sostienen que una intervención educativa de profesionales de



enfermería es clave en dicha prevención, así como intervenciones de empoderamiento o activación de pacientes para que éstas se sientan propietarias de su salud e integren medidas preventivas. Zhang et al.¹⁷⁶ realizaron un estudio en el cual determinaron que factores como la edad, la severidad del linfedema y la ansiedad son los predisponentes a una peor calidad de vida. El estudio sostiene la importancia de establecer un sistema para la prevención del BCRL para favorecer la salud mental de las pacientes.

La introducción sistemática del concepto *health literacy* o también conocido como alfabetización en salud¹⁷⁷ tendría que ser un requisito sine qua non para las mujeres que van a ser intervenidas de CM. Se entiende por *health literacy* el sistema de adecuación de información al paciente y familia en su estado de salud y conocimientos. Un buen ejemplo es el nuevo programa promovido en EEUU con el nombre de *Healthy People 2030*¹⁷⁸, el cual involucra tanto a los pacientes como a las organizaciones encargadas de la salud. A los pacientes como propietarios del conocimiento y motivaciones que le permitan tomar decisiones adecuadas respecto a su salud, y las organizaciones con el deber de proporcionar de forma equitativa los recursos/servicios relacionados con la salud. Aplicado a las pacientes de CM, tendría como fin disminuir el impacto de las posibles secuelas post tratamiento¹⁷⁹.

A este respecto, el papel de enfermería es primordial para el linfedema, ya que es la profesión prioritariamente encargada de la educación/alfabetización para la salud, tanto en la promoción de hábitos de vida saludables como en la información para promover la prevención, seguimiento y tratamientos de patologías crónicas. La enfermera especialista en linfedema, adquiere un papel indispensable, tanto en la educación al paciente, incluyendo la detección del riesgo, como en todos los cuidados post-cirugía y tratamiento con una visión integradora de las necesidades de la paciente^{35,167}.



2.10. Modelos predictivos para el linfedema secundario al cáncer de mama

En la atención a la salud, existen herramientas eficaces para la prevención de diferentes patologías. Entre las más conocidas podríamos citar la escala de riesgo de caídas Downton¹⁸⁰, es un instrumento ampliamente utilizado y donde los factores de riesgo interpretan el riesgo a presentar una caída y evitar posibles complicaciones como fracturas y traumatismos. En referencia a las patologías cerebrovasculares el desarrollo e implementación de herramientas para la prevención de los “ictus”, es comúnmente utilizado en los servicios especializados¹⁸¹⁻¹⁸³.

En el caso de la patología linfática, se carece de herramientas para detectar el riesgo en nuestro entorno, prevenir el linfedema y crear circuitos multidisciplinarios donde se establezcan, ayudados por las medidas básicas higiénico-dietéticas habituales en estas cirugías, unos protocolos para la ayuda en la prevención y manejo competente de esta patología invalidante. Existen experiencias, en otros países, con algunos instrumentos para la detección del riesgo. En el año 2012, Bevilacqua et al.¹⁸⁴, en el cual diseñaron un nomograma de aplicación web para poder calcular el porcentaje de riesgo a presentar linfedema (*Cleveland Risk Calculator*). Estos autores¹⁸⁴ analizaron diferentes factores de riesgo como la edad, IMC, sesiones de quimioterapia, nivel de disección axilar, lugar de la radioterapia y si tuvieron seroma/inflamación del brazo en los seis primeros meses post cirugía. El estudio tuvo lugar en un único Hospital en Brasil, donde se estudió una muestra de 1.054 mujeres con cirugía de cáncer de mama y vaciamiento axilar entre los años 2001 a 2002. Al año siguiente, Atila Soran et al.⁴⁷, en el *Cancer Care Symposium 2013*, presentaron la validación externa de la *Cleveland Risk Calculator*, y determinaron que la escala diseñada por Bevilacqua et al.¹⁸⁴ no era extrapolable a otra población, por causas como un único centro incluido y la divergencia poblacional. En el mismo año, se analizó los factores de riesgo a presentar linfedema en una cohorte retrospectiva de una muestra de 722 mujeres con cáncer de mama y vaciamiento axilar. Los factores de riesgo significativos fueron la quimioterapia adyuvante, la radioterapia y el número de ganglios linfáticos extraídos. Kim et al.⁵⁰ determinaron que cuantos más factores de riesgo se presenten, más riesgo existe de desarrollar LE.



Más recientemente, Basta et al.⁹² diseñaron el *Risk Assessment Tool Evaluating Lymphedema* (RATE-L). Aunque es una aportación interesante, se limita a pacientes intervenidas exclusivamente con cirugía radical (mastectomía) y no incluyen la cirugía conservadora. En el mismo año, enfermeras de la *Wannan Medical College*⁹¹, publicaron un estudio en el cual diseñaron un sistema de puntuación para predecir la probabilidad de linfedema después de la disección axilar en una población de mujeres chinas afectadas de cáncer de mama. El instrumento está formado por cinco factores de riesgo (hipertensión, nivel de disección axilar, radioterapia, intervención en la extremidad dominante y complicaciones post cirugía) que puntúan de 0 a 2. Cada factor de riesgo presenta una diferente Odds ratio, lo cual indica que, en la muestra estudiada para la validación, existen factores más o menos predisponentes de linfedema. Se estima que con una puntuación superior a 3 existe riesgo de linfedema. Este instrumento presentó una capacidad predictiva de 0.798, sensibilidad de 81.2% y especificidad del 80.9%. No obstante, a pesar de sus buenas propiedades predictivas, tiene algunas limitaciones. Debido a los componentes genéticos y sociales este grupo poblacional raramente presenta obesidad, por este motivo no está incluido el IMC como factor de riesgo en su *Scoring System*. Otro ejemplo que se asimila al instrumento previo, es la publicada desde la Universidad de Pekín en 2021, un modelo predictivo para la detección temprana de linfedema, igualmente el perfil de pacientes no se asemeja con la población europea en general¹⁸⁵. Sin embargo, considerando nuestro tipo de población y teniendo en cuenta lo que aporta la literatura existente, creemos que sería necesario incluir el índice de masa corporal como uno de los factores de riesgo a presentar linfedema. Por ello se tomará de referencia en el primer estudio los factores de riesgo publicados por las enfermeras de la *Wannan Medical School*, incluyendo el IMC.

Posteriormente se han publicado otros estudios con perfiles poblacionales o muestras de estudio similares. Li et al.¹⁸⁶ en el análisis de los factores de riesgo en una cohorte retrospectiva de 409 mujeres con CM y ALND, determinaron que los factores más predisponentes fueron el IMC, la QT neoadyuvante, la mayor extensión de cirugía axilar y la RDT. Se obtuvieron una incidencia de BCRL del 22,3% y una capacidad predictiva del modelo predictivo creado del 0.706.



Por su parte⁹³, en un estudio transversal, concluyeron que los factores de riesgo a presentar BCRL en 355 mujeres con CM y disección axilar fueron: el tipo de cirugía (mama), el tipo de cirugía de ganglios linfáticos axilares (SLNB/ALND), el edema temprano en el brazo afectado, la QT neoadyuvante, la RDT y usar el brazo afectado para levantar o transportar objetos pesados repentinamente. El modelo predictivo creado presentó una capacidad predictiva del 0.703.

Entre ambos estudios comentados, Gross et al.¹⁸⁷ desarrollaron y validaron un nomograma para predecir el riesgo de linfedema después de la cirugía axilar y la radioterapia en mujeres con cáncer de mama con población norteamericana. Analizaron los datos de 1.832 mujeres entre marzo de 2000 y febrero de 2007. La regresión logística multivariable estimó el rendimiento del modelo con un total de 0.69 en la curva ROC. La validación externa se realizó con los datos de un único centro oncológico (N = 785), con la mejoría en los datos obteniendo un AUC de 0.71. Los factores que resultaron significativos fueron el IMC, la cirugía axilar extensa y la RDT axilar.

Y, por último, los más recientes publicados, a excepción de nuestro modelo predictivo elaborado en el primer estudio de esta tesis, han sido los diseñados por Liu et al.¹⁸⁸, Yuan et al.¹⁸⁹ y Byun et al.³⁰. Tanto Liu como Yuan son modelos predictivos diseñados con población china. El primer citado¹⁸⁸ creó un modelo predictivo, analizando los diferentes factores de riesgo en 775 mujeres intervenidas de CM. Tuvieron una incidencia de BCRL del 51.4% y en el estudio transversal se determinaron los siguientes factores: el IMC, el tipo de cirugía de mama (mastectomía radical modificada), la infección post intervención, la QT/RT, el sedentarismo y la no movilización de la extremidad afecta. El AUC fue del 0.721. Yuan et al.¹⁸⁹, en una cohorte prospectiva monitorizaron durante 29 meses en 320 mujeres intervenidas de CM con ALND, que los factores de riesgo significativos fueron el IMC, los taxanos, la RDT y la proporción del flujo linfático del brazo por encima del nivel de la vena axilar. Tuvieron una muy buena capacidad predictiva en el modelo creado ya que fue del 0.829, e incluso, lo validaron externamente obteniendo una AUC del 0.804. Finalmente, en una cohorte retrospectiva de 8,835 mujeres intervenidas de CM analizada en Korea³⁰, concluyeron que el IMC, a mayor número de ganglios linfáticos



extraídos, la QT con taxanos, la mastectomía y la radioterapia eran factores predisponentes a debutar en el BCRL. El AUC fue del 0.78 y en la validación externa tuvo una capacidad predictiva de 0.76.

En otro contexto, se encuentra la muy reciente publicación de Wu et al.¹⁹⁰, la cual introduce técnicas de inteligencia artificial para la predicción del riesgo a presentar BCRL en población china. Se seleccionaron en una cohorte retrospectiva, a 370 mujeres diagnosticadas de CM. El trabajo concluye que los algoritmos realizados con inteligencia artificial ofrecen unos excelentes modelos de discriminación para predecir el BCRL, haciendo necesario futuros estudios con muestras más amplias.

Es importante disponer de herramientas/instrumentos que permitan conocer el estado de las pacientes intervenidas de CM, así como predecir el riesgo de desarrollo de LE para así iniciar los tratamientos necesarios según cada caso y aplicar las medidas preventivas adecuadas. El tercer trabajo que se presenta en esta tesis incluye una tabla resumen de los diferentes modelos existentes con sus características (pág 150).

SEGUNDA PARTE





3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

The background features a light teal, textured surface. It is decorated with several circular elements: a large white circle at the top center containing a green leaf sketch, a smaller orange circle to its right, a large orange circle in the middle right, and two more orange circles at the bottom left and bottom right, each containing a green leaf sketch. The overall aesthetic is clean and modern.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Este trabajo de tesis responde a dos hipótesis de trabajo:

1. El modelo predictivo diseñado es un instrumento de screening válido para la detección del riesgo de linfedema secundario al cáncer de mama en población europea.
2. Es posible el diseño y consenso de una intervención multidisciplinar para la prevención del linfedema secundario al cáncer de mama donde todos los profesionales involucrados en el cáncer de mama participen.

OBJETIVOS

Objetivos generales

1. Diseñar y evaluar la validez y fiabilidad de un modelo predictivo para la detección del riesgo a presentar linfedema secundario al cáncer de mama en población europea.
2. Diseñar y consensuar una intervención para la prevención del BCRL con un enfoque multidisciplinar que incluya a todos los profesionales involucrados en el tratamiento del cáncer de mama.

Objetivos específicos

- A. Conocer los diferentes factores de riesgo a presentar linfedema secundario al cáncer de mama en una población europea de mujeres con cáncer de mama y vaciamiento axilar.
- B. Determinar la capacidad predictiva del modelo diseñado en nuestro entorno.
- C. Realizar la validación temporal del modelo predictivo de evaluación de riesgo de linfedema secundario al tratamiento del cáncer de mama.



- D. Desarrollar mediante un grupo nominal de expertos, las intervenciones para la prevención del linfedema secundario al cáncer de mama.
- E. Someter a técnica Delphi la intervención obtenida tras el grupo nominal para su consenso mediante expertos internacionales

Objetivos para la mejora de la práctica clínica

- Diseñar una aplicación para móvil basada en el modelo predictivo diseñado para conocer el riesgo a presentar linfedema en mujeres con cáncer de mama en Europa.

4. METODOLOGÍA

The background of the page is a light teal color with a subtle, textured pattern. It features several decorative elements: a large white circle at the top center containing a green leaf sketch; a smaller orange circle to its right; a large orange circle in the middle; and two more orange circles at the bottom, each containing a green leaf sketch. The overall aesthetic is clean and modern.

4. METODOLOGÍA

Esta tesis se presenta en modalidad de compendio de publicaciones. Los estudios que forman parte de este trabajo son tres:

- Estudio 1: trabajo publicado
- Estudio 2: trabajo publicado
- Estudio 3: trabajo *under review*

Además, también se cuenta con una carta al editor publicada, tal y como se puede leer en el *Prólogo*, al inicio de esta tesis doctoral.

Los diferentes artículos dan respuesta a las hipótesis y objetivos planteados, en la Figura 1 se puede ver de forma esquemática dicha relación entre cada estudio y los distintos objetivos planteados.



Figura 1. Relación de los estudios realizados y los objetivos planteados en esta tesis

Para alcanzar los objetivos y dar respuesta a las hipótesis planteadas se han utilizado diferentes metodologías:

- Dos estudios cuantitativos observacionales analíticos,
- Un estudio de consenso para el diseño de la intervención multidisciplinar mediante técnica Delphi.



A continuación, se describen brevemente los diferentes estudios incluidos, los cuales se adjuntan en el siguiente apartado 5 (*“Publicaciones científicas”*).

4.1. Estudio 1

El primer artículo publicado titulado *“Breast cancer-related lymphoedema: Risk factors and prediction model”* analiza los factores de riesgo a presentar linfedema en una cohorte de pacientes con cáncer de mama y vaciamiento axilar. Se publicó en la revista de primer cuartil *Journal of Advanced Nursing* [**Factor de Impacto: 3.057, 2021 Journal Citation Reports** (Clarivate Analytics): 21/125 (NURSING, Science Edition)].

Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva predictiva que compara mujeres que desarrollaron linfedema en 2 años tras someterse a vaciamiento axilar con aquellas que no desarrollaron linfedema. Se revisaron las historias clínicas de 504 mujeres que, entre enero de 2008 y mayo de 2018, se sometieron a una cirugía por cáncer de mama con vaciamiento axilar. Se utilizó la regresión logística para identificar los factores de riesgo significativos para el linfedema. La precisión de predicción del modelo se evaluó calculando el área bajo la curva Característica Operativa del Receptor (ROC).

Este trabajo da respuesta a la primera hipótesis y el primer objetivo general y objetivos específicos A y B.

La contribución por mi parte en este primer artículo, fue la de autora de la idea y aspectos conceptuales del estudio, diseño, recogida de datos, análisis e interpretación de los resultados. Redacción del manuscrito, revisión crítica del mismo y he dado la aprobación final del manuscrito para ser publicado.

4.2. Estudio 2

El segundo artículo titulado *“Multidisciplinary preventive intervention for breast cancer-related lymphedema: An international consensus”*, aporta una intervención consensuada mediante técnica Delphi por expertos a nivel Internacional, para la prevención multidisciplinar del BCRL. Publicado en la revista *European Journal of Cancer Care* [**Factor de Impacto: 2.328, 2021 Journal Citation Reports** (Clarivate Analytics): 48/125 (NURSING, Science Edition)].



El estudio se desarrolló en tres etapas: etapa preliminar, etapa exploratoria y etapa final. En la etapa preliminar se realizó una exhaustiva revisión de la literatura con el objetivo de conocer las intervenciones existentes en la prevención del BCRL. La selección de expertos fue mediante un muestreo de conveniencia de profesionales expertos involucrados en el abordaje de la paciente con cáncer de mama del ámbito de la enfermería, fisioterapia, cirugía, radioterapia, radiología, medicina nuclear, nutrición, rehabilitación, oncología y una paciente experta. Estos expertos conformaron el Grupo nominal.

En la etapa exploratoria se realizó el proceso del grupo nominal modificado con expertos para determinar las intervenciones de cada especialidad y análisis del grupo coordinador, y concluir con el resultado de un conjunto de intervenciones preliminares para la prevención multidisciplinar del BCRL. Estas intervenciones se prepararon en un formato de cuestionario para ser sometido a técnica Delphi. Se eligió la técnica Delphi¹⁹¹, ya que parecía ser la más adecuada. La técnica Delphi como un método de estructuración de un proceso de comunicación grupal que es efectivo a la hora de permitir a un grupo de individuos tratar un problema complejo. La finalidad real de la técnica es que el eje central de la investigación sea el grupo de expertos mediante las respuestas e información que facilitan a través de las diferentes rondas para poder facilitar un consenso grupal¹⁹².

Por ello, en la etapa final del estudio, el conjunto de intervenciones propuestas por expertos y grupo nominal, se sometieron a una técnica Delphi modificada con expertos internacionales. Se invitó a 40 profesionales internacionales de diferentes disciplinas involucradas en la atención del linfedema/cáncer de mama, para formar parte del panel de expertos. Se estimó un porcentaje de pérdidas del 40% entre las 2 rondas Delphi. Se aplicaron medidas para alcanzar, al menos, 24 panelistas, asegurando variabilidad y heterogeneidad de la muestra. Los panelistas evaluaron el grado de acuerdo respecto a cada ítem que definía la intervención mediante una escala Likert de 5 (muy de acuerdo) a 1 (muy en desacuerdo). Se dejó espacio para que los panelistas pudieran dejar comentarios.

Este estudio responde a la segunda hipótesis y objetivo general 2. Además de los objetivos específicos D y E.



La contribución en este segundo artículo fue de autora de la idea de este estudio, diseño, selección de los expertos, comunicación con los participantes e interpretación de los resultados. Redacción del artículo, revisión crítica del mismo y aprobación final para su publicación.

4.3. Estudio 3

Por último, el tercer artículo con el título “*Temporal validation of a risk prediction model for breast cancer-related lymphoedema in European population: a retrospective study*”, es una validación temporal del modelo predictivo obtenido anteriormente. Enviado a la revista de primer cuartil *Journal of Advanced Nursing* [**Factor de Impacto: 3.057, 2021 Journal Citation Reports** (Clarivate Analytics): 21/125 (NURSING, Science Edition)].

Estudio de validación temporal que recopila datos de forma retrospectiva en dos hospitales terciarios de Barcelona incluidos en la previa creación del modelo predictivo, entre junio 2018 hasta mayo 2020. Se incluyeron pacientes intervenidas de cáncer de mama con vaciamiento axilar y que hubieran desarrollado o no linfedema en los dos años posteriores a la cirugía.

Para la validación temporal se determinó la calibración mediante la correlación de Spearman y la discriminación del modelo se evaluó calculando el área bajo la curva.

Este artículo da respuesta al objetivo específico C y objetivo para la mejora de la práctica clínica.

La contribución en este trabajo final, fue la de crear el concepto, diseño, recogida de datos e interpretación. Redacción del manuscrito, revisión crítica del mismo y he dado la aprobación final del manuscrito para ser publicado.



5. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS



5. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

5.1. Artículo 1.

Breast cancer-related lymphoedema: Risk factors and prediction model

Received: 16 April 2021 | Revised: 8 June 2021 | Accepted: 24 July 2021
DOI: 10.1111/jan.15005

ORIGINAL RESEARCH: EMPIRICAL
RESEARCH – QUANTITATIVE

JAN WILEY

Breast cancer-related lymphoedema: Risk factors and prediction model

Martínez-Jaimez P, Masia J, Forero CG, Fuster P, Monforte-Royo C. Hidden Costs in Breast Cancer-Related Lymphedema. *Semin Oncol Nurs.* 2021;37(2):151118. doi: 10.1016/j.soncn.2021.151118.

2021 Journal Citation Reports (Clarivate Analytics): 10/125 (NURSING, Science Edition)].

Impact factor: 3.527

Quartil in Category: Q1



ABSTRACT

Aims

To identify the risk factors for lymphoedema following axillary lymph node dissection (ALND) in a European sample and to propose a lymphoedema prediction model for this population.

Design

Predictive retrospective cohort study comparing women who developed lymphoedema in 2 years of undergoing ALND with those who did not develop lymphoedema.

Methods

We reviewed the clinical records of 504 women who, between January 2008 and May 2018, underwent surgery for breast cancer that involved ALND. Logistic regression was used to identify significant risk factors for lymphoedema. The prediction accuracy of the model was assessed by calculating the area under the receiver operating characteristic curve.

Results

Of the 504 women whose records were analysed, 156 developed lymphoedema. Significant predictors identified in the regression model were level of lymph node dissection, lymph node status, post-operative complications, body mass index (BMI) and number of lymph nodes extracted. The prediction model showed good sensitivity (80%) in the study population.

Conclusions

The factor contributing most to the risk of lymphoedema was the level of lymph node dissection, and the only patient-related factor in the prediction model was BMI. The model offers good predictive capacity in this population and it is a simple tool that breast care units could use to assess the risk of lymphoedema following ALND. Nurses with specialist knowledge of lymphoedema have a key role to play in ensuring that women receive holistic and individualized care.



Impact

- *What problem did the study address?*

Secondary lymphoedema is one of the main complications in the treatment of breast cancer.

- *What were the main findings?*

The prediction model included five factors associated with the risk of lymphedema following axillary lymph node dissection. The strongest predictor was the level of lymph node dissection, and the only patient-related factor was body mass index.

- *Where and on whom will the research have an impact?*

The prediction model offers breast care units a tool for assessing the risk of lymphoedema in women undergoing surgery involving ALND. The results highlight the importance of weight reduction as a preventive measure and support a more conservative surgical approach.

Keywords

axillary lymph node dissection, breast cancer, breast cancer-related lymphoedema, nurses, nursing, prediction model, predictive study, risk factors, ROC curve, secondary lymphoedema



1. INTRODUCTION

Breast cancer is the most common malignant tumour in women, with an incidence of 2,261,419 new cases worldwide in 2020, accounting for 24.5% of cancer diagnoses in females (International Agency for Research on Cancer, 2020). Average survival rates for women with non-metastatic invasive breast cancer are 91% at 5 years and 84% at 10 years (American Society of Clinical Oncology, 2020). Despite its high prevalence and incidence, mortality rates for breast cancer have declined by about 35% over the last 3 decades (Malvezzi et al., 2019). However, improved survival is associated with an increased risk of complications, one of the most severe and debilitating of which is lymphoedema secondary to the cancer treatment (Chang et al., 2018; He et al., 2020; Shah et al., 2016).

The International Society of Lymphology defines lymphoedema as ‘an external (and/or internal) manifestation of lymphatic system insufficiency and deranged lymph transport’ (International Society of Lymphology, 2016: p. 171). Breast cancer-related lymphoedema (BCRL) is characterized by swelling of the upper limb due to the abnormal accumulation of interstitial fluids resulting from impaired lymph drainage following cancer treatment (Chang et al., 2016; Dayan et al., 2018; Greene et al., 2015; International Society of Lymphology, 2016). It usually develops in 2 years of surgery for

breast cancer, although it may appear up to 10 years later (DiSipio et al., 2013). The incidence of lymphoedema among breast cancer survivors varies considerably (5%–75%) depending on the type of treatment received (DiSipio et al., 2013; Ribeiro Pereira et al., 2017; Shaitelman et al., 2015; Zang et al., 2016). The literature suggests a pooled incidence of 22.3% following axillary lymph node dissection (ALND), which implies as many as 295,320 women/year and a prevalence of 140–250 million cases (DiSipio et al., 2013; Shaitelman et al., 2015).

Despite recent advances in surgical techniques and more conservative treatments, lymphoedema remains a significant problem with considerable financial costs for the women concerned (Martínez-Jaimez et al., 2021). Purchasing compression garments and skin care products and seeing doctors or therapists can involve considerable expense, and payment may also be required following a hospital admission for cellulitis (Boyages et al., 2017). In this study with 361 breast cancer patients included, the cellulitis incidence was 37% in breast cancer survivors with lymphoedema. The length of admission stay was 5 days, and the total rate of admission was 57 days for 12 patients admitted (Boyages et al., 2017). In the United States, it is estimated that long-term cancer survivors with lymphoedema may face up to 112% higher out-of-pocket costs than those without lymphoedema (Dean et al., 2018).



Another important issue to consider is that breast cancer survivors with lymphoedema experience poorer health-related quality of life (QoL) than do those without lymphoedema (Anbari et al., 2019; Bojinovic-Rodic et al., 2016; Cornelissen et al., 2017; D'Egidio et al., 2017; Lin et al., 2020; Lopez Penha et al., 2014; Omidi et al., 2020; Penha et al., 2016; Temur & Kapucu, 2019). However, studies have found that BCRL patients who had available professional healthcare counselling improve their QoL and had better control of BCRL.

Increasing the knowledge of lymphoedema was beneficial for these patients. (Lin et al., 2020; Omidi et al., 2020). The breast care nurse with specialist knowledge of lymphoedema can therefore play a key role, not only in the immediate aftermath of surgery but also in relation to health education (Cornelissen et al., 2017; Penha et al., 2016), early risk detection and coordination of the overall care plan (Abu Sharour, 2019; Larocque & McDiarmid, 2019).

2. BACKGROUND

Given the physical and emotional impact of lymphoedema on women, as well as its implications for health care systems, it is important to identify the risk factors for BCRL and implement adequate prevention strategies. Research suggests that the main risk factors for lymphoedema following

breast cancer treatment are the type of surgery, the woman's body mass index (BMI), adjuvant chemotherapy and post-operative complications (Gillespie et al., 2018; Leray et al., 2020; Ribeiro Pereira et al., 2017; Shaitelman et al., 2017; Zou et al., 2018).

A number of prediction models or scoring systems have been developed for determining the risk of BCRL. Basta et al., (2016) designed the Risk Assessment Tool Evaluating Lymphoedema, which focuses on women who undergo mastectomy. In the same year, Wang et al., (2016) published a scoring system for predicting the likelihood of lymphoedema following ALND in Chinese breast cancer patients. More recently, Penn et al., (2019) developed a prediction model focussing specifically on the risk of persistent lymphoedema in a Taiwanese population. Finally, and again in China, Li et al., (2020) reported a scoring system to predict the risk of BCRL that showed acceptable sensitivity and specificity. However, none of these scoring systems includes BMI as a potential factor because obesity is relatively uncommon in the populations studied, with a much lower incidence than in the case of European countries or the USA (Chooi et al., 2019). For other populations, and in the light of recent research linking BMI to the incidence and severity of lymphoedema (Armer et al., 2019; Leray et al., 2020; Wu et al., 2019), a new prediction model that includes BMI as a



possible risk factor is therefore needed. A new model is further justified by the fact that the risk assessment instruments published to date refer to mastectomy, whereas the tendency nowadays is towards breast conserving surgery (Riis, 2020).

3. THE STUDY

3.1 Aims

The aims of this study were to identify the risk factors for lymphoedema following ALND in a European sample and to propose a lymphoedema prediction model for this population.

3.2 Design

Predictive retrospective cohort study comparing women who developed lymphoedema following ALND with those who did not develop lymphoedema following ALND.

3.3 Participants

Participants were women who, underwent surgery for breast cancer that involved ALND. They were all aged 18 or over at the time of the surgery. The criteria for determining the lymphoedema group were (1) a recorded diagnosis of lymphoedema in 2 years of surgery, and/or (2) medical/physiotherapists report indicating a difference of more than 2 cm in the circumference of the affected versus the contralateral arm. The criterion for the non-lymphoedema group was not developing

lymphoedema at any point during follow-up after ALND. Exclusion criteria were: (1) active cancer (primary or metastatic), (2) previous contralateral surgery for breast cancer involving ALND, (3) lymphatic disorder not secondary to breast cancer, (4) change of address and, therefore, follow-up in a different hospital and (5) deceased at the time of data collection.

3.4 Data collection

Data were collected between January 2008 and May 2018 by consulting the clinical records of two tertiary care centres in Barcelona to identify women who underwent ALND during surgery for breast cancer between January 2008 and May 2018. Because lymphoedema commonly appears in 2 years of surgery (DiSipio et al., 2013), we consulted clinical records up until May 2020. The two hospitals from which data were collected serve a catchment area of 450,000 and 350,000 people, with 548 and 404 beds, respectively. Adults aged 65 or over account for 23% and 40% of their respective catchment populations (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 2016; Hospital del Mar, 2020).

3.5 Variables

In order to analyse possible predictors of lymphoedema we for the five risk factors included in the scoring system developed by Wang et al., (2016). Namely the level of ALND (was defined according to



Berg Levels [I, II or III]), radiotherapy (pre-operative, post-operative or no), surgery on the dominant arm, a history of hypertension and post-operative complications (as infection, seroma or suture dehiscence). This was complemented by data on BMI, age, type of tumour and the treatment received (i.e. type of surgery (conservative or mastectomy), number of lymph nodes extracted, lymph node status (positive or negative) and chemotherapy (neoadjuvant, adjuvant or no). Registry did not contain no missing data on the variables under inspection.

3.6 Ethical considerations

Ethical approval was obtained from the Research Ethics Committee of the Universitat Internacional de Catalunya (ref. INF-2018-06) and from both hospitals where we consulted patient records (refs. IIBSP-LIN-2018-34 and 2019/8935, respectively).

3.7 Data analysis

Continuous variables were described as means and standard deviations, while categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Differences between the lymphoedema and non-lymphoedema groups were analyzed using either the Student's t-test (for continuous variables) or the chi-square test (categorical variables). Unadjusted odds ratio (ORs) were estimated from bi-

variate logistic regression models to appraise the observed the association between lymphoedema status and the different according to potential risk variables.

We then performed two multivariable logistic regression analyses for estimating adjusted ORs. In the first model, we included all potential risk factors for lymphoedema following ALND. In a second multivariable regression model we included only those variables shown to be significant predictors in the first model. Adjusted ORs and 95% confidence intervals from model 1 and 2 were estimated.

A two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant. Given the completeness of registry data there was no need for handling missing values.

3.8 Validity, reliability and rigour

The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was used to identify the sensitivity and specificity of the prediction model for an optimal probability cut-off based on Youden's J index. To avoid overfitted predictions, AUC, sensitivity and specificity values were estimated using a 10-fold cross validation design, dividing the dataset in 10 groups, and estimating logistic predictions in 10 random groups, but holding out 1/10th of the sample in each (the test



set). Subsequently, predictive models were trained 10 times and tested 10 times the hold-out test sets. Finally, predictive ability was as the average predictions across test set.

4. RESULTS

A total of 504 women underwent ALND during the study period considered, and the incidence of BCRL (lymphoedema group, $n = 156$) was 31%. Table 1 shows the clinical characteristics of the study sample. Mean age was 60.63 years (SD 12.2) in the lymphoedema group and 57.8 years (SD 13.09) for non-lymphoedema group. Women with BCRL had a significantly higher BMI and more frequently had a history of hypertension. The predominant type of

tumour in both groups was invasive ductal carcinoma, with postoperative complications being more common among women in the lymphoedema group. Regarding chemotherapy, this was more commonly adjuvant in the lymphoedema group (40.3%) and neoadjuvant among controls (42.7%). Breast-conserving surgery was the most frequent approach in both groups, and radiotherapy, when used, was almost always post-operative. Among women with BCRL, 69.2% had positive lymph nodes, and the mean number of nodes extracted was 16.72 (SD 7.44). The corresponding figures for women in the non-lymphoedema group were 50.4% and 14.34 (SD 5.84). Finally, in both groups, axillary dissection was most commonly performed at Berg levels II and I/II.

Table 1. Clinical characteristics of the study sample

	n	Lymphedema group (n = 156)	n	Non-Lymphedema group (n = 348)	p
Age, mean years (SD)	156	60.6 (12.21)	347	57.9 (13.09)	.027 ^{a*}
BMI, mean (SD)	151	28.3 (5.86)	328	26.4 (5.10)	< .001 ^{a**}
Hypertension					
Yes	71	45.8%	111	32.3%	.005 ^{b**}
No	84	54.2%	233	67.7%	
Tumours					
DCIS	2	1.3%	11	3.2%	.215 ^b
IDC	123	78.8%	233	67.3%	.009 ^{b**}
ILC	11	7.1%	40	11.6%	.122 ^b
Combined	8	5.1%	33	9.5%	.095 ^b
Other	9	5.8%	24	6.9%	.625 ^b



	n	Lymphedema group (n = 156)	n	Non-Lymphedema group (n = 348)	p
None	3	1,9%	5	1,4%	.686 ^b
Post-operative complications					
Yes	58	37.2%	81	23.3%	.002^{b***}
No	98	62.8%	267	76.7%	
Chemotherapy					
No	35	22.2%	84	24.2%	.262 ^b
Neoadjuvant	57	37.0%	149	42.7%	
Adjuvant	62	40.3%	114	32.9%	
Radiotherapy					
No	11	7.1%	30	8.6%	.781 ^b
Pre-operative	4	2.6%	11	3.2%	
Post-operative	140	90.3%	306	88.2%	
Type of surgery					
Conservative	113	72.4%	261	75.2%	.509 ^b
Mastectomy	43	27.6%	86	24.8%	
Surgery dominant arm					
No	75	48.1%	170	49.1%	.827 ^b
Yes	81	51.9%	176	50.9%	
Positive lymph nodes, mean n^o (SD)					
	154	2.3 (3.08)	342	1.5 (3.40)	.012^{a*}
N^o of lymph nodes extracted, mean (SD)					
	154	16.7 (7.44)	344	14.3 (5.84)	< .001^{a**}
Level of lymph node dissection					
I	3	1.9%	6	1.7%	.009^{b***}
II, I/II	134	85.9%	321	93.6%	
III, II/III, I/II/III	19	12.2%	16	4.7%	
Lymph node status					
Positive	108	69.2%	174	50.4%	< .001^{b***}
Negative	48	30.8%	171	49.6%	

DCIS: Ductal carcinoma in situ; IDC: Invasive ductal carcinoma; ILC: Invasive lobular carcinoma; * $p < .05$; ** $p < .01$

a. Student's t-test

b. Chi-square test



Table 2 shows the results of the logistic regression including all possible risk factors. The model identified five significant predictors: BMI, complications after surgery, number of lymph nodes extracted, level of lymph node dissection (III, II/III, I/II/III) and lymph node status.

Table 2 shows the results of the logistic regression including all possible risk factors. The model identified five significant predictors: BMI, complications after surgery, number of lymph nodes extracted, level of lymph node dissection (III, II/III, I/II/III) and lymph node status.

Table 2. Adjusted and Unadjusted ORs for Lymphedema risk factors^a

	Crude OR	95% CI LL UL	B	SE	OR	p	95% CI LL UL
Age	0.01	1.01 1.03	0.01	0.01	1.01	.335	0.99 1.03
BMI	0.06	1.02 1.10	0.05	0.02	1.05	.015*	1.01 1.10
Hypertension	0.57	1.20 2.61	0.11	0.27	1.11	.677	0.66 1.89
Post-operative complications	0.66	1.29 2.93	0.52	0.26	1.68	.030*	1.05 2.69
Radiotherapy							
Pre-operative	-0.21	0.24 2.58	-0.56	0.74	0.94	.940	0.22 4.06
Post-operative	0.22	0.67 2.33	-0.04	0.45	0.95	.919	0.38 2.34
Chemotherapy							
Neoadjuvant	-0.24	0.52 1.15	0.05	0.30	1.05	.856	0.58 1.92
Adjuvant	0.32	0.93 2.03	0.10	0.31	1.11	.742	0.62 2.06
Type of surgery							
Mastectomy	1.44	0.75 1.77	0.06	0.27	1.06	.818	0.62 1.82
Type of tumour							
DCIS	-0.92	0.08 1.80	-0.77	1.12	0.45	.490	0.05 4.19



	Crude OR	95% CI LL UL	B	SE	OR	p	95% CI LL UL
IDC	0.59	1.15 2.82	-0.46	0.78	0.63	.558	0.13 2.95
ILC	-0.54	0.28 1.16	-1.62	0.88	0.19	.065	0.03 1.10
Combined	-0.66	0.23 1.13	-1.15	0.88	0.31	.194	0.05 1.80
Other	-0.19	0.37 1.81	-0.70	0.88	0.49	.425	0.08 2.79
Surgery dominant arm	0.04	0.71 1.52	0.11	0.22	1.12	.603	0.72 1.72
Nº positive lymph nodes	0.07	1.01 1.13	-0.01	0.03	0.98	.679	0.90 1.04
Nº of lymph nodes extracted	0.05	1.02 1.09	0.04	0.01	1.04	.025*	1.00 1.07
Level of lymph node dissection							
II, I/II	0.24	0.61 2.66	0.19	0.41	1.21	.636	0.54 2.72
III, II/III, I/II/III	1.04	1.41 5.67	0.86	0.40	2.38	.032*	1.07 5.25
Lymph node status	0.79	1.48 3.29	0.72	0.26	1.94	.012*	1.22 3.44

a. Unadjusted ORs were computed using bivariate logistic regression. Adjusted ORs come from a multivariable regression model which includes all predictors (Model 1)

B: Standardized regression coefficient; SE: Standard error; OR: Odds ratio; DCIS: Ductal carcinoma in situ; IDC: Invasive ductal carcinoma; ILC: Invasive lobular carcinoma;

* $p < .05$; ** $p < .01$

4.1 Prediction model for the risk of lymphoedema

Table 3 shows the results of a multivariable regression model including only those factors shown to be significant in model 1. All five risk factors

remained significant. The strongest predictor was the level of lymph node dissection (OR 2.51), followed by lymph node status (OR 1.83), post-operative complications (OR 1.61), BMI (OR 1.05) and the number of lymph nodes extracted (OR 1.03).



Table 3. Final predictive parameters for Lymphedema factorsa

	B	SE	OR	p	95% CI	
					LL	UL
BMI	0.05	0.01	1.05	.004**	1.02	1.09
Post-operative complications	0.48	0.22	1.61	.029*	1.05	2.49
Nº of lymph nodes extracted	0.33	0.01	1.03	.045*	1.04	1.07
Level of lymph node dissection				.009**		
III, II/III, I/II/III	0.92	0.35	2.51		1.04	4.72
Lymph node status	0.60	0.21	1.83	.005**	1.26	2.99

Model 2: parameters and associated OR's. Model 2 includes significant predictors from Model 1
B: Standardized regression coefficient; SE: Standard error; OR: Odds ratio

Figure 1 shows the ROC curve for positive lymphoedema, as predicted by logistic regression model 2. The area under the curve (AUC) for positive lymphoedema was 0.68 (95% CI [0.63, 0.73]). A probability cutoff of 0.27 (based on the Youden index) was selected as offering the optimal balance between sensitivity and specificity, with values above this threshold reflecting a high risk of lymphoedema. Applying this cutoff, the prediction model achieved sensitivity of 80% and specificity of 55%.

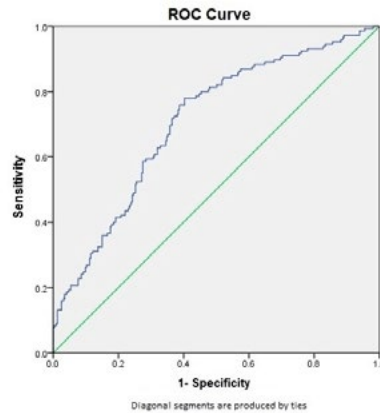


Figure 1. Area under the curve for the proposed prediction model



5. DISCUSSION

5.1 Risk factors for lymphoedema following ALND

To our knowledge this is the first study to develop in a European population a prediction model for the risk of BCRL. The proposed model includes five risk factors: higher BMI, post-operative complications, number of lymph nodes extracted, level of lymph node dissection and lymph node status. Lymphoedema risk is therefore primarily predicted by aspects related to the surgery, as the only patient-related factor is BMI.

Numerous studies have identified elevated BMI as an important risk factor in this context (Can et al., 2016; DiSipio et al., 2013; Duyur Caklt et al., 2019; Leray et al., 2020; Park et al., 2018; Rastogi et al., 2018; Tsai et al., 2020; Winkels et al., 2017), and it has been specifically associated with increased swelling of the affected arm (Rastogi et al., 2018) and an almost twofold higher risk of BCRL (Chooi et al., 2019). In the study by Park et al., (2018), BMI ≥ 25 kg/m² was an independent risk factor for lymphoedema in an analysis of 406 women who received neoadjuvant chemotherapy prior to surgery. In relation to the management of BCRL, Tsai et al., (2020), in a systematic review of 461 studies, concluded that weight reduction significantly reduced the volume of the

affected and unaffected arms. Similar results were reported by Winkels et al., (2017) in the women in steady exercise research trial.

Obesity has become an important public health problem the world over, and even countries where it was less prevalent have witnessed a significant increase in recent decades (Chooi et al., 2019). Despite being recognized as one of the most important risk factors for BCRL, and although the accumulation of lymph is known to augment adipocyte proliferation and differentiation (Greene et al., 2015), the mechanism by which an elevated BMI increases the risk of secondary lymphoedema is unknown. One hypothesis considered by Greene (2015) as a possible explanation for obesity-induced lymphoedema is that the lymphatics in the affected extremity are unable to transport the amount of lymph that is produced, which would be evidenced by an abnormal lymphoscintigram. For women with breast cancer and a high BMI, health education aimed at promoting changes in diet and lifestyle is therefore important to help reduce the risk of lymphoedema following surgery. This can be offered as part of a holistic and individualized care plan by the specialist breast care nurse.

Consistent with our prediction model, several previous studies have identified post-operative complications as risk factors for lymphoedema (Jørgensen et al., 2018; Sayegh et al.,



2017; Tandra et al., 2019; Toyserkani et al., 2017; Wang et al., 2016; Zhu et al., 2014). In the study by Wang et al., (2016), infection, seroma or early oedema was associated with a four-fold increased risk of lymphoedema after ALND, while Toyserkani et al., (2017) found that postoperative seroma doubles the risk of developing lymphoedema.

Women who have undergone ALND are at greater risk of infection in the affected arm because their lymphatic system, and hence their immune system, has been altered (Greene et al., 2015). Furthermore, and as we have already seen, ALND is one of the primary risk factors for lymphoedema (He et al., 2020), with estimates suggesting up to a fourfold higher risk when compared with conservative techniques (DiSipio et al., 2013; Shaitelman et al., 2017). The incidence of BCRL after ALND ranges between 11% and as high as 57% with almost complete dissection (Shaitelman et al., 2015). This is consistent with our results here, insofar as the number of lymph nodes extracted was a significant independent risk factor for BCRL in our sample. The risk was also significantly higher when the dissection involved Berg level III, which implies a more invasive procedure and a greater number of extracted nodes. In fact, and in line with previous studies (Lu et al., 2015; Meijer et al., 2020), the level of lymph node extraction was the strongest predictor of lymphoedema (OR 2.51) in our analysis. This highli-

ghts the importance of identifying the number of affected lymph nodes to preserve as many as possible and minimize the risk of BCRL. In this context, numerous studies have described how the technique known as axillary reverse mapping (ARM) may be used to identify and preserve lymphatic drainage in the arm (Faisal et al., 2019; McLaughlin et al., 2020; Noguchi et al., 2020; Shao et al., 2019; Tummel et al., 2017; Wijaya et al., 2020; Yuan et al., 2019; Zang et al., 2016). A recent systematic review (Wijaya et al., 2020) found that the incidence of lymphoedema was lower when ARM node preservation was added to the standard ALND procedure. Similarly, Noguchi et al., (2020) reported that conservative ALND with ARM reduced the rate of arm lymphoedema without increasing axillary recurrence. Faisal et al., (2019) conducted a randomized controlled trial involving 48 patients and concluded that ARM is a minimally invasive technique that can help to prevent the development of arm lymphoedema following ALND. Together, these results highlight the importance of ensuring that surgical oncologists are trained in the use of ARM. The challenge for surgeons is also to identify the precise number of lymph nodes in each patient to determine the risk of BCRL and enable an adequate prevention strategy to be applied. Mention should also be made of the opportunity of avoiding ALND through a combination of neoadjuvant chemotherapy and breast conservative surgery



(Esgueva et al., 2020). The results are promising and offer hope of considerably reducing the risk of BCRL. All these procedures are consistent with the goal of quaternary prevention, namely, to avoid, reduce and mitigate the harm caused by unnecessary or excessive medical interventions.

The final risk factor in our prediction model was lymph node status. In line with previous studies (Can et al., 2016; He et al., 2020; Penn et al., 2019; Zou et al., 2018), we found that the presence of positive lymph nodes was associated with a significantly higher risk of BCRL, which further underlines the importance of techniques such as ARM to avoid unnecessary resection.

5.2 New prediction model for the risk of BCRL

The proposed prediction model showed moderately good discriminatory capacity (AUC 0.68; 95% CI [0.63, 0.73]), with sensitivity of 80%. In other words, a woman classified by the model as a risk has an 80% probability of developing lymphoedema. The literature to date includes reports of five models for predicting the risk of BCRL (Basta et al., 2016; Bevilacqua et al., 2012; Kim et al., 2013; Li et al., 2020; Wang et al., 2016), each of which offers good predictive capacity. However, although all these models considered ALND as an inclusion criterion, most of them were developed with mastectomy patients, whereas

our model is based primarily on women who underwent breast conserving surgery, reflecting the international trend towards this approach (Riis, 2020). Another issue to consider is that three of the five published models were developed in Asia (South Korea and China), and the others in the USA and Brazil. As several authors have pointed out, variability across prediction models may reflect race, ethnicity and other social factors (Dean et al., 2016; Dean, Kumar, et al., 2016; Flores et al., 2020; Kwan et al., 2016). Different lifestyles, eating habits (where the incidence of obesity is higher) or genetic traits may each have an impact, and this underlines the importance of multicentre studies when validating prediction instruments so as to reach an international consensus that is applicable across populations.

6. LIMITATIONS

The main limitation of this research is its retrospective design based on registry data. Many potentially valuable information was not obtained, such as environmental variables and patient lifestyle and care data outside the public health system. Also, radiotherapy records just contained information on its administration, whereas ideally one would also consider the site and radiation regime. This information was not consistently available in the clinical records. Hence, prospective studies are needed to



refine and provide further validation of the prediction model. Another potential limitation concerns the diagnosis of BCRL. The lack of internationally agreed criteria means that the diagnosis ultimately depends on clinical judgement. The variety of professionals and lack of consensus clinical guidelines for diagnosis threaten the reliability of clinical records. There is a substantial risk of underdiagnosis, as some women with the condition may have been missed. Finally, as the study sample was limited to an urban area of Barcelona. While sensitivity and specificity are independent of prevalence, it is not the case of positive and negative predictive values. Future multicentre studies should also include a variety of location to take into account environmental exposures, for instance, in rural populations.

7. CONCLUSIONS

In this study we identified risk factors and developed a prediction model for BCRL in a European population. The strongest predictor of lymphoedema was the level of lymph node dissection, and the greater the number of nodes extracted the higher the risk. This, coupled with the fact that the only patient-related factor in the prediction model was higher BMI, highlights how the risk of lymphoede-

ma depends crucially on the surgical approach. More conservative surgical strategies to preserve as many nodes as possible are therefore vital.

The proposed prediction model shows good sensitivity in the European population studied. Providing access to the model through online platforms or even mobile applications would facilitate its use by multidisciplinary teams, helping them to assess the risk of BCRL and to develop more individualized prevention strategies.

Overall, our results highlight the importance of a holistic and integrated approach to the care of women with breast cancer, and nurses with specialist knowledge of lymphoedema could play a key role in this respect. Indeed, through their involvement in case management and prevention planning, breast care nurses are ideally placed to monitor and act as a point of contact for at-risk women. Universal strategies to promote the prevention and early detection of lymphoedema need to be established and should include, as a priority, efforts to develop awareness and self-care skills among at-risk women.

Conflict of interest statement

No conflict of interest has been declared by the authors.



References

- Abu Sharour, L. (2019). Oncology nurses' knowledge about lymphedema assessment, prevention, and management among women with breast cancer. *Breast Disease*, 38, (3-4), 103-108. <https://doi.org/10.3233/BD-190381>
- American Society of Clinical Oncology. (2020). Breast cancer: Statistics. Retrieved from: Cancer.Net. <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/statistics>.
- Anbari, A. B., Wanchai, A., & Armer, J. M. (2019). Breast cancer-related lymphedema and quality of life: A qualitative analysis over years of survivorship. *Chronic Illness*, 0(0)1-12. <https://doi.org/10.1177/1742395319872796>
- Armer, J. M., Ballman, K. V., McCall, L., Ostby, P. L., Zagar, E., Kuerer, H. M., ... Boughey, J. C. (2019). Factors associated with lymphedema in women with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and axillary dissection. *JAMA Surgery*, 154(9), 800-809. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1742>
- Basta, M. N., Wu, L. C., Kanchwala, S. K., Serletti, J. M., Tchou, J. C., Kovach, S. J., ... Fischer, J. P. (2016). Reliable prediction of postmastectomy lymphedema: The Risk Assessment Tool Evaluating Lymphedema. *American Journal of Surgery*, 213(6)1125-1133. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.08.016>
- Bevilacqua, J. L. B., Kattan, M. W., Changhong, Y., Koifman, S., Mattos, I. E., Koifman, R. J., & Bergmann, A. (2012). Nomograms for predicting the risk of arm lymphedema after axillary dissection in breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 19(8), 2580-2589. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2290-x>
- Bojinovic-Rodic, D., Popovic-Petrovic, S., Tomic, S., Markez, S., & Zivanic, D. (2016). Upper extremity function and quality of life in patients with breast cancer related lymphedema. *Vojnosanitetski Pregled*, 73(9), 825-830. <https://doi.org/10.2298/VSP150208075B>
- Boyages, J., Xu, Y., Kalfa, S., Koelmeyer, L., Parkinson, B., Mackie, H., ... Taksa, L. (2017). Financial cost of lymphedema borne by women with breast cancer. *Psycho-Oncology*, 26(6), 849-855. <https://doi.org/10.1002/pon.4239>
- Can, A. G., Ekşioğlu, E., Bahtiyarca, Z. T., & Çakıcı, F. A. (2016). Assessment of risk factors in patients who presented to the outpatient clinic for breast cancer-related lymphedema. *Journal of Breast Health*, 12(1), 31-36. <https://doi.org/10.5152/tjbh.2015.2801>
- Chang, D. W., Masia, J., Garza, R., Skoracki, R., & Neligan, P. C. (2016). Lymphedema. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 138 (3), 209-218. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002683>
- Chang, E., Schaverien, M., & Selber, J. (2018). Lymphedema management. *Seminars in Plastic Surgery*, 32(1), 3-4. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1632370>
- Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*, 132 (6) 2087-2102. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- Cornelissen, A. J. M., Kool, M., Lopez Penha, T. R., Keuter, X. H. A., Piatkowski, A. A., Heuts, E., ... Qiu, S.



- S. (2017). Lymphatico-venous anastomosis as treatment for breast cancer-related lymphedema: A prospective study on quality of life. *Breast Cancer Research and Treatment*, 163(2), 281–286. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4180-1>
- Dayan, J. H., Ly, C. L., Kataru R. P., Babak, J., & Mehrara, B. J. (2018). Lymphedema: Pathogenesis and novel therapies. *Annual Review of Medicine*, 69(1), 263-276
- Dean, L. T., Brown, J., Coursey, M., & Schmitz, K. H. (2016). Great expectations: Racial differences in outcome expectations for a weight lifting intervention among Black and White breast cancer survivors with or without lymphedema. *Psycho-Oncology*, 25, 1064–1070. <https://doi.org/10.1002/pon.4175>
- Dean, L. T., Kumar, A., Kim, T., Herling, M., Brown, J. C., Zhang, Z., ... Schmitz, K. H. (2016). Race or resource? BMI, race, and other social factors as risk factors for interlimb differences among overweight breast cancer survivors with lymphedema. *Journal of Obesity*, 2016, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/8241710>
- Dean, L. T., Moss, S. L., Ransome, Y., Frasso-Jaramillo, L., Zhang, Y., Visvanathan, K., ... Schmitz, K. H. (2018). “It still affects our economic situation”: Long-term economic burden of breast cancer and lymphedema. *Supportive Care in Cancer*, 27, 1697–1708 <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4418-4>
- D’Egidio, V., Sestili, C., Mancino, M., Sciarra, I., Cocchiara, R., Backhaus, I., ... Torre, G. RETURN TO BREAST Collaborative group (2017). Counseling interventions delivered in women with breast cancer to improve health-related quality of life: A systematic review. *Quality of Life Research*, 26(10), 2573–2592. <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1613-6>
- DiSipio, T., Rye, S., Newman, B., & Hayes, S. (2013). Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology*, 14(6), 500–515. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7)
- Duyur Caklt, B., Pervane Vural, S., & Ayhan, F. F. (2019). Complex decongestive therapy in breast cancer-related lymphedema: Does obesity affect the outcome negatively? *Lymphatic Research and Biology*, 17(1), 45–50. <https://doi.org/10.1089/lrb.2017.0086>
- Esgueva, A., Siso, C., Espinosa-Bravo, M., Sobrido, C., Miranda, I., Salazar, J. P., & Rubio, I. T. (2020). Leveraging the increased rates of pathologic complete response after neoadjuvant treatment in breast cancer to de-escalate surgical treatments. *Journal of Surgical Oncology*, 123, 71-79. <https://doi.org/10.1002/jso.26236>
- Faisal, M., Sayed, M. G., Antonious, K., Abo Bakr, A., & Farag, S. H. (2019). Prevention of lymphedema via axillary reverse mapping for arm lymph-node preservation following breast cancer surgery: A randomized controlled trial. *Patient Safety in Surgery*, 13(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s13037-019-0217-1>
- Flores, A. M., Nelson, J., Sowles, L., Stephenson, R. G., Robinson, K., Cheville, A., ... Blot, W. J. (2020). Lymphedema signs, symptoms, and diagnosis in women who are



- in minority and low-income groups and have survived breast cancer. *Physical Therapy*, 100(3), 487–499. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa002>
- Gillespie, T. C., Sayegh, H. E., Brunelle, C. L., Daniell, K. M., & Taghian, A. G. (2018). Breast cancer-related lymphedema: Risk factors, precautionary measures, and treatments. *Gland Surgery*, 7(4), 379–403. <https://doi.org/10.21037/ggs.2017.11.04>
- Greene, A. K. (2015). Obesity-induced lymphedema. In A. K. Greene, S. A. Slavin, & H. Brorson (Eds.). *Lymphedema: Presentation, diagnosis, and treatment*. (pp. 97–104). Switzerland: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-14493-1_9
- Greene, A. K., Slavin, S. A., & Brorson, H. (Eds.). (2015). *Lymphedema: Presentation, diagnosis, and treatment*. Switzerland: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14493-1>
- He, L., Qu, H., Wu, Q., & Song, Y. (2020). Lymphedema in survivors of breast cancer (Review). *Oncology Letters*, 19(3), 2085–2096. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11307>
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. (2016). Retrieved from <http://www.santpau.cat/es/web/public/assistencia>
- Hospital del Mar (2020). Retrieved from <https://www.parcdesalutmar.cat/es/hospitals/hospital-del-mar/presentacio/>
- International Agency for Research on Cancer – Cancer Today. (2020). *Globocan 2020*. Retrieved from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
- International Society of Lymphology. (2016). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*, 49, 170–184. Retrieved from <https://www.international-societyoflymphology.org/wp-content/uploads/2017/12/20106-35060-1-PB.pdf>
- Jørgensen, M. G., Toyserkani, N. M., Thomsen, J. B., & Sørensen, J. A. (2018). Surgical-site infection following lymph node excision indicates susceptibility for lymphedema: A retrospective cohort study of malignant melanoma patients. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 71(4), 590–596. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.11.026>
- Kim, M., Kim, S. W., Lee, S. U., Lee, N. K., Jung, S. Y., Kim, T.H., ... Shin, K. H. (2013). A model to estimate the risk of breast cancer-related lymphedema: Combinations of treatment-related factors of the number of dissected axillary nodes, adjuvant chemotherapy, and radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 86(3), 498–503. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.02.018>
- Kwan, M. L., Yao, S., Lee, V. S., Roh, J. M., Zhu, Q., Ergas, I. J., ... Kushi, L. H. (2016). Race/ethnicity, genetic ancestry, and breast cancer-related lymphedema in the Pathways Study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 159(1), 119–129. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3913-x>
- Larocque, G., & McDiarmid, S. (2019). The legacy of lymphedema: Impact



- on nursing practice and vascular access. *Canadian Oncology Nursing Journal = Revue Canadienne de Nursing Oncologique*, 29(3), 194–203. PMC6970461.
- Leray, H., Malloizel-Delaunay, J., Lusque, A., Chantalat, E., Bouglon, L., Chollet, C., ... Vaysse, C. (2020). Body mass index as a major risk factor for severe breast cancer-related lymphedema. *Lymphatic Research and Biology*, 18 (6), 510-516. <https://doi.org/10.1089/lrb.2019.0009>
- Li, F., Lu, Q., Jin, S., Zhao, Q., Qin, X., Jin, S., & Zhang, L. (2020). A scoring system for predicting the risk of breast cancer-related lymphedema. *International Journal of Nursing Sciences*, 7(1), 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2019.12.007>
- Lin, C. Y., Liu, H. E., & Cheng, M. H. (2020). Factors associated with professional healthcare advice seeking in breast cancer-related lymphedema. *Journal of Surgical Oncology*, 121(1), 67–74. <https://doi.org/10.1002/jso.25523>
- Lopez Penha, T. R., van Bodegraven, J., Winkens, B., Heuts, E. M., Voogd, A. C., & von Meyenfeldt, M. F. (2014). The quality of life in long-term breast cancer survivors with breast cancer related lymphedema. *Acta Chirurgica Belgica*, 114(4), 239-244, DOI: 10.1080/00015458.2014.11681019
- Lu, S. R., Hong, R., Chou, W., & Hsiao, P. C. (2015). Role of physiotherapy and patient education in lymphedema control following breast cancer surgery. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 319–327. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S77669>
- Malvezzi, M., Carioli, G., Bertuccio, P., Boffetta, P., Levi, F., La Vecchia, C., & Negri, E. (2019). European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Annals of Oncology*, 30 (5), 781-787. <https://doi.org/doi:10.1093/annonc/mdz051>
- Martínez-Jaimez, P., Masia, J., Foreiro, Carlos G., Fuster, P., Monforte-Royo, C. (2021). Hidden costs in Breast Cancer-Related Lymphedema. *Semin. Oncol. Nurs*, 151118. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2021.151118>.
- McLaughlin, S. A., Stout, N. L., & Schaverien, M. V. (2020). Avoiding the swell: Advances in lymphedema prevention, detection, and management. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, (40), 17–26. https://doi.org/10.1200/edbk_280471
- Meijer, E., Bouta, E., Mendonca, C., Skolny, M., Salama, L., Taghian, A., & Padera, T. (2020). A retrospective analysis of commonly prescribed medications and the risk of developing breast cancer related lymphedema. *Clinical Research and Trials*, 6(1), 1-6. <https://doi.org/10.15761/crt.1000293>
- Noguchi, M., Inokuchi, M., Noguchi, M., Morioka, E., & Kurita, T. (2020). Axillary reverse mapping in patients undergoing axillary dissection: A short review of the literature. *European Journal of Surgical Oncology*, 46 (12), 2218-2220. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.07.026>
- Omidj, Z., Kheirkhah, M., Abolghasemi, J., & Haghghat, S. (2020). Effect of lymphedema self-management group-based education compared with social network-based educa-



- tion on quality of life and fear of cancer recurrence in women with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *Quality of Life Research*, 29, 1789- 1800. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02455-z>
- Park, S., Lee, J. E., Yu, J., Paik, H. J., Ryu, J. M., Kim, I., ... Yang, E. J. (2018). Risk factors affecting breast cancer-related lymphedema: Serial body weight change during neoadjuvant anthracycline plus cyclophosphamide followed by taxane. *Clinical Breast Cancer*, 18(1), e49–e54. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.06.003>
- Penha, T. R., Botter, B., Heuts, E. M., Voogd, A. C., von Meyenfeldt, M. F., & van der Hulst, R. R. (2016). Quality of life in patients with breast cancer-related lymphedema and reconstructive breast surgery. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 32(6), 484–490. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1572538>
- Penn, I. W., Chang, Y. C., Chuang, E., Chen, C. M., Chung, C. F., Kuo, C. Y., & Chuang, T. Y. (2019). Risk factors and prediction model for persistent breast-cancer-related lymphedema: A 5-year cohort study. *Supportive Care in Cancer*, 27(3), 991–1000. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4388-6>
- Rastogi, K., Jain, S., Bhatnagar, A.-R., Gupta, S., Bhaskar, S., & Spartacus, R. (2018). Breast cancer-related lymphedema in postmastectomy patients receiving adjuvant irradiation: A prospective study. *Indian Journal of Cancer*, 55(2), 184. https://doi.org/10.4103/ijc.ijc_570_17
- Ribeiro Pereira, A. C., Koifman, R. J., & Bergmann, A. (2017). Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up. *The Breast*, 36, 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.09.006>
- Riis, M. (2020). Modern surgical treatment of breast cancer. *Annals of Medicine and Surgery*, 56, 95–107. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.06.016>
- Sayegh, H. E., Asdourian, M. S., Swaroop, M. N., Brunelle, C.L., Skolny, M. N., Salama, L., & Taghian, A. G. (2017). Diagnostic methods, risk factors, prevention, and management of breast cancer-related lymphedema: Past, present, and future directions. *Current Breast Cancer Reports*, 9, 111–121. <https://doi.org/10.1007/s12609-017-0237-8>
- Shah, C., Arthur, D. W., Wazer, D., Khan, A., Ridner, S., & Vicini, F. (2016). The impact of early detection and intervention of breast cancer-related lymphedema: A systematic review. *Cancer Medicine*, 5, 1154–1162. <https://doi.org/10.1002/cam4.691>
- Shaitelman, S. F., Cromwell, K. D., Rasmussen, J. C., Stout, N. L., Armer, J. M., Lasinski, B. B., & Cormier, J. N. (2015). Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(1), 55–81. <https://doi.org/10.3322/caac.21253>
- Shaitelman, S. F. Chiang, Y. J., Griffin, K. D., DeSnyder, S. M., Smith, B. D., Schaverien, M. V., ... Cormier, J. N. (2017). Radiation therapy targets and the risk of breast cancer-related lymphedema: A systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 162, 201–215. <https://doi.org/10.1007/s12609-017-0237-8>



- org/10.1007/s10549-016-4089-0
- Shao, X., Sun, B., & Shen, Y. (2019). Axillary reverse mapping (ARM): Where to go. *Breast Cancer*, 26, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-0886-0>
- Tandra, P., Kallam, A., & Krishnamurthy, J. (2019). Identification and management of lymphedema in patients with breast cancer. *Journal of Oncology Practice*, 15, 255–262. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00141>
- Temur, K., & Kapucu, S. (2019). The effectiveness of lymphedema self-management in the prevention of breast cancer-related lymphedema and quality of life: A randomized controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society*, 40, 22–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.02.006>
- Toyserkani, N. M., Jørgensen, M. G., Haugaard, K., & Sørensen, J. A. (2017). Seroma indicates increased risk of lymphedema following breast cancer treatment: A retrospective cohort study. *Breast*, 32, 102–104. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.01.009>
- Tsai, C. L., Chih-Yang, H., Chang, W. W., & Yen-Nung, L. (2020). Effects of weight reduction on the breast cancer-related lymphedema: A systematic review and meta-analysis. *Breast*, 52, 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.05.007>
- Tummel, E., Ochoa, D., Korourian, S., Betzold, R., Adkins, L., McCarthy, M., ... Klimberg V. S. (2017). Does axillary reverse mapping prevent lymphedema after lymphadenectomy? *Annals of Surgery*, 265(5), 987–992. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001778>
- Wang, L., Li, H. P., Liu, A. N., Wang, D. B., Yang, Y. J., Duan, Y. Q., & Zhang, Q. N. (2016). A scoring system to predict arm lymphedema risk for individual Chinese breast cancer patients. *Breast Care*, 11, 52-56. <https://doi.org/10.1159/000443491>
- Wijaya, W. A., Peng, J., He, Y., Chen, J., & Cen, Y. (2020). Clinical application of axillary reverse mapping in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast*, 53, 189–200. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.08.007>
- Winkels, R.M., Sturgeon, K. M., Kallan, M. J., Dean, L. T., Zhang, Z., Evangelisti, M., ... Schmitz, K. H. (2017). The women in steady exercise research (WISER) survivor trial: The innovative transdisciplinary design of a randomized controlled trial of exercise and weight-loss interventions among breast cancer survivors with lymphedema. *Contemporary Clinical Trials*, 61, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2017.07.017>
- Wu, R., Huang, X., Dong, X., Zhang, H., & Zhuang, L. (2019). Obese patients have higher risk of breast cancer-related lymphedema than overweight patients after breast cancer: A meta-analysis. *Annals of Translational Medicine*, 7(8), 172–172. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.44>
- Yuan, Q., Wu, G., Xiao, S. Y., Hou, J., Ren, Y., Wang, H., ... Zhang, D. (2019). Identification and preservation of arm lymphatic system in axillary dissection for breast cancer to reduce arm lymphedema events: A randomized clinical trial. *Annals of Surgical Oncology*, 26(11), 3446–3454. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07569-4>



- Zang, H., Bi, Y., & Mu, L. (2016). Progress of treatment and prevention of breast cancer related lymphedema. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, 30, 1567–1570. <https://doi.org/10.7507/1002-1892.20160322>
- Zhu, Y. Q., Xie, Y. H., Liu, F. H., Guo, Q., Shen, P. P., & Tian, Y. (2014). Systemic analysis on risk factors for breast cancer related lymphedema. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 15(16), 6535–6541. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25169483>
- Zou, L., Liu, F. H., Shen, P. P., Hu, Y., Liu, X. Q., Xu, Y. Y., ... Tian, Y. (2018). The incidence and risk factors of related lymphedema for breast cancer survivors post-operation: A 2-year follow-up prospective cohort study. *Breast Cancer*, 25(3), 309–314. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-0830-3>



5.2. Artículo 2.

Multidisciplinary preventive intervention for breast cancer-related lymphedema: An international consensus

Received: 27 May 2022 | Revised: 1 September 2022 | Accepted: 7 September 2022
DOI: 10.1111/ecc.13704

ORIGINAL ARTICLE

European Journal of Cancer Care

WILEY

Multidisciplinary preventive intervention for breast cancer-related lymphedema: An international consensus

Martínez-Jaimez P, Fuster Linares P, Piller N, Masia J, Yamamoto T, López-Montoya L, Monforte-Royo C. Multidisciplinary preventive intervention for breast cancer-related lymphedema: An international consensus. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2022 Nov;31(6):e13704. doi: 10.1111/ecc.13704

2021 Journal Citation Reports (Clarivate Analytics): 48/125 (NURSING, Science Edition)].

Impact factor: 2.328

Quartil in Category: Q2



ABSTRACT

Objective

To establish a consensus regarding the multidisciplinary prevention of breast cancer-related lymphedema (BCRL), taking into account the expert opinion of professional groups from across the world involved in the identification and treatment of breast cancers.

Methods

International consensus study involving a modified nominal group and Delphi process. A total of 50 preventive strategies representing those used by a range of health disciplines involved in breast cancer care were identified by the nominal group. These strategies were categorised into four sub-groups (General recommendations, Therapeutic approach, Rehabilitation medicine and physiotherapy, and Dietary recommendations) and presented in survey format to a multidisciplinary panel of experts in a two-round Delphi process. Eleven specialist areas and fifteen countries were represented on the panel.

Results

Twenty-seven experts responded to both Delphi rounds, and the mean overall agreement after round two was 85.7%. Of the 50 proposed strategies for preventing BCRL, 48 yielded consensus among experts.

Conclusion

We report an international consensus for the multidisciplinary prevention of BCRL, setting out recommendations aimed at systematizing the care of women with breast cancer. The consensus could provide a platform for the development of standardized clinical guidelines.

Keywords

Breast cancer, breast cancer-related lymphedema, international consensus, multidisciplinary team, prevention, recommendations for intervention



1. INTRODUCTION

Lymphedema is a significant complication following treatment for breast cancer, and it can have a major impact on women's lives (Jørgensen, Toyserkani, Hansen, Bygum, & Sørensen, 2021). Indeed, because lymphedema often becomes a chronic and irreversible problem, it can seriously undermine the quality of life of affected women, adding to their uncertainty about what the future holds (Invernizzi et al., 2021; Jørgensen et al., 2021).

It has been estimated that one in five women with breast cancer will develop lymphedema (DiSipio, Rye, Newman, & Hayes, 2013), with the latest reported incidence ranging between 0.2% and 39.4% of cases (Lin et al., 2021; Shah et al., 2021; Byun et al., 2022). Byun et al. (2022) indicate a range of rates depending on the time of follow-up of patients, and importantly they relate these rates with other factors such as BMI, number of nodes removed or taxane-based chemotherapy.

Traditionally, efforts to prevent breast cancer-related lymphedema (BCRL) were largely limited to recommending risk-reducing behaviours and teaching women exercises to enhance lymph flow. In recent years, however, initiatives such as lymphedema education plans, the emergence of oncological physiotherapy as a recognized specialty in some countries, advances in surgical recons-

truction of the lymphatic system and screening programmes have helped to reduce the incidence of BCRL. Furthermore, there is increasing evidence that prophylactic compression can be beneficial in delaying BCRL (Ridner et al., 2021; Paramanandam et al., 2022).

Despite these developments, there is currently no cross-disciplinary consensus over how best to prevent BCRL, the result being health disparities among breast cancer patients. In 2017, the American Society of Breast Surgeons published a series of recommendations from an expert panel regarding the diagnosis, prevention and treatment of BCRL (McLaughlin, Staley, et al., 2017; McLaughlin, DeSnyder, et al., 2017). As a complement to these recommendations, it would be useful to gather the opinions of professionals from all health disciplines involved in the care of women with breast cancer. Accordingly, the aim of the present study was to establish a consensus for the multidisciplinary prevention of BCRL, taking into account the perspective of a range of professional groups from around the world involved in the treatment of breast cancer.

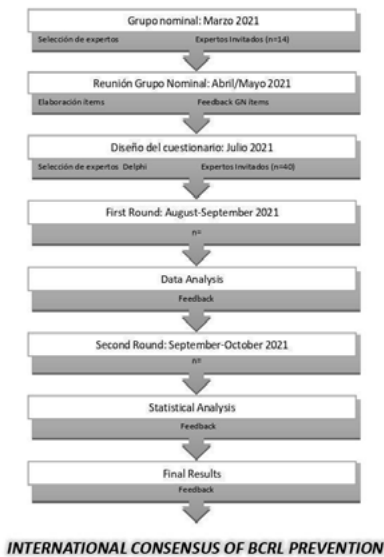
2. METHODS

The study involved preliminary, exploratory and final stages (see Figure 1).



2.1. Preliminary stage

The preliminary stage consisted of a literature review, discussion within the steering group (SG) and selection of experts for the nominal group (NG).



2.1.1 Literature review

An exhaustive review of the literature was carried out by the principal investigator and the SG (PM, CMR, PF) in order to identify existing strategies aimed at preventing BCRL. The search was conducted in the PubMed database using the following search strategy: (intervention OR treatment OR program OR screening OR assessment OR test OR diagnosis OR “screening tool” OR strategy OR management) AND (“breast cancer related lymphedema OR “secondary lymphedema”) AND (prevent* OR prevention). The time frame was publication between

2016 and 2021. We also searched for preventive interventions on the website of the World Health Organization (WHO). The results of the literature search were discussed by all members of the SG.

2.1.2 Selection of experts for the NG

We recruited a convenience sample of experienced professionals involved in the care of women with breast cancer, representing the following disciplines: dietetics, nuclear medicine, nursing, oncology, physiotherapy, radiology, radiotherapy, rehabilitation, and surgery. These professionals were joined in the NG by an ‘expert patient’.

2.2 Exploratory stage

The exploratory stage involved a modified nominal group process with experts to identify the preventive strategies used within their respective disciplines, analysis by the SG and drawing up the final list of preventive strategies or interventions that would be presented to an expert panel in the Delphi process (the final stage).

2.2.1 Modified Nominal Group Process

The task for participants in the NG was to identify the key strategies for preventing BCRL from the perspective of their specialist area, drawing on both their professional knowledge/



experience and the current evidence base in the field. Experts initially worked individually and then as a group to discuss points of agreement and disagreement. Table 1 shows the stages followed in the NG process, which was implemented in accordance with international recommendations (O’Cathain et al., 2019). Due to the Covid-19 pandemic, the NG process was conducted online via Google Meet, with group activities being facilitated through use of the

digital whiteboard Jamboard. The first step involved presenting a mind map showing the general ideas obtained through the literature review, along with clarification of the NG objectives. A digital slide showing possible preventive interventions or strategies for each of the participating health disciplines was also created. The interactive whiteboard enabled each participant to write and share information in real time with the other group members.

Table 1. Stages in the online nominal group process

Nominal Group Stages		Explanation of each stage
Stage 1	Generation of ideas	Determining objectives. Presenting a summary, based on a literature review, of current strategies for preventing BCRL. Posing questions to generate ideas and debate.
Stage 2	Discussion	Clarify ideas generated in Stage 1. Explore different opinions. Add further proposals. Ensure that all participants feel their contributions have been given due attention. This stage of the process was recorded to facilitate further study and discussion by the SG.
Stage 3	Summary and conclusions	Participants were asked to consider any additional ideas that came to mind after hearing the views of others. In order to generate new ideas, all the participants’ contributions were discussed.
Stage 4	Individual prioritization	All participants were asked to prioritize in writing the main conclusions resulting from the process so far. Participants who wished to present their conclusions to the group were invited to do so.



The SG guided and supervised the whole of the NG process and was responsible for collating the information obtained. The outcome of the NG process was a preliminary list of 50 interventions or strategies for the multidisciplinary prevention of BCRL. For the purposes of the subsequent Delphi process, this list was formatted as a survey, on which each item corresponded to a particular intervention or strategy aimed at preventing BCRL.

2.3 Final stage

The survey containing the preliminary list of strategies for preventing BCRL was submitted to an international panel of experts for evaluation using a modified Delphi technique.

2.3.1 Modified Delphi Process

In order to maximize heterogeneity and variation among participants we purposively invited professionals from different countries and different disciplines involved in breast cancer care to form an expert panel. Potential participants were selected based on their expertise and reputation in the field, specifically their years of experience in the field of breast cancer/lymphedema, number and type of cited publications, and recent active participation in national and international congresses. To ensure that at least 25 experts participated in the Delphi process, and allowing for up to 40% attrition between rounds, a total of 40 experts were initially invited to take part. The

task for expert panelists was to rate their agreement with each intervention/strategy listed in the survey, using a five-point scale from 5 (strongly agree) to 1 (strongly disagree). Space was also provided for participants to make any comments they considered relevant. Table 2 shows the characteristics of the experts who accepted the invitation to take part.

The survey containing the preliminary list of strategies for preventing BCRL was hosted online using the EUSurvey software. In accordance with published guidelines (Balaguer et al., 2016; Sultan et al., 2022), the SG established that there would be two Delphi rounds and that for each survey item a minimum of 70% agreement among panelists was required for consensus. The results from the first Delphi round were collated and analysed by the SG. Items that did not reach the threshold for consensus were identified and listed in a new version of the survey, which was then sent to the expert panel for further consideration in the second Delphi round. Given the length of the original survey (50 items), and with the aim of minimizing sample attrition, experts in the second round were only asked to rate the items that had not yielded consensus in round one. In addition to the revised survey, panel members in round two were also provided with anonymized feedback about responses given in the first round (percentage agreement reached, comments).



Table 2. Characteristics of the international experts who agreed to take part in the Delphi process.

Gender	Specialist area	Mean number of experience (years)	Mean number of patients seen each year by individual experts	Mean number of published articles (in BC/BCRL field) by individual experts	Countries represented
Female: 11	- Dietetics - Nuclear medicine	21	347	21	Argentina, Australia, Belgium, Brazil, France, Greece, Italy, Japan, Mexico, Spain, Sweden, Turkey, UK, Ukraine, USA
Male: 18	- Nursing - Oncology - Physiotherapy - Radiology - Radiotherapy - Rehabilitation - Research - Surgery - Vascular				

BC: breast cancer; BCRL: breast cancer-related lymphedema

2.4 Statistical Analysis

All data were analysed by the SG. The responses obtained in the Delphi process were entered into a spreadsheet (Microsoft Excel) and the weighted targeted agreement for each item was calculated using the algorithm proposed by Tastle and Wierman (2007).

3. RESULTS

3.1 Modified Nominal Group Process

A total of 14 experts were involved in the NG process: four during the pilot stage (April 2021) and 10 in the defi-

nitive NG (May 2021). The strategies for preventing BCRL that they identified were grouped by the SG into four blocks, based on their content: 1) General recommendations; 2) Therapeutic approach, grouped according to specialist area: oncology, radiology, nuclear medicine, surgery, and radiotherapy; 3) Rehabilitation medicine and physiotherapy; and 4) Dietary recommendations. The resulting list of 50 strategies for preventing BCRL was then sent to all 14 participants in the NG for appraisal prior to its use in the Delphi process. Ten replied and confirmed the suitability of the survey format and its contents.



3.2 Modified Delphi Process

A total of 29 experts (72.5% of those invited) responded in the first Delphi round. No information is available regarding why the other 11 chose not to respond. Consensus was reached for 46 of the 50 items in round one, and mean overall agreement was 84.1%. The four items that did not reach the 70% threshold for consensus were numbers 20, 22, 27, and 50. Table 3 shows the items presented in the first Delphi round and the percentage agreement reached.

Twenty-seven of the 29 experts (93.1%) responded in round two. Their task in this case was to re-evaluate the four items that did not yield consensus in round one. One of these items (item 20) had been reworded based on comments made by panelists in round one. In addition to the list of four items, panelists were sent a summary of the first-round results for these items (mean, standard deviation, and range for ratings by the panel as a whole, and a reminder of their own rating for each item), as well as supplementary information of relevance to each item, based on the literature. Experts were asked to consider all this information when re-evaluating the four items.

3.3 Final Consensus Regarding BCRL Prevention

Two of the four items (numbers 20 and 27) surpassed the 70% threshold for agreement in the second Delphi round

(see Table 4). This means that 48 of the 50 interventions and strategies for preventing BCRL were considered by the multidisciplinary panel of experts to be important. The mean overall agreement following Delphi round two was 85.7%.

4. DISCUSSION

4.1 Key Points From The Consensus

The first block of items, corresponding to General recommendations, comprises seven prevention strategies related to ensuring that the patient is adequately informed about lymphedema and self-care measures. Agreement was above 92% for each of these items, highlighting the recognized importance of patient education and health literacy in this context (Larocque & McDiarmid, 2019; Temur & Kapucu 2019; Aydin & Gürsoy, 2020; Dönmez & Kapucu, 2017; Li et al., 2021). Rupp et al. (2019) argue that patients' ability to detect possible symptoms is important for early diagnosis of BCRL, but this will only be possible if they have access to adequate educational programmes run by specialist professionals. Larocque and McDiarmid (2019) similarly stress the need to disseminate evidence-based information on the diagnosis, prevention and treatment of BCRL so as to ensure that patients receive the best care possible with the least risk. Breast cancer nurses have a key role to play in this respect.



Table 3. Items presented to experts in Delphi round 1 and the degree of consensus reached

Items in Delphi round 1	Consensus in round 1
GENERAL RECOMMENDATIONS	
1. Main objective: Ensure that the patient has the information necessary to carry out self-care measures and lifestyle changes after axillary surgery, and is able to recognize warning signs associated with skin infection and possible onset of lymphedema. The patient should know what to do in case of emergency and all the measures for lymphedema prevention.	95.0%
2. The patient needs information on lymphedema. This Information should be provided in an appropriate way at the start of their oncology treatment, both before and after surgery.	98.0%
3. Inform the patient using clear, concise language about: <ul style="list-style-type: none"> » What is the lymphatic system and lymphedema? » Risk factors » Early diagnosis, warning signs and symptoms (including subjective symptoms) » Preventative and self-care measures » Skin care (lymphangitis prevention) 	99.3%
4. Confirm that the patient has understood the information correctly.	96.7%
5. Make them aware that breast cancer-related lymphedema is a lifelong risk. With early detection they can benefit from surgical repair and/or conservative treatment that can slow progression or even reverse it.	94.6%
6. Patients should be given the tools to take control of their health and an approach of vigilance and prevention should be encouraged. Patient autonomy with the patient in charge of their health.	92.5%
7. Access to the necessary circuits (specialized services) in the event of any questions or changes in health.	97.3%
THERAPEUTIC APPROACH	
8. Main objective: Agree on a therapeutic approach in which the prevention of breast cancer-related lymphedema is a key point that is integrated into the breast cancer treatment.	95.9%
ONCOLOGY	
9. Prevention of lymphedema should be considered even from the start of neoadjuvant therapy and especially during adjuvant therapy, with close monitoring, as some drugs, such as taxanes, can affect the superficial lymphatic system and lymph transport.	92.7%



Items in Delphi round 1	Consensus in round 1
RADIOLOGY (ultrasound)	88.6%
10. Correct axillary staging: <ul style="list-style-type: none"> » No. of lymph nodes affected and their location according to Berg levels » Determine if this axillary lymph node involvement is of high or low tumor burden 	
11. Selection of patients in whom targeted axillary dissection is indicated: Essentially, patients with 1-3 lymph nodes with metastatic involvement, in Berg level I. Before starting neoadjuvant chemotherapy, these lymph nodes should be marked by the radiology team (clip, seeds). If, once neoadjuvant therapy is finished, ultrasound shows a complete response (normal lymph node morphology), targeted axillary dissection is indicated as an alternative to axillary lymph node dissection.	81.3%
NUCLEAR MEDICINE	87.9%
12. Breast cancer with appropriate indication for axillary management with selective sentinel lymph node biopsy (correct staging of patients).	
13. Intraoperative location with a not very radical surgical dissection and with the minimal anatomical damage.	86.9%
14. Make every effort to use truly SELECTIVE sentinel node biopsy, minimize the number of lymph nodes removed. Expert trained staff.	92.4%
15. On sentinel lymph node biopsy, removal of lymph node that is emitting radioactive signal or at most a second node.	81.6%
SURGERY	91.0%
16. Non-aggressive lymph node dissection, correct pathological staging.	
17. Targeted axillary dissection in patients with complete response to neoadjuvant treatment.	78.9%
18. Selective sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment (prior N1), if 3 (negative) sentinel nodes are removed it is possible to avoid axillary lymph node dissection.	77.0%
19. Reverse mapping on SLNB.	76.8%
20. Immediate lymphatic-venous anastomoses in patients with axillary lymph node dissection if there is a demonstrable interruption to lymphatic drainage in the arm.	68.0%
RADIOTHERAPY	88.4%
21. Avoid over-treatment and be clear on the indications for adjuvant radiotherapy.	
22. Irradiate the Berg levels that have not been operated on.	68.2%
23. Define the risk of recurrence: Define patients at high/low risk to determine which patients can receive selective irradiation.	84.7%



Items in Delphi round 1	Consensus in round 1
24. Strict limits of lymph node volumes according to international consensus.	83.2%
25. Optimize dose, try to have as homogeneous a dose as possible and avoid high doses to the vascular bundle.	81.7%
26. Personalize and individualize treatment according to the molecular profile.	80.2%
27. In sentinel node biopsy, when there are only 1-2 affected nodes, possibility of treatment as per AMAROS trial.	69.9%
REHABILITATION MEDICINE AND PHYSIOTHERAPY	
28. Main objective: Encourage rehabilitation exercises (mobility) and physical activity (strength) as a key tool in the prevention of breast cancer-related lymphedema.	92.4%
29. Steer away from avoidance and overprotection behaviors. The patient should not be scared to move the affected arm.	95.3%
30. An informative preoperative session for all patients with axillary surgery. Provide illustrated material and access to videos to give the correct information and education.	92.3%
31. On the first day post-surgery, the patient should be told about lymphedema education programs/specialized professionals. The importance of starting exercises early should be stressed (respecting the days established by the surgeons for potential complications such as seroma or wound dehiscence, and depending on the type of surgery, with or without immediate reconstruction).	86.8%
32. Preventative exercises:	86.4%
» Breathing exercises	
» Mobilization of shoulder, elbow and hand	
» Myo-lymphokinetic exercises	
» Limb flexibility exercises	
» Muscular strength exercises	
33. Exercise: Physical activity (preferably aerobic and in water), according to the patient's preferences.	80.8%
34. Resistance exercise is not contraindicated. It should be started gradually alongside mobility exercises, and as mobility increases the load can be increased. Strength exercises should always be increased gradually.	88.4%
35. Exercise should always be done in a slow and progressive manner, and with long rest times to allow the lymphatic drainage system to recover.	84.5%
36. Stop when muscular fatigue develops.	86.1%
37. Perform bioelectrical impedance spectrometry (BIS) and perimetry before and after surgery at 1, 3, 6, and 12 months in patients with axillary node clearance.	75.4%



Items in Delphi round 1	Consensus in round 1
38. Having an available service is more important than annual follow-ups (in person or online). It is less stressful for the patient and makes them feel safer knowing that there is an emergency resource available.	80.2%
DIETARY RECOMMENDATIONS	
39. Main objective: Maintain a stable weight, avoid overweight and obesity	93.3%
40. In patients with overweight or obesity, provide dietary guidelines to reduce body mass index.	90.5%
41. Realistic diets, to ensure adherence and continued and maintained weight loss.	91.2%
42. Protein requirements will be the same as for the rest of the population, prioritizing protein from fish and legumes due to the lower saturated fat content (limit foods of animal origin, especially red meat). Low-fat dairy products.	78.7%
43. Encourage foods rich in fibre and antioxidants: whole grains, fruit, nuts, vegetables and legumes that also provide vitamins and minerals.	85.5%
44. Whole grains, as they are high in fibre, vitamins, and minerals, have a probiotic effect, and helping with weight loss due to their satiating effect and low glycemic index.	83.3%
45. A diet low in saturated fats, which are found mainly in foods of animal origin; prioritize unsaturated fats, which are found in oily fish, nuts (daily portion of raw or lightly toasted nuts, unsalted), avocado and olive oil.	79.8%
46. Create long-lasting healthy habits based on a vegetable-rich diet with good quality raw ingredients. Harvard plate proposal: Half the plate should be vegetables, including two pieces of fruit per day, maximum three (not juice or smoothies). One-quarter plate proteins—by encouraging legumes instead of meat we will get a more vegetable-based diet, which will also contain much more potassium than sodium and will therefore have a mild diuretic effect and stimulate an appropriate excretion rate. The last quarter should be whole grains.	80.7%
47. Cooking methods: Grilled, boiled or oven-cooked, reducing salt and increasing herbs/spices.	79.9%
48. Avoid ultra processed foods.	86.6%
49. Role of nutrition in the breast unit: Identify patients with obesity, overweight or unhealthy dietary habits, before or after treatment, and refer to the dietician if necessary.	90.4%
50. Bioimpedance as a tool for monitoring loss of body fat.	67.5%
OVERALL FIRST ROUND AGREEMENT	84.1%



Table 4. Items presented to experts in Delphi round 2 and the degree of consensus reached

Items in Delphi round 2	Consensus in round 2
20. Immediate lymphatic reconstruction in patients with axillary lymph node dissection if there is a demonstrable interruption to lymphatic drainage in the arm.	70.9%
22. Irradiate the Berg levels that have not been operated on.	67.7%
27. In sentinel node biopsy, when there are only 1-2 affected nodes, possibility of treatment as per AMAROS trial.	71.8%
50. Bioimpedance as a tool for monitoring loss of body fat.	62.3%
OVERALL SECOND ROUND AGREEMENT	85.7%

The second block of items, referring to Therapeutic approach, includes three of the four items that did not yield agreement in the first round; two of these items did, however, surpass the threshold for consensus in round two. The lower level of consensus that was initially obtained for these items may be related to the wide range of health disciplines and countries that were represented in the expert panel, insofar as the interventions included in this block may not all be possible in health systems with fewer resources or in countries without universal health care. This does not detract from the aim of the present study, however, which was to develop a consensus regarding the key strategies for preventing BCRL, regardless of resources.

With regard to the second item in this block (item 9), which refers to the importance of considering lymphede-

ma prevention when administering neoadjuvant or, especially, adjuvant chemotherapy, the results of a recent study by Aoishi et al. (2020) are worth highlighting. These authors found that in cases of axillary lymph node dissection (ALND), adjuvant chemotherapy was associated with an increased risk of BCRL, whereas neoadjuvant chemotherapy did not affect its onset. There is also evidence regarding the type of drug administered, insofar as taxane-based chemotherapy (Tokumoto et al., 2022), and specifically docetaxel (Aoishi et al., 2020; Zhu et al., 2016), has been linked to an increased risk of fluid retention and BCRL.

The item in the *Therapeutic approach* block that yielded the lowest percentage agreement was item 20 (*Immediate lymphatic reconstruction in patients with axillary lymph node dissection if there is a demonstrable interruption to lymphatic*



drainage in the arm), most likely reflecting the complexity of lymphatic reconstruction surgery and the small number of surgeons who are trained to perform it. However, the past decade has seen advances in surgical techniques for the prevention of lymphedema (Boccardo et al., 2014; Johnson et al., 2021; Ozmen et al., 2022), and the latest data are promising as regards the possibility of reducing the incidence of BCRL (Coriddi et al., 2021; Weinstein et al., 2022). Nevertheless, and as some panelists highlighted in their comments, there is a need for randomized controlled trials to determine the effectiveness of immediate lymphatic reconstruction. According to their comments, the key issue when considering prophylactic surgery is the ability to identify those women most at risk of developing BCRL (i.e. those with the most risk factors), and then to offer treatment on a case-by-case basis (Martínez-Jaimez et al., 2021; Rastogi et al., 2018). A number of panelists also emphasized the need to avoid unnecessary treatment, insofar as fewer than 50% of patients develop lymphedema following ALND; this suggests that lymphedema screening should be the priority after ALND. Although this item only just surpassed the threshold for consensus in Delphi round two (70.9%), the majority of experts acknowledged in their comments the importance of including these techniques, not forgetting the important role played by monitoring

and other preventive strategies such as exercises and teaching patients to identify the early signs of lymphedema.

The other two items that failed to yield agreement in the first Delphi round were both related to the field of radiotherapy. One concerned the need to irradiate the Berg levels that have not been operated on. Studies have shown that excessive irradiation is a risk factor for BCRL (Gross et al., 2019; Naoum et al., 2020; Rupp et al., 2019; Shaitelman et al., 2017; Warren et al., 2014), hence the decision by the NG to include this item for consideration by the expert panel. Shaitelman et al. (2017) reported that the addition of regional nodal irradiation (RNI) to breast/chest wall irradiation was associated with an increased incidence of lymphedema. They also found that among patients undergoing ALND, treatment with RNI in addition to breast/chest wall radiation was associated with a significantly higher risk of lymphedema (pooled incidence 18.2% vs. 9.4% when treatment did not include RNI) (Shaitelman et al., 2017). Some of our panelists commented that the decision regarding irradiation will depend on the indications for each individual patient, although the associated risks should always be borne in mind.

The other item that, surprisingly, fell just short of the consensus threshold in round one (69.9% agreement) referred to the possibility of treatment



as per the AMAROS trial (Donker et al., 2014), which at 5-year follow-up observed signs of lymphedema in 23% of patients who underwent ALND, compared with 11% of those who received axillary radiotherapy. Given the robust nature of this trial and the significance of its findings, the SG would have retained this item despite the borderline level of agreement among panelists; at all events, it did surpass the threshold for consensus in the second Delphi round.

All items in the block referring to *Rehabilitation medicine and physiotherapy* yielded consensus in the first Delphi round, although a couple of observations are merited. The first concerns the kind and extent of monitoring that patients receive. Item 37 stated: *Perform bioelectrical impedance spectrometry (BIS) and perimetry before and after surgery at 1, 3, 6, and 12 months in patients with axillary node clearance*. Although each unit or service will have to define its own specific protocol based on the available human resources and operational capabilities, research suggests that the first 12 months following treatment are a crucial period. Byun et al. (2022) found that the median time from surgery to lymphedema development was 11.4 months, while McDuff et al. (2019) reported that among women undergoing ALND alone the risk of lymphedema peaked between 6 and 12 months postoperatively. Importantly, McDuff et al. (2019) also noted that the time-course for lymphedema deve-

lopment depended on the treatment received (e.g. the risk peaked between 18-24 months among women undergoing ALND + regional lymph node radiation), and hence monitoring would ideally continue for up to three years. Mention should also be made in this context of a recent randomised controlled trial showing that monitoring through BIS and early intervention can reduce the likelihood of progression to chronic BCRL (Ridner et al., 2021). Preoperative arm measurement can also play an important role, insofar as research suggests that these baseline measures may help to avoid underestimating or overestimating the risk of lymphedema (Sun et al., 2016). Consistent with the clinical guidelines and recommendations published by the National Comprehensive Cancer Network, the International Society of Lymphology and the American Society of Breast Surgeons (Denlinger et al., 2018; International Society Of Lymphology, 2020; McLaughlin, DeSnyder, et al., 2017), the results of the aforementioned studies highlight the need for health systems to prioritise the implementation of prospective screening programmes so as to enable the early diagnosis and treatment of BCRL; an example of such a programme is reported in two studies conducted at the Massachusetts General Hospital (Brunelle et al., 2015; Havens et al., 2021).

On a separate but related issue, it is worth noting the strong consensus among experts regarding the importance of therapeutic exercise



as a treatment and prevention strategy, reflecting research on this aspect (Montaño-Rojas, Romero-Pérez, Medina-Pérez, Reguera-García, & de Paz, 2020; Hasenoehrl, Keilani, Palma, & Crevenna, 2020; Lacomba et al., 2010).

Finally, and with respect to *Dietary recommendations*, there was a strong consensus regarding the relationship between obesity and a high risk of BCRL. Petrek, Senie, Peters and Rosen (2001), in a 20-year follow-up study of a cohort of breast cancer survivors, found that being overweight at the time of diagnosis and, especially, weight gain in the years following treatment were risk factors for the development of lymphedema. Consistent with these results, a 2021 study in a European population found that the only patient-related risk factor for lymphedema following ALND was elevated body mass index (Martínez-Jaimez et al., 2021). In light of these findings, our aim here was to achieve an expert consensus regarding weight control strategies for these patients, most of whom will be receiving (or have received) hormone therapy or chemotherapy, both of which can lead to weight gain.

4.2 Implications for practice (health literacy programme in BCRL patients)

One of the basic goals of nursing is to promote patients' understanding of their health and to support them in

playing a more active role in relation to their recovery and future wellbeing. Patient education by nurses includes encouraging healthy behaviours that can help to prevent the onset of illness, its progression or the emergence of post-treatment complications, and it is important for allowing patients to make more informed choices in relation to their health. The advanced practice nurse also has a role to play in ensuring that patient care is integrated across specialist areas (Rodríguez Calero, Villafáfila Gomila, & Sastre Fullana, 2019; Basinska et al., 2021). In the breast cancer context, nurses with specialist knowledge of lymphedema are ideally placed to fulfil this role, hence the importance of their forming part of the multidisciplinary team. They can also take the lead in patient education, and in this respect, the first block of *General recommendations* for preventing BCRL that were considered in the present study could form the basis of nurse-led educational programmes for women who have undergone or are scheduled to undergo treatment for breast cancer.

4.3 The Impact of Covid and Isolation on Lymphedema Severity and Lymphedema Risk

A recent study by Borman, Yaman, Umaroğlu and Çakıt (2022) showed that the COVID-19 lockdown had a significant impact on the health care



of women with lymphedema, with both medical and psychosocial implications. The authors stressed the importance of addressing these implications so as to avoid any further exacerbation of lymphedema incidence or its severity. More specifically, they argued that lymphedema services must be prepared to deliver virtually when necessary so as to ensure the provision of effective care that meets the needs of patients with (or at risk of) lymphedema. In this context, Fu et al. (2016) showed that a patient-centred, web- and mobile-based mHealth system could easily deliver a safe and feasible digitally-based therapy program of lymphatic exercises and limb mobility exercises, resulting in improved outcomes. We believe that the availability of our international consensus document and recommendations will make processes and initiatives of this kind easier, thus increasing the likelihood of improved outcomes for patients.

4.4 Limitations and Strengths of the Consensus

The heterogeneity of the expert panel in the Delphi process is both a limitation and strength of this study. On the one hand, experts in a given specialist area cannot necessarily be expected to have an informed opinion about the relevance of strategies for preventing BCRL in all other areas of cancer care; that said, they were not obliged to express a strong

opinion when responding to survey items, insofar as the response scale included the option ‘neither agree nor disagree’. On the other hand, the fact that the expert panel comprised professionals from all specialist areas involved in breast cancer care means that all relevant perspectives were taken into account. Furthermore, consensus was reached for 48 of the 50 preventive strategies proposed by the nominal group, indicating a high level of cross-disciplinary agreement over their potential role in preventing BCRL. Finally, it should be remembered that the purpose of this study was to obtain an international consensus regarding the multidisciplinary prevention of BCRL, rather than to develop a good practice guide per se. This consensus could provide a platform from which to build towards a set of internationally recognised and standardised clinical guidelines for preventing BCRL.

References

- Aoishi, Y., Oura, S., Nishiguchi, H., Hirai, Y., Miyasaka, M., Kawaji, M., ... Nishimura, Y. (2020). Risk factors for breast cancer-related lymphedema: Correlation with docetaxel administration. *Breast Cancer*, 27(5), 929–937. <https://doi.org/10.1007/S12282-020-01088-X>
- Aydin, A., & Gursoy, A. (2020). Lymphedema information and prevention practices of women after breast cancer surgery. *Florence Nightingale Journal of Nursing*, 28(3), 350–358. <https://doi.org/10.5152/FNJN.2020.18082>



- Balaguer, A., Monforte-Royo, C., Porta-Sales, J., Alonso-Babarro, A., Altisent, R., Aradilla-Herrero, A., ... Voltz, R. (2016). *An international consensus definition of the wish to hasten death and its related factors*. *PLoSOne*, 11(1): e0146184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146184>
- Basinska, K., Wellens, N. I. H., Simon, M., Zeller, A., Kressig, R. W., & Zúñiga, F. (2021). Registered nurses in expanded roles improve care in nursing homes: Swiss perspective based on the modified Delphi method. *Journal of Advanced Nursing*, 77(2), 742–754. <https://doi.org/10.1111/JAN.14644>
- Boccardo, F., Casabona, F., DeCian, F., Friedman, D., Murelli, F., Puglisi, M., ... Campisi, C. (2014). Lymphatic microsurgical preventing healing approach (LYMPHA) for primary surgical prevention of breast cancer-related lymphedema: Over 4 years follow-up. *Microsurgery*, 34(6), 421-424. <https://doi.org/10.1002/MICR.22254>
- Borman, P., Yaman, A., Umaroğlu, M., & Çakit, B. D. (2022). The impact of COVID-19 lockdown on patients with lymphedema. *Lymphatic Research and Biology*. <https://doi.org/10.1089/LRB.2021.0070>
- Brunelle, C., Skolny, M., Ferguson, C., Swaroop, M., O'Toole, J., & Taghian, A. G. (2015). Establishing and sustaining a prospective screening program for breast cancer-related lymphedema at the Massachusetts General Hospital: Lessons learned. *Journal of Personalized Medicine*, 5(2), 153–164. <https://doi.org/10.3390/JPM5020153>
- Byun, H. K., Kim, J. S., Chang, J. S., Cho, Y., Ahn, S. J., Yoon, J. H., ... Kim, Y. B. (2022). Validation of a nomogram for predicting the risk of lymphedema following contemporary treatment for breast cancer: A large multi-institutional study (KROG 20-05). *Breast Cancer Research and Treatment*, 192(3), 553-561. <https://doi.org/10.1007/S10549-021-06507-X>
- Coriddi, M., Mehrara, B., Skoracki, R., Singhal, D., & Dayan, J. H. (2021). Immediate lymphatic reconstruction: Technical points and literature review. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 9(2): e3431. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000003431>
- Denlinger, C. S., Sanft, T., Baker, K. S., Broderick, G., Demark-Wahnefried, W., Friedman, D. L., ... Freedman-Cass, D. A. (2018). Survivorship, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 16(10), 1216–1247. <https://doi.org/10.6004/JNCCN.2018.0078>
- DiSipio, T., Rye, S., Newman, B., & Hayes, S. (2013). Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet - Oncology*, 14(6), 500–515. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7)
- Donker, M., van Tienhoven, G., Straver, M. E., Meijnen, P., van de Velde, C. J. H., Mansel, R. E., ... Rutgers, E. J. T. (2014). Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet - Oncology*, 15(12), 1303–



1310. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70460-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70460-7)
- Dönmez, A. A., & Kapucu, S. (2017). 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. *European Journal of Oncology Nursing*, 31, 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2017.09.004>
- Fu, M. R., Axelrod, D., Guth, A., Scagliola, J., Rampertaap, K., El Shammaa, N., ... Melkus, G. D. (2016). A web- and mobile-based intervention for women treated for breast cancer to manage chronic pain and symptoms related to lymphedema: Randomized clinical trial rationale and protocol. *JMIR Research Protocols*, 5(1). <https://doi.org/10.2196/RES-PROT.5104>
- Gross, J. P., Lynch, C. M., Flores, A. M., Jordan, S. W., Helenowski, I. B., Gopalakrishnan, M., ... Strauss, J. B. (2019). Determining the organ at risk for lymphedema after regional nodal irradiation in breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 105(3), 649–658. <https://doi.org/10.1016/j.IJROBP.2019.06.2509>
- Hasenoehrl, T., Keilani, M., Palma, S., & Crevenna, R. (2020). Resistance exercise and breast cancer related lymphedema: A systematic review update. *Disability and Rehabilitation*, 42(1), 26–35. <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1514663>
- Havens, L. M., Brunelle, C. L., Gillespie, T. C., Bernstein, M., Bucci, L. K., Kassamani, Y. W., ... Taghian, A. G. (2021). Use of technology to facilitate a prospective surveillance program for breast cancer-related lymphedema at the Massachusetts General Hospital. *MHealth*, 7(11). <https://doi.org/10.21037/MHEALTH-19-218>
- Hls-Eu Consortium (2012). *Comparative report of health literacy in eight EU member states. The European Health Literacy Survey Hls-Eu* (Second revised and extended version, July 22, 2014), Online Publication: <http://www.health-literacy.eu>
- International Agency for Research on Cancer – Cancer Today. (2020). Globocan 2020. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
- International Society of Lymphedema (2020). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*, 53(1): 3-19.
- Invernizzi, M., de Sire, A., Venetis, K., Cigna, E., Carda, S., Borg, M., ... Fusco, N. (2021). Quality of life interventions in breast cancer survivors: State of the art in targeted rehabilitation strategies. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 22(4), 801-810. <https://doi.org/10.2174/1871520621666210609095602>
- Johnson, A. R., Fleishman, A., Granoff, M. D., Shillue, K., Houlihan, M. J., Sharma, R., ... Singhal, D. Evaluating the impact of immediate lymphatic reconstruction for the surgical prevention of lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2021;147(3):373E-381E. doi:10.1097/PRS.0000000000007636
- Jørgensen, M. G., Toyserkani, N. M., Hansen, F. G., Bygum, A., & Sørensen, J. A. (2021). The impact of



- lymphedema on health-related quality of life up to 10 years after breast cancer treatment. *NPJ Breast Cancer*, 7(1), 70. <https://doi.org/10.1038/S41523-021-00276-Y>
- Jung, S. Y., Shin, K. H., Kim, M., Chung, S. H., Lee, S., Kang, H. S., ... Ro, J. (2014). Treatment factors affecting breast cancer-related lymphedema after systemic chemotherapy and radiotherapy in stage II/III breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 148(1), 91–98. <https://doi.org/10.1007/S10549-014-3137-X>
- Lacomba, M. T., Sánchez, M. J. Y., Goñi, Á. Z., Merino, D. P., Del Moral, O. M., Téllez, E. C., & Mogollón, E. M. (2010). Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: Randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 340(7738), 140. <https://doi.org/10.1136/BMJ.B5396>
- Larocque, G., & McDiarmid, S. (2019). The legacy of lymphedema: Impact on nursing practice and vascular access. *Canadian Oncology Nursing Journal = Revue Canadienne de Nursing Oncologique*, 29(3), 194–203.
- Li, Y., Xue, D., Lu, L., Chen, X., Lu, P. & Ni, Q. (2021). Analysis of the application value of internet home nursing in the prevention of lymphedema after breast cancer operation. *Minerva Med.* doi:10.23736/S0026-4806.21.07601-1
- Lin, Y., Xu, Y., Wang, C., Song, Y., Huang, X., Zhang, X., ... Sun, Q. (2021). Lo-co-regional therapy and the risk of breast cancer-related lymphedema: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)*, 28(6), 1261–1272. <https://doi.org/10.1007/S12282-021-01263-8>
- Martínez-Jaimez, P., Armora Verdú, M., Forero, C. G., Alvarez Salazar, S., Fuster Linares, P., Monforte-Royo, C., & Masia, J. (2021). Breast cancer-related lymphoedema: Risk factors and prediction model. *Journal of Advanced Nursing*, 78(3), 765–775. <https://doi.org/10.1111/JAN.15005>
- McDuff, S. G. R., Mina, A. I., Brunelle, C. L., Salama, L., Warren, L. E. G., Abouegylah, M., ... Taghian, A. G. (2019). Timing of lymphedema after treatment for breast cancer: When are patients most at risk? *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 103(1), 62–70. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2018.08.036>
- McLaughlin, S. A., DeSnyder, S. M., Klimberg, S., Alariste, M., Boccardo, F., Smith, M. L., ... Feldman, S. M. (2017). Considerations for clinicians in the diagnosis, prevention, and treatment of breast cancer-related lymphedema: Recommendations from an expert panel. Part 2: Preventive and therapeutic options. *Annals of Surgical Oncology*, 24(10), 2827–2835. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5964-6>
- McLaughlin, S. A., Staley, A. C., Vicini, F., Thiruchelvam, P., Hutchison, N. A., Mendez, J., ... Feldman, S. M. (2017). Considerations for clinicians in the diagnosis, prevention, and treatment of breast cancer-related lymphedema: Recommendations from a multidisciplinary expert ASBrS panel. Part 1: Definitions, assessments, education, and future directions. *Annals of Surgical Oncology*, 24(10), 2818–2826.



- <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5982-4>
- Montaño-Rojas, L. S., Romero-Pérez, E. M., Medina-Pérez, C., Reguera-García, M., & de Paz, J. A. (2020). Resistance training in breast cancer survivors: A systematic review of exercise programs. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(18), 1–17. <https://doi.org/10.3390/IJER-PH17186511>
- Naoum, G. E., Roberts, S., Brunelle, C. L., Shui, A. M., Salama, L., Daniell, K., ... Taghian, A. G. (2020). Quantifying the impact of axillary surgery and nodal irradiation on breast cancer-related lymphedema and local tumor control: Long-term results from a prospective screening trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(29), 3430–3438. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00459>
- O’Cathain, A., Croot, L., Duncan, E., Rousseau, N., Sworn, K., Turner, K. M., ... Hoddinott, P. (2019). Guidance on how to develop complex interventions to improve health and healthcare. *BMJ Open*, 9(8), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029954>
- Ozmen, T., Layton, C., Friedman-Eldar, O., Melnikau, S., Kesmodel, S., Moller, M. G., ... Avisar, E. (2022). Evaluation of Simplified Lymphatic Microsurgical Preventing Healing Approach (SLYMPHA) for the prevention of breast cancer-related lymphedema after axillary lymph node dissection using bioimpedance spectroscopy. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 30:50748-7983(22), 00424-3. <https://doi.org/10.1016/J.EJSO.2022.04.023>
- Paramanandam, V. S., Dylke, E., Clark, G. M., Daptardar, A. A., Kulkarni, A. M., Nair, N. S., ... Kilbreath, S. L. (2022). Prophylactic use of compression sleeves reduces the incidence of arm swelling in women at high risk of breast cancer-related lymphedema: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, JCO2102567. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02567>
- Petrek, J. A., Senie, R. T., Peters, M., & Rosen, P. P. (2001). Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer*, 92(6), 1368–1377. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010915\)92:6<1368::AID-CNCR1459>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010915)92:6<1368::AID-CNCR1459>3.0.CO;2-9)
- Rastogi, K., Jain, S., Bhatnagar, A. R., Gupta, S., Bhaskar, S., Spartacus, R. K. (2018). Breast cancer-related lymphedema in postmastectomy patients receiving adjuvant irradiation: A prospective study. *Indian J Cancer*, 55(2), 184-189. https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_570_17. PMID: 30604734.
- Ridner, S. H., Dietrich, M. S., Boyages, J., Koelmeyer, L., Elder, E., Hughes, T. M., ... Shah, C. (2021). A randomized clinical trial of bioimpedance spectroscopy or tape measure triggered compression intervention in chronic breast cancer lymphedema prevention. *MedRxiv*, 2021.10.12.21264773. <https://doi.org/10.1101/2021.10.12.21264773>



- Rodríguez Calero, M. A., Villafáfila Gomila, C. J., & Sastre Fullana, P. (2019). Advanced practice nurses and evidence-based practice. An opportunity for change. *Enfermería Clínica (English edition)*, 29(2), 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2018.12.007>
- Rupp, J., Hadamitzky, C., Henkenbrens, C., Christiansen, H., Steinmann, D., & Bruns, F. (2019). Frequency and risk factors for arm lymphedema after multimodal breast-conserving treatment of nodal positive breast cancer: A long-term observation. *Radiation Oncology (London, England)*, 14(1), 39. <https://doi.org/10.1186/S13014-019-1243-Y>
- Shah, C., Zambelli-Weiner, A., Delgado, N., Sier, A., Bauserman, R., & Nelms, J. (2021). The impact of monitoring techniques on progression to chronic breast cancer-related lymphedema: A meta-analysis comparing bioimpedance spectroscopy versus circumferential measurements. *Breast Cancer Research and Treatment*, 185(3), 709–740. <https://doi.org/10.1007/S10549-020-05988-6/FIGURES/3>
- Shaitelman, S. F., Chiang, Y. J., Griffin, K. D., DeSnyder, S. M., Smith, B. D., Schaverien, M. V., ... Cormier, J. N. (2017). Radiation therapy targets and the risk of breast cancer-related lymphedema: A systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 162 (2), 201–215. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4089-0>
- Sultan, P., George, R., Weiniger, C. F., El-Boghdadly, K., Pandal, P., & Carvalho, B. (2022). Expert consensus regarding core outcomes for enhanced recovery after cesarean delivery studies: A Delphi study. *Anesthesiology*. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004263>
- Sun, F., Skolny, M. N., Swaroop, M. N., Rawal, B., Catalano, P. J., Brunelle, C. L., ... Taghian, A. G. (2016). The need for preoperative baseline arm measurement to accurately quantify breast cancer-related lymphedema. *Breast Cancer Research and Treatment*, 157(2), 229–240. <https://doi.org/10.1007/S10549-016-3821-0>
- Tastle, W. J., & Wierman, M. J. (2007). Using consensus to measure weighted targeted agreement. *Annual Conference of the North American Fuzzy Information Processing Society - NAFIPS*, 31–35. <https://doi.org/10.1109/NAFIPS.2007.383806>
- Temur, K., & Kapucu, S. (2019). The effectiveness of lymphedema self-management in the prevention of breast cancer-related lymphedema and quality of life: A randomized controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society*, 40, 22–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.02.006>
- Tokumoto, H., Akita, S., Nakamura, R., Yamamoto, N., Kubota, Y., & Mitsukawa, N. (2022). Investigation of the association between breast cancer-related lymphedema and the side effects of taxane-based chemotherapy using indocyanine green lymphography. *Lymphat Res Biol*. Jan 28. <https://doi.org/10.1089/LRB.2021.0065>
- Treanor, C., Kyaw, T., & Donnelly, M. (2018). An international review and meta-analysis of prehabilitation



- compared to usual care for cancer patients. *Journal of Cancer Survivorship*, 12 (1), 64–73). <https://doi.org/10.1007/s11764-017-0645-9>
- Warren, L. E. G., Miller, C. L., Horick, N., Skolny, M. N., Jammallo, L. S., Sadek, B. T., ... Taghian, A. G. (2014). The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: A prospective cohort study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 88(3), 565–571. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.232>
- Weinstein, B., Le, N. K., Robertson, E., Zimmerman, A., Tavares, T., Tran, T., ... Panetta, N. J. (2022). Reverse lymphatic mapping and immediate microsurgical lymphatic reconstruction reduces early risk of breast cancer-related lymphedema. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 149(5), 1061–1069. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000008986>
- Zhu, W., Li, D., Li, X., Ren, J., Chen, W., Gu, H., ... Wang, D. (2016). Association between adjuvant docetaxel-based chemotherapy and breast cancer-related lymphedema. *Anti-Cancer Drugs*, 8(3):350–355. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000468>



5.3. Artículo 3.

Temporal validation of a risk prediction model for breast cancer-related lymphoedema in European population: A retrospective study

Martínez-Jaimez P^{1,2}, Fuster Linares P², Masià J^{1,3}, Jané P⁴, Monforte-Royo C²

¹ Breast Reconstruction and Lymphoedema Surgery Unit, Clínica Planas, Barcelona, Spain

² Department of Nursing, Faculty of Medicine and Health Science, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain

³ Department of Plastic Surgery, Hospital del Mar and Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain

⁴ I.G.B.M.C. – Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, 1 Rue Laurent Fries, 67400 Illkirch-graffenstaden, France



ABSTRACT

Aims

To perform temporal validation of a risk prediction model for breast cancer-related lymphoedema (BCRL) in the European population.

Design

Temporal validation of a previously developed prediction model using a new retrospective cohort of women who had undergone axillary lymph node dissection (ALND) between June 2018 and June 2020.

Methods

We reviewed clinical records to identify women who did and did not develop lymphoedema within two years of surgery and to gather data regarding the variables included in the prediction model. The model was calibrated by calculating Spearman's correlation between observed and expected cases. Its accuracy in discriminating between patients who did versus did not develop lymphoedema was assessed by calculating the area under the receiver operating characteristic curve (AUC).

Results

The validation cohort comprised 154 women, 41 of whom developed lymphoedema within two years of surgery. The value of Spearman's coefficient indicated a strong correlation between observed and expected cases. Sensitivity of the model was higher than in the derivation cohort, as was the value of the AUC.

Conclusion

The model shows a good capacity to discriminate women at risk of lymphoedema and may therefore help in developing improved care pathways for individual patients.

Implications for the profession and/or patient care

Identifying risk factors for lymphoedema secondary to breast cancer treatment is vital given its impact on women's physical and emotional wellbeing.



Impact

- *What problem did the study address?*

Risk of BCRL.

- *What were the main findings?*

The prediction model has a good capacity to discriminate women at risk of lymphoedema.

- *Where and on whom will the research have an impact?*

In clinical practice with women at risk of BCRL.

- **What does this paper contribute to the wider global clinical community?**

It presents a validated risk prediction model for BCRL.

“No Patient or Public Contribution”

Keywords

Breast cancer, secondary lymphoedema, breast cancer-related lymphoedema, risk, risk factors, prediction model, tool, temporal validation, ROC curve, nursing



1. INTRODUCTION

Lymphoedema is a common complication arising from treatment for breast cancer (Marchica et al., 2021), and it can be physically debilitating and severely undermine patients' quality of life (Anbari et al., 2021). Breast cancer-related lymphoedema (BCRL) may also impact negatively on a woman's psychological wellbeing and self-image, leading to anxiety and depressive symptoms and seriously affecting work and family life (Vignes et al., 2020).

Some estimates suggest that one in five women develop lymphoedema following treatment for breast cancer (DiSipio et al., 2013), although the reported incidence varies widely, from 0.2% to 39.4% depending on the type of treatment received (Byun et al., 2022; Lin et al., 2021; Shah et al., 2021). Byun et al. (2022) found that lymphoedema rates differed depending on time to follow up, and they identified body mass index (BMI), the number of lymph nodes removed and taxane-based chemotherapy as risk factors, among others.

Identifying the risk factors for BCRL is essential for designing adequate prevention strategies and care plans.

2. BACKGROUND

The most recent consensus document of the International Society of Lymphology lists higher BMI, more extensive lymph node dissection, more extensi-

ve surgical procedures, receipt of adjuvant therapy (including radiotherapy or chemotherapy) and a sedentary lifestyle as being more firmly supported as risk factors for lymphoedema (International Society Of Lymphology, 2020). Various studies conducted in Asia (Byun et al., 2022; Li et al., 2017; Li et al., 2020; Liu et al., 2021; Wang et al., 2016; Wei et al., 2021; Yuan et al., 2021), the Americas (Basta et al., 2017; Bevilacqua et al., 2012; Gross et al., 2019; Soran et al., 2016) and Europe (Authors, 2022) have used risk factors such as these to develop prediction models for BCRL (see Table 1), which can then help to design strategies for preventing its onset (Snell et al., 2018). Importantly, the content of these prediction models differs depending on the population in which they were developed. For example, models developed in Asian countries do not include BMI as a predictive factor because obesity is relatively uncommon there in comparison with European or American populations. However, all the prediction models do include the level of axillary lymph node dissection (ALND) as a risk factor for BCRL. The model developed by Martínez-Jaimez et al. (2022) in a European population includes both BMI and level of ALND as predictive factors. The derivation cohort for this model comprised 504 women who underwent breast cancer surgery involving ALND. Risk factors were identified through multivariate analysis and calculation of odds ratios, and the area under the receiver ope-



rating characteristic (ROC) curve was calculated as a measure of the model's predictive value and diagnostic accuracy. The final model included five significant predictors: BMI, postoperative complications, number of lymph nodes removed, level of axillary dissection and lymph node status. Although the model showed good sensitivity in the derivation cohort (Martínez-Jaimez et al., 2022), temporal validation is required prior to implementing it in clinical practice as a tool for identifying the level of risk in individual patients and informing the application of timely prevention strategies.

3. THE STUDY

3.1 Aim

To perform temporal validation of the prediction model for the risk of BCRL developed by Martínez-Jaimez et al. (2022).

4. METHOD

4.1 Design

Temporal validation of the risk prediction model was carried out using a new retrospective cohort.

4.2. Participants

The validation cohort was a convenience sample of women with breast cancer who had undergone surgery involving ALND between June 2018

and June 2020 in two tertiary hospitals in Barcelona. These hospitals were the same as those from which patients were recruited for the derivation cohort (Martínez-Jaimez et al., 2022), and they serve catchment areas of 450,000 and 350,000 people, respectively.

Inclusion criteria for the validation sample were age 18 or over at the time of surgery, and undergoing ALND. The exclusion criteria were as follows: (1) active cancer (primary or metastatic), (2) previous contralateral surgery for breast cancer involving ALND, (3) lymphatic disorder not secondary to breast cancer, (4) having undergone lymphatic reconstruction surgery (prophylactic or therapeutic), (5) change of address and, therefore, follow-up in a different hospital, and (6) deceased at the time of data collection.

4.3 Data collection

We reviewed the clinical records of women who underwent ALND during the aforementioned period (June 2018 – June 2020) and recorded their age, type of surgery (conservative/mastectomy) and whether or not they developed lymphoedema within two years of surgery. We also recorded data for the variables included in the risk prediction model (Martínez-Jaimez et al., 2022), namely BMI, lymph node status (positive/negative), level of ALND (I; II, I/II; III, II/III, I/II/III), number of lymph nodes removed,



postoperative complications and probability of developing lymphoedema.

4.4 Ethical considerations

Ethical approval was obtained from the institutional review boards of the two hospitals where patient records were consulted (refs. 2021/9807 and IIBSP-LCM-2022-31, respectively).

4.5 Data analysis

Means and standard deviation were calculated for continuous variables, and frequency and percentages for categorical variables. Differences between the two groups (i.e. women who did versus did not develop lymphoedema) were analysed using either the Student's *t*-test (for continuous variables) or the chi-square test (categorical variables). The Kolmogorov-Smirnov test was used to examine the normality of data, and a two-sided $p < .05$ was considered statistically significant. Confidence intervals (95%) were calculated when testing the predictive capacity of the model. All data analyses were performed using IBM SPSS 22.0.

4.6 Validity, reliability and rigour

To calibrate the risk prediction model (Martínez-Jaimez et al., 2022) we first examined whether the number of observed cases of lymphoedema in the validation cohort differed significantly

from the expected number of cases predicted by the model. We then compared observed with predicted cases by deciles of predicted probability, representing the results in the form of a scatter plot. Spearman's correlation coefficient was calculated to assess the strength and direction of the relationship between the two variables (observed and predicted cases).

The accuracy of the risk prediction model in discriminating between patients from the validation cohort who developed lymphoedema versus patients who did not was assessed by calculating the area under the ROC curve (hereinafter, AUC). Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated for a probability cutoff of 0.27, this being the value of the Youden index that was identified in the derivation cohort (Martínez-Jaimez et al., 2022) as offering the optimal balance between sensitivity and specificity.

5. RESULTS

The validation cohort comprised 154 women who underwent ALND during the period considered (June 2018 – June 2020). The incidence of BCRL within two years of surgery was 26.62% ($n = 41$). Table 2 shows the age and clinical characteristics of the cohort. Comparison of the lymphoedema versus non-lymphoedema groups showed no significant



difference in age (mean 64.10 vs. 60.65 years; $p = .179$). Conservative surgery was the most common approach in both groups (total for the cohort as a whole of 86 patients vs. 63 who underwent mastectomy).

Two of the variables included in the risk prediction model were associated with a significant difference between groups. Specifically, postoperative complications were significantly more common among women who developed lymphoedema (68.29% vs. 23.89% in the non-lymphoedema group; $p < .001$), as was the number of lymph nodes removed (mean 16.68 vs. 13.87 in the non-lymphoedema group; $p < .005$). Although BMI was higher in the lymphoedema group, the difference was not significant (mean 27.47 vs. 26.23; $p = .191$). Regarding the level of lymph node dissection, the large majority of women in both groups (87.80% and 89.38%, respectively; $p > .05$) underwent surgery corresponding to Berg levels I or II. Finally, and with respect to lymph node status, this was positive for a higher proportion of women

in the lymphoedema group (75.61% vs. 61.06% in the non-lymphoedema group), although the difference was not significant ($p > .05$).

5.1. Temporal validation

The number of observed cases of lymphoedema in the validation cohort did not differ significantly from the expected number of cases predicted by the model (41 vs. 49.4, respectively; $p = .147$). The deciles of predicted probability in Table 3 and the scatter plot in Figure 1 show the correlation between observed and expected cases, from least to highest probability. Spearman's correlation between observed and expected cases was .865 ($p < .001$).

Figure 2 shows the ROC curve for the risk prediction model in the validation cohort. The AUC was 0.72 (95% CI: 0.628, 0.808) and the probability cutoff of 0.27 yielded sensitivity of 87.8% and specificity of 46%. The PPV of 37.1% and the NPV of 91.2% support the high sensitivity of the prediction model.



Table 1. Comparative overview of different prediction models for the risk of BCRL

Authors (year)	Country where study conducted	Median Follow-up	Sample description	Sample size (incidence of BCRL)
Bevilacqua et al. (2012)	Brazil	41 months	Prospective cohort Women with BC who underwent ALND	1,054 (30.3%)
Soran et al. (2016)	USA	21.1 months	Prospective cohort Women with BC who underwent ALND	186 (36.1%)
Basta et al. (2017)	USA	4.2 years	Retrospective cohort Women with BC who underwent mastectomy	3,136 (10.4%)
Wang et al. (2017)	China	2 years	Retrospective cohort Women with BC who underwent ALND	358 (31.84%)
Li et al. (2017)	China	5 years	Retrospective cohort Women with BC who underwent ALND	409 (22.3%)
Gross et al. (2019)	USA	-	Retrospective cohort Women with BC who underwent axillary surgery and radiation therapy	1,832 (5-18%)
Li et al. (2020)	China	-	Cross-sectional study Women with BC who underwent axillary surgery (SLNB /ALND)	355 (28.7%) 178 (30.3%) validation
Wei et al. (2021)	China	20 months	Cross-sectional study Women with BC who underwent axillary surgery (SLNB /ALND)	533 (27%)
Liu et al. (2021)	China	-	Cross-sectional study Women treated for BC	775 (51.4%)



Risk factors included	Value of AUC (area under the ROC curve) as combined measure of sensitivity and specificity	Validation (type)
Age, BMI, ipsilateral arm chemotherapy, level of ALND, location of radiotherapy field, postoperative seroma, infection and early oedema	0.706, 0.729 and 0.736 for the 3 models tested	Internal (nomogram) External Soran et al. (2016)
Age, BMI, ipsilateral arm chemotherapy, level of ALND, location of radiotherapy field, postoperative seroma, infection and early oedema	0.600 and 0.614 for the two models tested	Internal (nomogram)
Invasive cancer, adjuvant radiation, age over 65 years, axillary dissection	0.78	Internal (risk assessment tool)
Level of ALND, hypertension, surgery on dominant arm, radiotherapy, postoperative complications	0.798	Internal (scoring system)
BMI, neoadjuvant chemotherapy, extent of axillary surgery, radiotherapy	0.706	Internal (nomogram)
BMI, extent of axillary surgery extent of nodal irradiation	0.69 0.71 validation	Internal External (nomogram)
Type of surgery (breast), type of axillary lymph node surgery (SLNB/ALND), early oedema on affected arm, neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy, use of the affected arm to lift or carry heavy objects suddenly	0.736	Internal (scoring system)
Shoulder/arm limitation, arm/chest wall swelling, arm tightness, arm heaviness, skin toughness/thickness, arm firmness, tenderness, limb hotness, blistering, limb pain, numbness, stabbing, tingling, limb fatigue/weakness	0.889	Internal (symptom warning tool)
BMI, MRM, post-surgical infection, chemotherapy, radiotherapy, exercise of the affected arm, active participation in physical activity	0.721 0.702 validation	Internal (nomogram)



Authors (year)	Country where study conducted	Median Follow-up	Sample description	Sample size (incidence of BCRL)
Yuan et al. (2021)	China	29 months	Prospective cohort Women with BC who underwent ALND	320 (18.7%)
Authors et al. (2022)	BLINDED FOR REVIEW	2 years	Retrospective cohort Women with BC who underwent ALND	504 (31%)
Byun et al. (2022)	Korea	64.7 months	Retrospective cohort Women treated for BC	8,835 (15.6%)

BC: breast cancer; ALND: axillary lymph node dissection; SLNB: sentinel lymph node biopsy;
BMI: Body mass index; MRM: modified radical mastectomy.

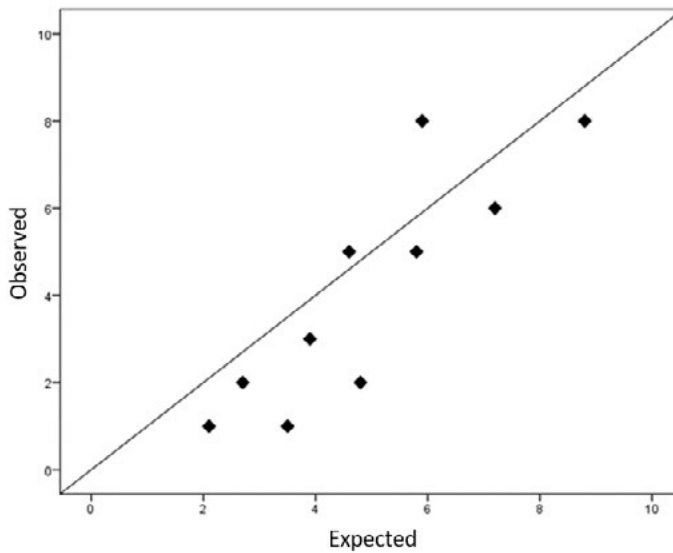


Figure 1. Scatter plot of observed and expected cases of lymphoedema in the validation cohort



Risk factors included	Value of AUC (area under the ROC curve) as combined measure of sensitivity and specificity	Validation (type)
BMI, taxanes, radiotherapy, proportion of arm lymph flow above the level of the axillary vein	0.829 0.804 validation	External (nomogram)
BMI, postoperative complications, number of lymph nodes extracted, level of ALND, lymph node status	0.68	Internal (prediction model)
BMI, number of lymph nodes removed, taxane-based chemotherapy, total mastectomy, radiotherapy	0.7887 0.7628 validation	External (nomogram)

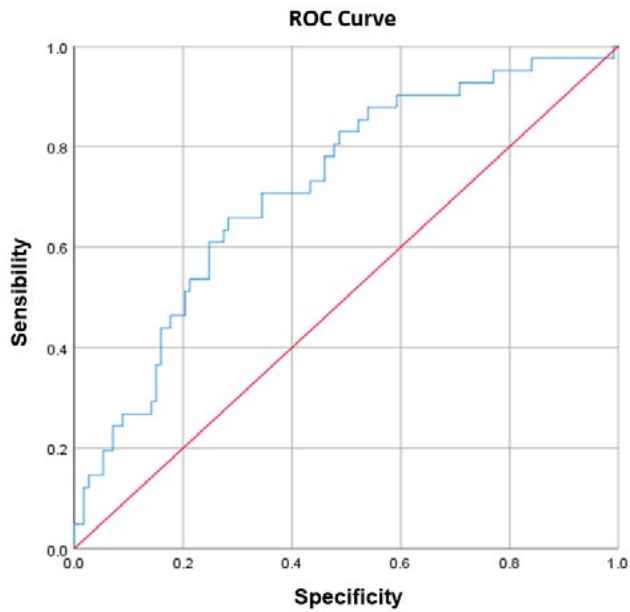


Figure 2. ROC curve for the risk prediction model in the validation cohort



Table 2. Age and clinical characteristics of the validation cohort

	n	Lymphoedema group (n = 41)	n	Non-lymphoedema group (n = 113)	p
Age, mean years (SD)	41	64.10 (13.8)	113	60.65 (14.6)	.179 ^a
Type of surgery					.176 ^b
Conservative	20	48.78%	66	58.41%	
Mastectomy	18	43.90%	45	39.82%	
Only axillary clearance	3	7.32%	2	1.77%	
BMI, mean (SD)	41	27.47 (5.51)	113	26.23 (5.04)	.191 ^a
Post-operative complications					< .001^b
Yes	28	68.29%	27	23.89%	
No	13	31.71%	86	76.11%	
Nº of lymph nodes removed, mean (SD)	41	16.68 (6.10)	113	13.87 (4.99)	.004^a
Level of lymph node dissection					.928 ^a
I, I/II	36	87.80%	101	89.38%	
II	3	7.32%	8	7.08%	
III, II/III, I/II/III	2	4.88%	4	3.54%	
Lymph node status					.094 ^b
Positive	31	75.61%	69	61.06%	
Negative	10	24.39%	44	38.94%	

SD = standard deviation; ^a Student's t-test; ^b chi-square test; **bold** indicates significant differences ($p < .05$ or $p < .01$)

Table 3. Comparison of observed versus predicted cases in the validation cohort by deciles of predicted probability

	Decile	Observed	Expected
least probability	1	1	2.1
	2	2	2.7
	3	1	3.5
	4	3	3.9
	5	5	4.6
	6	2	4.8
	7	5	5.8
	8	8	5.9
	9	6	7.2
highest probability	10	8	8.8



6. DISCUSSION

The results of this study support the robustness of the prediction model for the risk of BCRL developed by Martínez-Jaimez et al. (2022) and provide further evidence regarding its ability to discriminate at-risk women. Although the model showed adequate predictive capacity (AUC = 0.68; 95% CI: 0.63, 0.73) and sensitivity of 80% in the derivation cohort (Authors, 2022), the results obtained here in the validation cohort are even better (AUC = 0.72; 95% CI: 0.628, 0.808; sensitivity of 87.8%). Using the probability cutoff of 27% that was established in the derivation cohort, the prediction model is able to identify patients at high risk of developing lymphoedema within two years of surgery. Its application can therefore help to identify women in whom early intervention could reduce the likelihood or delay the onset of BCRL, minimising its impact on their physical and emotional wellbeing.

Comparison of the prediction model tested here with others in the literature (see Table 1) shows – based on the AUC, a combined measure of sensitivity and specificity – that the majority achieve a similar capacity to discriminate at-risk patients. Among studies conducted in the Asian population, for example, Li et al. (2017) reported an AUC of 0.706 in a nomogram validation study involving 409 Chinese breast cancer patients who underwent ALND. The 5-year cumu-

lative incidence of lymphoedema in this cohort was 22.3%, with the significant risk factors being higher BMI, neoadjuvant chemotherapy, more extensive axillary surgery and radiotherapy. More recently, Liu et al. (2021) reported an AUC of 0.721 (0.702 in the validation cohort) in a sample of 775 Chinese breast cancer patients, with the significant risk factors in this case being higher BMI, type of surgery (modified radical mastectomy), post-surgical infection, chemotherapy, radiotherapy, non-exercise of the affected arm, and low participation in physical activity. Although these AUC values are very similar to those obtained for the prediction model tested here (0.68 and 0.72 for the derivation and validation cohorts, respectively), it is important to note that the risk factors included in the Asian models differ in some respects to those of the present model, which was developed in a European population (Martínez-Jaimez et al., 2022). This highlights the importance of designing specific risk prediction models that are informed by the demographic, social and health-related characteristics of the target population.

Further evidence for the sensitivity of the prediction model tested here comes from the PPV and NPV obtained in the validation cohort, which were 37.1% and 91.2%, respectively. The high NPV indicates that the model can readily identify breast cancer patients with a low risk of developing lymphoedema, while the



PPV of 37.1% is consistent with the reported incidence of BCRL across populations, which is below 50% (Byun et al., 2022; Lin et al., 2021; Shah et al., 2021). If the prevalence of a disease in a given population is low, then the PPV is also low and the false positive rate tends to be higher. However, implementing preventive strategies with cases falsely identified as being at risk of developing BCRL would not be prejudicial to the patients concerned, because despite their lower risk, they could still benefit from specialist guidance regarding physical activity and a healthy lifestyle subsequent to breast cancer surgery. Furthermore, the results of a recent randomised controlled trial underline the importance of post-surgical surveillance and early intervention (e.g. treatment with a compression sleeve and gauntlet) to limit lymphoedema progression in at-risk patients (Ridner et al., 2021). In this respect, the prediction model tested here could form part of a prospective screening programme such as that described by Havens et al. (2021), alerting the clinical team to a patient's at-risk status and, therefore, the need to monitor arm volume so as to facilitate early detection of subclinical lymphoedema, while also educating the patient regarding appropriate self-care.

The importance of early detection of BCRL and access to rehabilitation for breast cancer survivors was brought into stark relief by the

Covid-19 pandemic, and a number of studies have noted how the closure of services and restrictions on physical activity during lockdown had a negative impact on patients' physical, emotional and psychosocial wellbeing (Helm et al., 2020). A qualitative study of breast cancer patients' experiences during the pandemic concluded that the challenges they faced, including lymphoedema, may have long-term effects on their quality of life (Seven et al., 2021). In a multicentre survey of breast cancer patients in Wuhan (China), Peng et al. (2022) found a high prevalence of recurrent lymphoedema during the pandemic, with the associated risk factors being older age, radical surgery and radiotherapy. Patients with severe lymphoedema also experienced higher levels of psychological distress. In light of their findings, the authors stress the importance of identifying patients at high risk of BCRL so as to provide timely and feasible guidance and education for self-management, and this further underlines the need for validated prediction models such as the one we describe here. Mention should also be made of the recent publication by Ochalek and Gradalski (2022), who describe a protocol designed to enable prospective surveillance of breast cancer patients when service provision is affected by restrictions such as those imposed during the recent Covid-19 pandemic. The protocol involves providing women with



comprehensive education in arm measurement and self-management strategies, raising their awareness about possible risk factors so as promote early detection of subclinical lymphoedema.

As a complement to the risk prediction model validated in the present study, we have developed a mobile application called the Lymphoedema Risk Index (LERI), the purpose of which is to facilitate calculation of the percentage risk (likelihood) of lymphoedema for any given patient following breast cancer surgery. Determining the percentage risk for individual patients will help to identify those who should be prioritised for early intervention by specialist breast care teams, which may not only improve clinical outcomes but could also achieve cost savings by preventing progression to chronic BCRL (Martínez-Jaimez et al., 2021; Shah et al., 2016).

Risk prediction models have been developed and shown to be useful in various areas of healthcare. For example, the Downton Fall Risk Index is widely used to detect the risk of falls among older adults (e.g. Rosendahl et al., 2003), while more recently Lee et al. (2018) have described the development of a stroke risk prediction model. With regard to the early diagnosis of BCRL, techniques such as bioelectrical impedance spectroscopy (BIS) and indocyanine green (ICG) fluorescent lymphography are recog-

nised as being useful and reliable, but they are expensive and require specialist training. In this respect, the risk prediction model described here has the advantage of being easy to apply and of minimal cost. Its availability in the form of a mobile application should further facilitate its widespread use.

6.1 Limitations

The main limitation of this study is the retrospective design, and hence further prospective longitudinal research is needed to confirm the validity of the risk prediction model. Another limitation is that the validation cohort comprised patients from just two tertiary hospitals in Barcelona, and these were the same two centres from which patients were recruited for the derivation cohort. External validation of the model is therefore needed with patients from a broader range of centres, both nationally and internationally.

7. CONCLUSIONS

The risk prediction model developed by Martínez-Jaimez et al. (2022) shows a good capacity to discriminate women at risk of lymphoedema following ALND. The results of this validation study support its implementation in clinical practice, where it may help in developing improved care pathways for patients at risk of BCRL.



REFERENCES

- Anbari, A. B., Wanchai, A., & Armer, J. M. (2021). Breast cancer-related lymphedema and quality of life: A qualitative analysis over years of survivorship. *Chronic Illness, 17*(3), 257–268. <https://doi.org/10.1177/1742395319872796>
- Martínez-Jaimez, P., Masia, J., Forero, C. G., Fuster, P., & Monforte-Royo, C. (2021). Hidden Costs in Breast Cancer-Related Lymphedema. In *Seminars in Oncology Nursing, 78*(3), 765–775. <https://doi.org/10.1111/jan.15005>
- Martínez-Jaimez, P., Armora Verdú, M., Forero, C. G., Alvarez Salazar, S., Fuster Linares, P., Monforte-Royo, C., & Masia, J. (2022). Breast cancer-related lymphoedema: Risk factors and prediction model. *Journal of Advanced Nursing, 78*(3), 765–775. <https://doi.org/10.1111/JAN.15005>
- Basta, M. N., Wu, L. C., Kanchwala, S. K., Serletti, J. M., Tchou, J. C., Kovach, S. J., Fosnot, J., & Fischer, J. P. (2017). Reliable prediction of postmastectomy lymphedema: The Risk Assessment Tool Evaluating Lymphedema. *American Journal of Surgery, 213*(6), 1125–1133. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.08.016>
- Bevilacqua, J. L. B., Kattan, M. W., Changhong, Y., Koifman, S., Mattos, I. E., Koifman, R. J., & Bergmann, A. (2021). Nomograms for predicting the risk of arm lymphedema after axillary dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol, 19*(8), 2580–9.
- Byun, H. K., Kim, J. S., Chang, J. S., Cho, Y., Ahn, S. J., Yoon, J. H., Kim, H., Kim, N., Choi, E., Park, H., Kim, K., Park, S. H., Rim, C. H., Choi, H. S., Oh, Y. K., Lee, I. J., Shin, K. H., & Kim, Y. B. (2022). Validation of a nomogram for predicting the risk of lymphedema following contemporary treatment for breast cancer: A large multi-institutional study (KROG 20-05). *Breast Cancer Research and Treatment, 192*(3), 553–561. <https://doi.org/10.1007/S10549-021-06507-X>
- DiSipio, T., Rye, S., Newman, B., & Hayes, S. (2013). Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology, 14*, 500–515. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7)
- Gross, J. P., Whelan, T. J., Parulekar, W. R., Chen, B. E., Rademaker, A. W., Helenowski, I. B., Donnelly, E. D., & Strauss, J. B. (2019). Development and validation of a nomogram to predict lymphedema after axillary surgery and radiation therapy in women with breast cancer from the NCIC CTG MA.20 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 105*(1), 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.05.002>
- Havens, L. M., Brunelle, C. L., Gillespie, T. C., Bernstein, M., Bucci, L. K., Kassamani, Y. W., & Taghian, A. G. (2021). Use of technology to facilitate a prospective surveillance program for breast cancer-related lymphedema at the Massachusetts General Hospital. *MHealth, 7*(11). <https://doi.org/10.21037/MHEALTH-19-218>



- Helm, E. E., Kempfski, K. A., & Galantino, M. L. A. (2020). Effect of disrupted rehabilitation services on distress and quality of life in breast cancer survivors during the COVID-19 pandemic. *Rehabilitation Oncology*, 38(4), 153–158. <https://doi.org/10.1097/01.REO.0000000000000233>
- International Society of Lymphedema (2020). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*, 53(1), 3-19.
- Lee, J-W., Lim, H-S., Kim, D-W., Shin, S-A., Kim, J., Yoo, B., & Cho, K-H. (2018). The development and implementation of stroke risk prediction model in National Health Insurance Service's personal health record. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 153, 253–257. <https://doi.org/10.1016/J.CMPB.2017.10.007>
- Li, X., Huang, H., Lin, Q., Yu, Q., Zhou, Y., Long, W., & Wang, N. (2017). Validation of a breast cancer nomogram to predict lymphedema in a Chinese population. *J Surg Res*. 210,132-138. <https://10.1016/j.jss.2016.11.009>
- Li, F., Lu, Q., Jin, S., Zhao, Q., Qin, X., Jin, S., & Zhang, L. (2020). A scoring system for predicting the risk of breast cancer-related lymphedema. *International Journal of Nursing Sciences*, 7(1), 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2019.12.007>
- Lin, Y., Xu, Y., Wang, C., Song, Y., Huang, X., Zhang, X., Cao, X., & Sun, Q. (2021). Loco-regional therapy and the risk of breast cancer-related lymphedema: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)*, 28(6), 1261–1272. <https://doi.org/10.1007/S12282-021-01263-8>
- Liu, Y. F., Liu, J. E., Zhu, Y., Mak, Y. W., Qiu, H., Liu, L. H., Yang, S. S., & Chen, S. H. (2021). Development and validation of a nomogram to predict the risk of breast cancer-related lymphedema among Chinese breast cancer survivors. *Support Care Cancer*, 29(9),5435-5445. <http://10.1007/s00520-021-06122-y>
- Marchica, P., Darpa, S., Magno, S., Rossi, C., Forcina, L., Capizzi, V., Oieni, S., Amato, C., Piazza, D., & Gebbia, V. (2021). Integrated treatment of breast cancer-related lymphedema: A descriptive review of the state of the art. *Anticancer Research*, 41(7), 3233–3246. <https://doi.org/10.21873/ANTICAN-RES.15109>
- Ochalek, K., & Gradalski, T. (2022). Early detection of breast cancer-related lymphedema in COVID-19 pandemic. *Lymphat Res Biol*. <https://doi.org/10.1089/LRB.2021.0077>
- Peng, X., Chen, R., Rao, Z., Yang, Y., Yan, Y., Xia, Y., Wang, T., Wang, J., Lu, F., Pan, H., Liu, Y., Cheng, J., & He, Q. (2022). High recurrence of lymphedema and influencing factors in discharged breast cancer patients during the COVID-19 pandemic: A multicenter, cross-sectional survey. *Cancer Medicine*, 00, 1–9. <https://doi.org/10.1002/CAM4.4737>
- Penn, I. W., Chang, Y. C., Chuang, E., Chen, C. M., Chung, C. F., Kuo, C. Y., & Chuang, T. Y. (2019). Risk factors and prediction model for persistent breast-cancer-related



- lymphedema: A 5-year cohort study. *Supportive Care in Cancer*, 27(3), 991–1000. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4388-6>
- Ridner, S. H., Dietrich, M. S., Boyages, J., Koelmeyer, L., Elder, E., Hughes, T. M., French, J., Ngui, N., Hsu, J., Abramson, V. G., Moore, A., Shah, C., & Ridner, S. (2021). A randomized clinical trial of bioimpedance spectroscopy or tape measure triggered compression intervention in chronic breast cancer lymphedema prevention. *MedRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2021.10.12.21264773>
- Rosendahl, E., Lundin-Olsson, L., Kallin, K., Jensen, J., Gustafson, Y., & Nyberg, L. (2003). Prediction of falls among older people in residential care facilities by the Downton index. *Aging Clinical and Experimental Research*, 15(2), 142–147. <https://doi.org/10.1007/BF03324492>
- Seven, M., Bagcivan, G., Pasalak, S. I., Oz, G., Aydin, Y., & Selcukbiricik, F. (2021). Experiences of breast cancer survivors during the COVID-19 pandemic: A qualitative study. *Supportive Care in Cancer*, 29(11), 6481–6493. <https://doi.org/10.1007/S00520-021-06243-4/TABLES/3>
- Shah, C., Arthur, D. W., Wazer, D., Khan, A., Ridner, S., & Vicini, F. (2016). The impact of early detection and intervention of breast cancer-related lymphedema: A systematic review. *Cancer Medicine*, 5(6), 1154–1162. <https://doi.org/10.1002/CAM4.691>
- Shah, C., Zambelli-Weiner, A., Delgado, N., Sier, A., Bauserman, R., & Nelms, J. (2021). The impact of monitoring techniques on progression to chronic breast cancer-related lymphedema: A meta-analysis comparing bioimpedance spectroscopy versus circumferential measurements. *Breast Cancer Research and Treatment*, 185(3), 709–740. <https://doi.org/10.1007/S10549-020-05988-6/FIGURES/3>
- Snell, K. I. E., Ensor, J., Debray, T. P. A., Moons, K. G. M., & Riley, R. D. (2018). Meta-analysis of prediction model performance across multiple studies: Which scale helps ensure between-study normality for the C-statistic and calibration measures? *Statistical Methods in Medical Research*, 27(11), 3505. <https://doi.org/10.1177/0962280217705678>
- Soran, A., Menekse, E., Girgis, M., DeGore, L., & Johnson, R. (2016). Breast cancer-related lymphedema after axillary lymph node dissection: Does early postoperative prediction model work? *Supportive Care in Cancer*, Mar;24(3):1413-9. doi: 10.1007/s00520-015-2933-0. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26349574.
- Vignes, S., Fau-Prudhomot, P., Simon, L., Sanchez-Bréchet, M. L., Arrault, M., & Locher, F. (2020). Impact of breast cancer-related lymphedema on working women. *Supportive Care in Cancer*, 28(1), 79–85. <https://doi.org/10.1007/S00520-019-04804-2/TABLES/4>



- Wang, L., Li, H. P., Liu, A. N., Wang, D. B., Yang, Y. J., Duan, Y. Q., & Zhang, Q. N. (2017). A scoring system to predict arm lymphedema risk for individual Chinese breast cancer patients. *Breast Care*, 11(1), 52-6. <https://doi.org/10.1159/000443491>
- Wei, X., Lu, Q., Jin, S., Li, F., Zhao, Q., Cui, Y., Jin, S., Cao, Y., & Fu, M. R. (2021). Developing and validating a prediction model for lymphedema detection in breast cancer survivors. *Eur J Oncol Nurs*, 54, 102023. [https://doi: 10.1016/j.ejon.2021.102023](https://doi.org/10.1016/j.ejon.2021.102023)
- Yuan, Q., Hou, J., Zhou, R., Liao, Y., Zheng, L., Jiao, C., Zhou, W., & Wu, G. (2021). Development and validation of an intraoperative nomogram to predict breast cancer-related lymphedema based on the arm lymphatics distribution. *Ann Surg Oncol*, 28(12), 7319-7328. <https://10.1245/s10434-021-09982-0>

6. DISCUSIÓN





6. DISCUSIÓN

Pese a que los resultados de cada estudio han sido discutidos en las correspondientes publicaciones, en este apartado se discuten los resultados en base a las dos hipótesis planteadas en la tesis doctoral.

Este trabajo aporta un modelo válido y fiable para detectar el riesgo de linfedema secundario al cáncer de mama en mujeres tras tratamiento quirúrgico en población europea. Además, también se ha comprobado su validez temporal. Este es el primer trabajo realizado con una muestra de mujeres de nuestro entorno, por lo que sus resultados serán extrapolables a la población europea.

Además, se ha consensuado a nivel internacional una intervención multidisciplinar para la prevención del linfedema secundario al cáncer de mama donde todos los profesionales de las diferentes especialidades involucrados en la atención de estas mujeres han participado.

En relación al modelo predictivo aportado (1ª hipótesis planteada en la tesis) se analizó la historia clínica de una muestra de 504 mujeres intervenidas de CM⁶⁹, y se identificaron los factores de riesgo de linfedema después del vaciamiento axilar. Cinco son los factores de riesgo identificados: el nivel de disección axilar, el estado de los ganglios linfáticos, las complicaciones postcirugía, el IMC y el número de ganglios linfáticos extraídos. Estos resultados subrayan la importancia de la técnica quirúrgica como principal factor de riesgo más que factores personales de las pacientes, a excepción del IMC.

Los hallazgos del estudio coinciden con diversos estudios donde se analizan los factores de riesgo principales para el LE^{1,35,45,49,53,61}. Entre ellos, uno de los trabajos referentes en el ámbito¹ identificó a través de una revisión



sistemática, que los factores de riesgo que tuvieron un alto nivel de evidencia fueron la cirugía poco conservadora (es decir, disección de ganglios linfáticos axilares, mayor número de ganglios linfáticos extraídos y mastectomía) y el hecho de tener sobrepeso u obesidad. Estos factores coinciden tanto en la extensión de la cirugía como en el sobrepeso/obesidad con nuestro estudio. Recientemente, en una cohorte retrospectiva de 775 pacientes tras cirugía de CM también se identificó el IMC elevado, el vaciamiento axilar (uno de los criterios de inclusión de nuestras pacientes fue el vaciamiento axilar) y las complicaciones postcirugía como la infección como factores de riesgo de BCRL. Por el contrario, la quimioterapia, el ejercicio en la extremidad afectada y la participación activa en actividad física también se mostraron significativos, sin coincidir con nuestro trabajo¹⁸⁸. Por su parte Kim et al.¹⁹³, con el objetivo de evaluar la asociación entre el número de ganglios extraídos y el riesgo de linfedema de la extremidad intervenida, determinaron que el elevado IMC, la mastectomía (frente a cirugía conservadora de la mama), el vaciamiento axilar y la radioterapia fueron los factores de riesgo significativos.

El IMC se comporta como la variable común en casi todos los estudios que lo han analizado^{1,72,74,75,194-196} y es el único factor que no depende de la técnica quirúrgica empleada⁶⁹. En uno de los estudios que analiza la mayor cohorte de pacientes de cáncer de mama (n=1173) observaron que las pacientes con IMC elevado en el momento del diagnóstico tenían más riesgo de tener aumento de volumen de la extremidad afectada⁸⁹. Por otro lado, Tsai et al.⁷⁴ en una revisión sistemática que incluyó 461 estudios, evidenciaron cómo la disminución de peso reducía de forma significativa el volumen del brazo hinchado, y en el mismo sentido, el *Women in steady exercise research trial*⁸⁴, concluye que la disminución de peso en mujeres obesas favorece la disminución de la inflamación en la extremidad afecta. Por el contrario, Roberts et al.¹⁹⁷ concluyeron que, aunque se puede recomendar la pérdida de peso como parte de una rutina saludable, la pérdida de peso por sí sola no disminuye el riesgo de desarrollar BCRL. Por ello, recomendaciones de cambios de hábitos alimentarios para reducir el sobrepeso son medidas de prevención necesarias en estas pacientes, aunque no la única, sino que debe ir acompañada de otras medidas preventivas.



Las complicaciones postoperatorias, como la infección, el seroma o el edema temprano son también factores de riesgo. Estudios previos coinciden con lo expuesto^{35,64,67,91,198,199}. Toyserkani et al.⁶⁴ concluyeron que la aparición de seroma postoperatorio duplica el riesgo de BCRL.

Cabe destacar que la disección axilar (ALND) comporta una alteración del sistema linfático y, en consecuencia, del sistema inmunológico. El ALND se presenta como uno de los principales factores de riesgo a presentar LE²⁰⁰ coincidiendo con nuestro análisis. Se estima que las pacientes con ALND, en comparación con técnicas conservadoras, se multiplican hasta por cuatro el riesgo⁵⁷. La incidencia de BCRL varía entre el 11% al 57% cuando se realiza una ALND²⁰¹. Una medida que ayudaría a minimizar el riesgo de BCRL sería disminuir el número de ganglios diseccionados. Varios estudios relacionados²⁰²⁻²¹¹ con el tratamiento quirúrgico conservador de los ganglios, *Axillary reverse mapping* (ARM), coinciden con la repercusión de conocer el adecuado drenaje de la extremidad afectada y minimizar el riesgo de BCRL. Una reciente revisión sistemática²⁰⁹, concluyó que el ARM reducía los índices de LE en los ALND-ARM vs ALND convencional. También Noguchi et al.¹²² describieron cómo la ARM disminuye el riesgo de BCRL sin aumentar la posibilidad de recaída axilar. Además, en un ensayo clínico con 48 pacientes, Faisal et al.²⁰⁷ mostraron que el ARM es una técnica mínimamente invasiva que se puede realizar durante la disección de los ganglios linfáticos axilares, lo que ayuda a prevenir el desarrollo posterior de BCRL. Recientemente, un estudio RCT, concluyeron que los hallazgos obtenidos sustentan un cambio de abordaje quirúrgico cuando la disección axilar está justificada, sugiriendo que el ARM y disección axilar selectiva podría ser una alternativa a la ALND estándar para reducir la morbilidad relacionada con el tratamiento²¹².

Por todo ello es importante la formación de los cirujanos oncológicos de mama para la realización de la técnica del ARM y poner en práctica, una técnica poco invasiva²⁰⁷, que podría minimizar el impacto del vaciamiento axilar.

Este estudio plantea el reto en la cirugía oncológica de mama de conocer el número exacto de ganglios linfáticos en cada paciente como paso previo a determinar el riesgo de presentar BCRL; esto permitiría definir mejor los circuitos preventivos posteriores. Otra tendencia es la realización



profiláctica de quimioterapia para no realizar ALND²¹³. Los resultados son prometedores y esperanzadores para evitar minimizar al máximo el BCRL. En definitiva, se podría decir que la prevención cuaternaria es la real protagonista, definida como las medidas adoptadas para evitar, reducir y paliar el perjuicio provocado por la intervención médica.

Disponer de una herramienta de detección precoz del riesgo de BCRL en cada paciente, facilitaría el diseño de medidas de prevención y tratamiento y, por lo tanto, ayudarían a minimizar el riesgo de linfedema. Existe poca experiencia en modelos de cribado donde los modelos predictivos muestran posibles intervenciones preventivas en las pacientes de BCRL. Sin embargo, los modelos predictivos de riesgo en salud tienen una larga historia, muchos de ellos son estudios consolidados que demuestran la utilidad del mismo^{180-183,214-216}. Algunos buenos ejemplos son los que utiliza enfermería en el paciente geriátrico para la evaluación de úlceras por presión (UPP). Tanto Norton et al.²¹⁵ como Braden y Bergstrom²¹⁴, con sus estudios iniciaron la revolución en las personas con riesgo a presentar UPP.

En el campo del BCRL, un reciente estudio prospectivo, cuyo objetivo fue comparar el uso de la perimetría y la BIS para el diagnóstico precoz de BCRL en una cohorte de 138 pacientes, muestra que combinar múltiples métodos de detección para la identificación temprana de BCRL era la mejor línea de actuación²¹⁷. En esta misma línea de resultados, Vicini et al.²¹⁸, revisaron las mediciones de BIS de más de 500 pacientes para cuantificar la relación entre los cambios de las mediciones y el riesgo de una paciente de desarrollar BCRL. Los resultados muestran que los factores de riesgo para el desarrollo de BCRL se asociaron tanto con la magnitud como con el momento del cambio en las puntuaciones del BIS. Estos hallazgos demuestran la utilidad de las mediciones en serie, así como la importancia de disponer de modelos predictivos con los factores de riesgo en la población de estudio.

Los elementos esenciales para un buen programa de prevención de BCRL debería incluir un modelo predictivo que indique el riesgo que presenta la paciente, validado y sensible a la población de referencia⁶⁹, una estandarización de mediciones previas a la cirugía y un seguimiento durante los siguientes años postcirugía. Diferentes entidades involucradas en la patología linfática



y su prevención^{3,219,220}, subrayan la necesidad de monitorizar a las pacientes en riesgo a presentar BCRL. Dicha monitorización podría llevarse a cabo por enfermeras expertas en el ámbito. Desde la *American Society of Clinical Oncology*¹⁹⁸ se propuso la necesidad de la evaluación de los factores de riesgo y un plan preventivo para minimizar el riesgo de BCRL en todas las consultas de pacientes de CM. Dos estudios mostraron que a partir de programas preventivos de rehabilitación de la extremidad afecta, podría minimizar la severidad del BCRL. Ambos estudios concluyen que el tratamiento preventivo es más efectivo que únicamente la educación a la paciente y su monitorización^{198,221}.

En cuanto a la capacidad predictiva del modelo obtenido en el actual trabajo fue buena. El modelo es sensible, lo que significa que existe el 80% de probabilidad de desarrollar LE, cuando las pacientes están clasificadas con riesgo por el modelo predictivo.

Existe diversidad en los modelos predictivos diseñados hasta el momento; no obstante, la validación del modelo en muestras de pacientes del entorno es básico para su implementación.

Este modelo también ha sido validado temporalmente ya que se consideró necesario determinar su capacidad predictiva tras una pandemia mundial, donde los sistemas de salud cambiaron por completo la asistencia a los pacientes. Por una parte, los servicios especializados en la detección temprana del BCRL permanecieron cerrados como el servicio de rehabilitación, y, con la consecuente disminución en la capacidad para prevenir y/o controlar el BCRL, con un efecto significativo en los resultados funcionales y el bienestar emocional y psicosocial de las pacientes de CM²²².

Los resultados muestran que el modelo predictivo es sensible, por lo tanto, tiene muy buena capacidad para detectar la enfermedad en las pacientes.

Conociendo el grado de riesgo que presenta cada paciente se podrán determinar las futuras líneas de actuación para la prevención del BCRL. Logrando la temprana derivación a programas específicos para la prevención del LE y de esta forma poder mejorar los resultados de salud de las pacientes y minimizar los costes sanitarios derivados de la cronificación de la patología^{221,223}.



A modo de limitaciones de este trabajo para la obtención del modelo predictivo en nuestra población destacaríamos el propio diseño retrospectivo, haciendo necesarios estudios prospectivos. Otra limitación es la relacionada con el diagnóstico de BCRL en las historias clínicas; actualmente no existe un consenso internacional para su diagnóstico y ello comporta que como se depende de distintos profesionales para su diagnóstico, existe el riesgo de no haber incluido a alguna afectada. En el caso del tratamiento radioterápico, fue recogida la información con respuesta binaria, aunque lo realmente indicado hubiera sido según el lugar en que se irradió a la paciente. Esto no fue posible ya que no se recogía en las historias clínicas. El estudio fue realizado en el área urbana de Barcelona también exige estudios multicéntricos futuros que incluyan más áreas rurales.

Otra limitación es que sólo se incluyen dos hospitales terciarios de Barcelona en la validación temporal, al igual que cuando se diseñó el estudio. Sería necesaria la validación externa del modelo incluyendo otros centros tanto nacionales como internacionales para poder extender su uso.

Respecto a la **segunda aportación de este trabajo (2ª hipótesis de esta tesis), una intervención multidisciplinar para la prevención del linfedema secundario al cáncer de mama consensuado a nivel internacional** con la participación de todos los profesionales de las diferentes especialidades involucradas en la atención de estas mujeres, supone un gran avance para la atención y tratamiento de estas mujeres.

El verdadero reto de este estudio consistió en determinar a nivel internacional diferentes intervenciones multidisciplinarias para la prevención del BCRL. Especialidad por especialidad se decidieron las diferentes intervenciones y después de la puesta en común con todos los panelistas.

El primer bloque de intervenciones consensuadas reúne siete actividades centradas en recomendaciones generales. Dichas recomendaciones generales, tienen como objetivo asegurar que la paciente disponga de la información necesaria para llevar a cabo medidas de autocuidado y cambios de estilo de vida tras la cirugía axilar. También ha de ser capaz de reconocer signos de alarma asociados a la infección cutánea y posible aparición de



BCRL. Esta sección de recomendaciones se centra en la importancia de la información para que las pacientes puedan ser protagonistas de su autocuidado y sepan tomar decisiones frente a efectos adversos.

Diferentes estudios muestran la importancia de la información, educación y el conocimiento en las pacientes de cáncer de mama sobre el LE^{198,224-228}. Tandra et al.¹⁹⁸ determinaron que uno de los puntos clave para la prevención y manejo del BCRL era la educación al paciente en riesgo y conocer los circuitos de inicio de tratamiento para poder derivar a las pacientes cuando fuera necesario. También en un estudio transversal con 136 superviviente de CM se concluye que las pacientes que recibieron información sobre el BCRL redujeron significativamente los síntomas y aumentaron el conocimiento sobre el LE²²⁴. Por su parte Sherman et al.²³⁵ señalaron que las mujeres que tenían una comprensión clara sobre el LE, eran más capaces de buscar ayuda profesional especializada si debutaban con algún síntoma. Además, para estas pacientes, la angustia psicológica asociada con el riesgo de linfedema se asoció con una mayor adherencia a buscar ayuda profesional especializada. Otro estudio²²⁶ relaciona el cumplimiento de los programas preventivos con la reducción de la incidencia, el grado y los efectos del LE. Y para finalizar el bloque de educación e información al paciente, un ensayo clínico sobre los efectos de unas intervenciones de enfermería para la prevención del BCRL de forma domiciliaria, muestra que estas actividades realizadas regularmente pueden crear cambios positivos en las pacientes en cuanto al conocimiento y prevención del LE²²⁷.

La OMS define la promoción de la salud como: *el proceso que permite a las personas incrementar el control sobre su salud*²³⁹. El concepto de *health literacy*, establece esas bases de promoción de la salud y conocimiento como vehículo principal para la prevención de secuelas y patologías¹⁷⁷. En este sentido, el primer bloque sobre información necesaria a las pacientes que van a ser intervenidas de CM, se podría traducir en un programa educativo dirigido a las pacientes que van a ser intervenidas de cáncer de mama para hacerlas protagonistas de su propio autocuidado. Los profesionales de enfermería son clave en dicho programa tanto en la promoción de la salud, como para guiar los cuidados preventivos dentro del equipo multidisciplinar.



En el segundo bloque se consensuaron intervenciones para una aproximación terapéutica donde la prevención del BCRL es un punto clave e integrado en el tratamiento del cáncer de mama. Se dividieron las intervenciones en las diferentes especialidades para el tratamiento de CM como cirugía, oncología, medicina nuclear, radiología y radioterapia. Algunas propuestas generaron debate como por ejemplo una de las intervenciones propuestas sobre la implementación de la cirugía profiláctica en el BCRL, específicamente la derivación linfático-venosa en pacientes que se demuestre una interrupción del SL en el momento de la cirugía del CM. Actualmente la evidencia científica muestra que la derivación linfático-venosa profiláctica en pacientes con linfadenectomía puede reducir la incidencia de LE²³⁰⁻²³⁴; no obstante, se requieren más estudios para evaluar la eficacia de dicha intervención²³⁵. Por ello este ítem no obtuvo consenso hasta la segunda ronda Delphi. Respecto a la recomendación sobre la irradiación de los niveles de Berg que no estén intervenidos no se alcanzó consenso, aunque el exceso de radioterapia es un factor predisponente a presentar BCRL^{57-59,187}. También alcanzó consenso en segunda ronda la intervención sobre los resultados del estudio AMAROS⁶². En dicho estudio la tasa de linfedema en las pacientes con ALND fue del 23% frente al 11% de las pacientes con tratamiento de radioterapia en un seguimiento a cinco años.

En el contexto de la rehabilitación y fisioterapia oncológica se determinó como principal objetivo estimular los ejercicios de rehabilitación (movilización) y la actividad física (fuerza) como herramienta primordial en la prevención del linfedema secundario al cáncer de mama. Todos los ítems fueron consensuados en la primera ronda, aunque vale la pena realizar algunos comentarios. Sobre la monitorización de las pacientes, por ende, los programas de screening, se propuso: “Hacer una perimetría y espectrometría de bioimpedancia (BIS) previa a la cirugía y postcirugía al 1 / 3 / 6 / 12 meses en las pacientes con vaciamiento axilar”. No obstante, se incluyó en la decisión final que cada unidad o servicio especializado defina su protocolo de acuerdo con sus recursos. A pesar de esta adaptación, este ítem es muy importante dado que los programas de screening para la detección temprana del BCRL son fundamentales de acuerdo con la ISL³, la *National Comprehensive Cancer Network*²²² y la *American Society of Breast Surgeon*²²³. De esta forma, se podría conocer el estado de la paciente antes de cualquier



cambio e iniciar actividades de prevención ante cualquier signo de alarma. Establecer como parte de los circuitos preventivos la vigilancia durante, como mínimo, el primer año, es clave en la prevención del BCRL.

Respecto a la disponibilidad de unidad de rehabilitación/fisioterapia abierta a las pacientes parece más eficaz que controles anuales durante años. Aunque no existe la fórmula ideal para todos los centros de salud, dada la variabilidad de pacientes según área geográfica o vivencias personales, la opción de un servicio con amplia disponibilidad podría ayudar a disminuir el estrés de cada paciente por la aparición del LE. Por el contrario, si la paciente muestra necesidad de monitorización continua, sería importante ofrecerlo basándonos en el modelo de atención individualizada.

En un tema aparte pero relacionado, cabe destacar el fuerte consenso entre los expertos sobre la importancia del ejercicio terapéutico como estrategia de tratamiento y prevención. Diversos estudios avalan esta intervención^{79,81,83}.

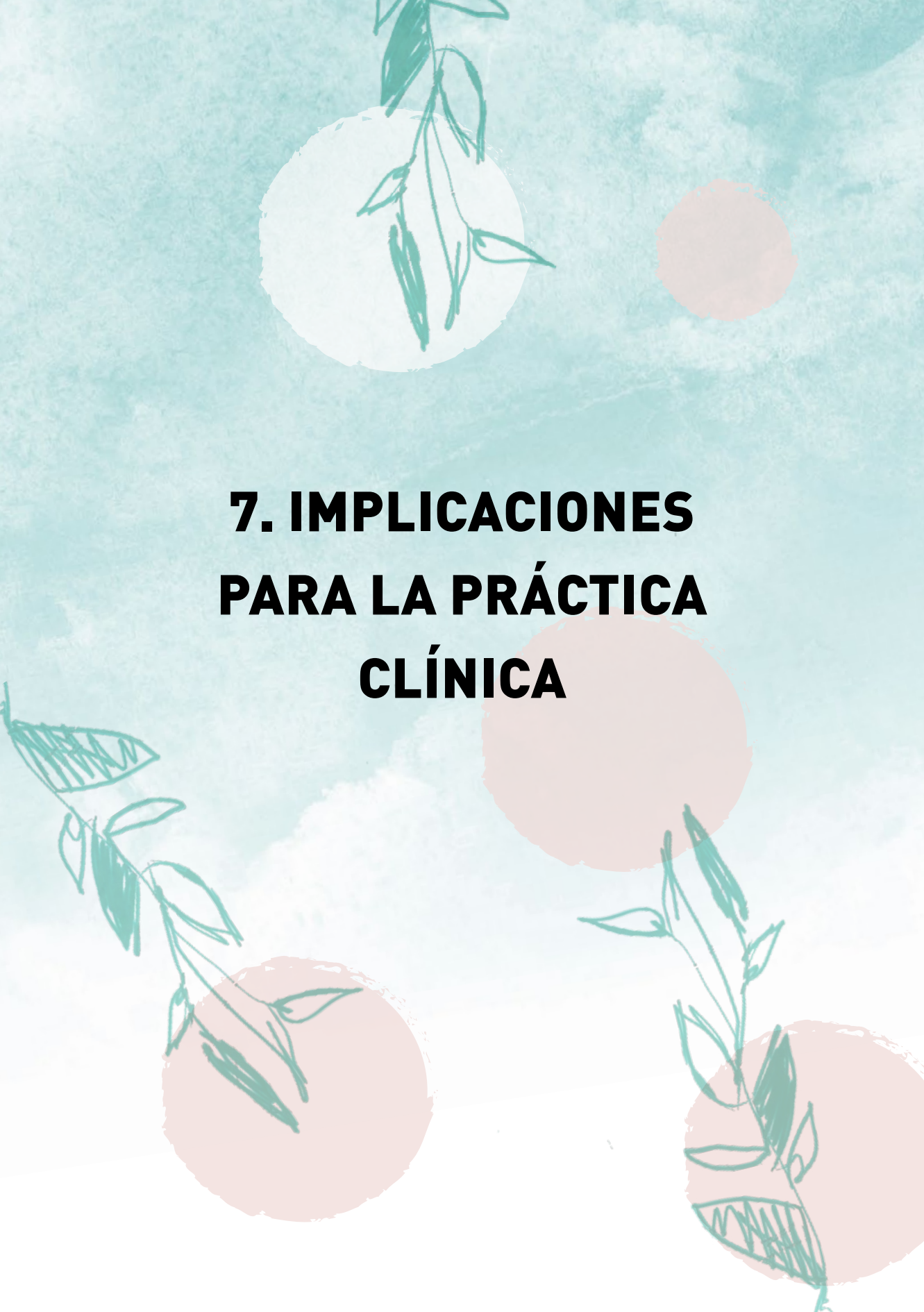
Las recomendaciones nutricionales forman parte del último bloque de intervenciones: mantener un peso estable y evitar el sobrepeso y la obesidad. Tanto la obesidad como el sobrepeso tienen un importante reconocimiento como factor de riesgo para presentar BCRL. La finalidad de este bloque era consensuar actividades que pudieran minimizar el incremento del IMC en estas pacientes. La mayoría de ellas están o han estado en tratamientos hormonales o quimioterápicos que inducen aumento de peso. Por ello, las recomendaciones nutricionales son cruciales en las acciones de promoción de la salud para minimizar la obesidad en estas pacientes. Es importante incluir el papel de la nutricionista en las unidades de mama y los procesos oncológicos, ya que, se necesita un enfoque de salud nutricional en todas las pacientes tanto obesas como las que no, que estén en riesgo de BCRL.

En cuanto a las limitaciones de este estudio de consenso se encuentra la heterogeneidad de los expertos incluidos, algunos profesionales desconocían algunas medidas que se preguntaba en el cuestionario debido a la alta especialización; no obstante, con la respuesta tipo Likert se minimizó



esta limitación. Asimismo, la heterogeneidad del grupo de expertos también supone una fortaleza ya que, incluir a todos los profesionales sanitarios del tratamiento del CM, permite tener un enfoque totalmente holístico para la prevención del BCRL.

Asimismo, la mayor fortaleza de este trabajo es la gran aceptación de los ítems elaborados en el grupo nominal. Este punto subraya el conocimiento de los profesionales dedicados al tratamiento del CM sobre la prevención del BCRL, y la necesidad de implementarlos en nuestra práctica habitual.



7. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA



7. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Este trabajo ha identificado los factores de riesgo predisponentes a presentar linfedema en una muestra de población europea. El factor más fuerte es el nivel de disección axilar. Por ello, una prioridad para la práctica clínica y por lo tanto para la prevención del linfedema secundario al cáncer de mama, es la preservación del máximo número de ganglios linfáticos en un vaciamiento axilar. Por ello, se requiere repensar la cirugía hacia modelos más conservadores, implementando técnicas como el ARM en la práctica habitual y evitar el daño quirúrgico al máximo.

Asimismo, la implementación del modelo predictivo diseñado como instrumento de detección precoz y prevención facilitará la identificación de factores de riesgo y, por lo tanto, el diseño de planes de atención individualizada para la prevención del linfedema en mujeres intervenidas de cáncer de mama.

Secundariamente, para conocer la probabilidad de presentar linfedema, se diseñó una aplicación móvil para agilizar el proceso con el nombre Lymphedema Risk Index (LERI) en modo de calculadora. La aplicación proporciona el % de riesgo (probabilidad) que presenta cada paciente después de la intervención quirúrgica. Para calcular la probabilidad de aparición de linfedema los pasos fueron:

- **Recopilar la siguiente información:**
 - a. Peso: en kg, dos decimales
 - b. Altura: en metros, dos decimales
 - c. Número de ganglios linfáticos extraídos: número



- d. Estado de los ganglios: variable binaria (Positivo (1), negativo (0)).
- e. Nivel disección axilar: Tres categorías excluyentes
 1. I o I/II
 2. II
 3. I/III, II/III, I/II/III

Se codificará como dos variables binarias dummy siendo la categoría 1 la referencia:

Q2dis:

1. Positive (1)
2. Negative (0)

Q3dis:

1. Positive (1)
2. Negative (0)

- f. Complicaciones post-quirúrgicas (Positivo (1), negativo (0)).

- **Calcular IMC:**

$$\text{IMC} = \text{weight}/\text{height}^{**2}$$

- **Calcular función logit:**

$$\text{logit} = B0 + B1*\text{IMC} + B2*\text{nodeNUM} + B3*\text{nodePos} + B4_1*Q2\text{pos} + B4_2*Q3_pos + B5*\text{complic}$$

Variable	Variable	Parameter	B
Constante		B0	-3,418
IMC	IMC	B1	0,054
Nº de nodos linfáticos extraídos	nodeNum	B2	0,035
Nodos positivos	nodePos	B3	0,636
Dissection (cuadrante)	Q2dis	B4_1	0,128
	Q3dis	B4_2	0,794
Complicaciones post-quirúrgicas	complic	B5	0,515

- **Calcular probabilidad de linfedema (en %)**

$$\text{Prob} = 100 / (1 + \text{EXP}(-\text{logit}))$$



El acceso al modelo a través de plataformas virtuales/aplicaciones móviles sería un elemento que facilitaría el uso del mismo por parte de los equipos multidisciplinares. Además, disponer del modelo de una forma fácil y accesible ayudará a evaluar el BCRL y a crear circuitos preventivos de una forma individualizada. Lograr una derivación precoz a programas específicos para la prevención del LE mejorará los resultados de salud de las pacientes y minimizará los costes sanitarios derivados de la cronificación de la patología.

Los resultados evidencian la necesidad de un enfoque en el cuidado de una forma holística, donde la enfermería especializada tiene un papel protagonista dentro de los equipos de las unidades de mama, facilitando la integración de los cuidados y la visión global del proceso. El rol enfermero en la gestión de los recursos y su participación en la toma de decisiones para la prevención del LE, hace que sea un buen referente para la población de riesgo. Este trabajo pone de manifiesto la necesidad de establecer circuitos preventivos universales, fijando como prioridades el desarrollo de conocimiento, de habilidades y de confianza en la paciente con riesgo de linfedema.

Contar con un plan de prevención del linfedema multidisciplinar y consensuado a nivel internacional, ayudará a definir la mejor estrategia de prevención del BCRL entre los distintos profesionales responsables del tratamiento del CM. El manejo de la patología mamaria desde un enfoque multidisciplinar e integrativo, facilitará una adecuada coordinación para la detección y atención de todos los factores de riesgo. La implementación de este trabajo interdisciplinar contribuirá a la disminución de la incidencia del linfedema.

La *Health Literacy*¹⁷⁷, es el concepto más adecuado para describir las repercusiones para la práctica enfermera que conlleva la creación del acuerdo internacional. Las enfermeras son las profesionales que entre sus responsabilidades se encuentra la promoción de la salud. Dotar a las pacientes de conocimiento preciso, sencillo y honesto facilitará a las pacientes seguridad a la hora de afrontar un tratamiento. El primer bloque de intervenciones consensuadas en el segundo trabajo de esta tesis, establece la información que las pacientes deberían conocer para la prevención del BCRL, se mostraría como uno de los



planes educativos a proporcionar a todas las pacientes en riesgo a presentar LE. Un programa de educación integral donde el foco sea proporcionar la información necesaria a las pacientes para promover el autocuidado y los distintos signos de alarma.

Por último, destacar la importancia de la especialización de los profesionales de la salud para la prevención y tratamiento del linfedema. Se requieren clínicas especializadas que reúnan a todos los especialistas responsables de promover las medidas preventivas adecuadas para evitar la aparición del linfedema y de esta forma sistematizar la atención y prevención del BCRL. Existen algunas experiencias de unidades multidisciplinarias que colaboran en la prevención y tratamiento integral del LE. Por ejemplo, la Clínica Planas se dispone de dicha unidad denominada UTIL (Unidad Tratamiento Integral del Linfedema), donde todos los profesionales especializados, se reúnen con un propósito en común: la prevención y tratamiento del LE. Analizar el impacto que supone para las mujeres con riesgo de linfedema ser tratadas en una unidad de estas características será una de las futuras líneas de investigación.



8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN



8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Uno de los siguientes trabajos debería ser la validación externa del modelo predictivo diseñado. Incluir diferentes centros (estudio multicéntrico), con distintos perfiles de pacientes permitirá obtener resultados extrapolables y generalizables.

Determinar la eficacia del conjunto de intervenciones recomendadas en el consenso internacional y evaluar su impacto en la incidencia del BCRL es otra de las líneas de investigación derivadas de esta tesis. Este estudio permitiría conocer la facilidad de acceso a las recomendaciones, necesidades formativas de los profesionales envueltos y el seguimiento de las intervenciones donde enfermería podría monitorizar. Sin embargo, esto requerirá el diseño e implementación de programas de salud dirigidos a las pacientes que van a ser intervenidas de CM. Uno de estos diseños se basará en las intervenciones consensuadas en el primer bloque de intervenciones consensuadas en el segundo trabajo de esta tesis y que tienen que ver con la información que debe facilitarse a cada paciente. En el anexo 2 se facilita el programa de formación; las enfermeras serán las responsables de proporcionar dicha información con el objetivo principal de determinar si la implementación de una intervención enfermera es eficaz para prevenir el linfedema secundario al cáncer de mama. Será necesario evaluar, en primer lugar, la factibilidad de implementar dicha intervención y posteriormente evaluar la eficacia de la intervención de programa de educación para la prevención del linfedema secundario al cáncer de mama. Cabe destacar que en la actualidad se han iniciado los contactos pertinentes con el hospital para participar y se ha creado el protocolo para presentar al comité de ética para la realización del estudio piloto para poder evaluar la eficacia de la intervención enfermera (anexo 3).



También sería necesario seguir con el estudio para mejorar la calidad de vida de estas pacientes una vez no se ha podido prevenir el LE. Únicamente existe una escala validada exclusiva de BCRL en el año 2015 referente a la calidad de vida, la ULL-27e (164). Se requeriría la validación de esta escala u otras específicas de BCRL en muestras de pacientes de nuestro contexto y así, evaluar el impacto del linfedema en mujeres que han sido intervenidas de cáncer de mama.

La necesidad de consensuar los sistemas de medición que permitieran disponer de un diagnóstico universal y por ello dotar de un sistema más robusto a la hora de comparar los resultados. Disponer de un *gold estándar* de medición facilitaría evidencia en el campo del LE.

Y por último y no menos importante, la idea que surgió de las discusiones conjuntas en el seno de este trabajo. Se trata de definir y validar la etiqueta diagnóstica enfermera de Riesgo de Linfedema en la prestigiosa sociedad científica de referencia en el diagnóstico enfermero, NANDA (North American Nursing Diagnosis Association). Una oportunidad para contribuir a nivel mundial en la dicha conciencia social y sobre todo profesional, tan necesaria, y continuar progresando en la práctica diaria enfermera tan importante y con tanta falta de protagonismo en el mundo de la linfología. Disponer de esta etiqueta diagnóstica será útil para determinar los factores causales además de objetivar los factores relacionados y consecuentemente, posibles tratamientos y/o prevención de la enfermedad.

9. CONCLUSIONES

The background of the page is a light teal color with a subtle, textured pattern. It features several decorative elements: a large white circle at the top center containing a green leaf sketch; a smaller orange circle to its right; a large orange circle in the middle; and two more orange circles at the bottom, each containing a green leaf sketch. The overall design is clean and modern.



9. CONCLUSIONES

- El modelo diseñado para predecir el riesgo de linfedema secundario a cáncer de mama en mujeres españolas tras el tratamiento quirúrgico es el primer modelo de predicción de riesgo en población europea y tiene una buena sensibilidad y capacidad predictiva en esta población.
- Los factores que contribuyen al riesgo de linfedema secundario al cáncer de mama en la población estudiada y que conforman el modelo predictivo son: el nivel de disección de los ganglios linfáticos, el estado de los ganglios linfáticos, las complicaciones postcirugía, el índice de masa corporal y el número de ganglios linfáticos extraídos.
- El factor que más contribuye al riesgo de linfedema secundario a cáncer de mama del modelo predictivo fue el nivel de disección de los ganglios linfáticos; el riesgo aumenta con el mayor número de ganglios extirpados.
- El único factor del modelo predictivo relacionado con las pacientes fue el índice de masa corporal.
- Una de las mejores técnicas de prevención del linfedema secundario al cáncer de mama serán las estrategias quirúrgicas conservadoras que preserven el mayor número de ganglios.
- La validación temporal del modelo de predicción del riesgo de linfedema confirma una buena capacidad predictiva para detectar mujeres con riesgo de linfedema secundario al cáncer de mama tras la cirugía.



- También se confirma la capacidad de implementarse en la práctica clínica para la predicción de riesgo de linfedema.
- El modelo es una herramienta sencilla y fácil de utilizar para la predicción del riesgo de linfedema y puede ayudar a los equipos a evaluar el riesgo de linfedema de forma individualizada e implementar estrategias de prevención oportunas.
- Este modelo de predicción del riesgo de linfedema secundario al cáncer de mama subraya la importancia de un enfoque holístico e integrado para el cuidado de las mujeres con cáncer de mama.
- Las enfermeras con conocimientos especializados en linfedema tienen un papel clave que desempeñar para garantizar que las mujeres reciban una atención holística e individualizada.
- El estudio de consenso internacional aporta una estrategia para la prevención multidisciplinaria del linfedema secundario al cáncer de mama, establece recomendaciones y una plataforma para crear guías clínicas orientadas a sistematizar la atención individualizada.
- El consenso brinda a los profesionales de todas las disciplinas involucradas en la atención del cáncer de mama pautas sobre la mejor manera de prevenir el linfedema secundario a cáncer de mama y, por lo tanto, puede usarse para establecer vías de tratamiento multidisciplinario destinadas a reducir su incidencia.



10. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA



10. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

10.1 Artículos originales que componen esta tesis doctoral

- **Prólogo: Martínez-Jaimez P**, Masia J, Forero CG, Fuster P, Monforte-Royo C. Hidden Costs in Breast Cancer-Related Lymphedema. *Semin Oncol Nurs*. 2021;37(2):151118. doi: 10.1016/j.soncn.2021.151118. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33642115 [Factor de Impacto: 3.527, 2021 Journal Citation Reports (Clarivate Analytics): 10/125 (NURSING, Science Edition)].
- **Publicación 1: Martínez-Jaimez P**, Armora Verdú M, Forero CG, Álvarez Salazar S, Fuster Linares P, Monforte-Royo C, Masia J. Breast cancer-related lymphoedema: risk factors and prediction model. *J Adv Nurs*. 2022;78(3):765-775. doi: 10.1111/jan.15005 [Factor de Impacto: 3.057, 2021 Journal Citation Reports (Clarivate Analytics): 21/125 (NURSING, Science Edition)].
- **Publicación 2: Martínez-Jaimez P**, Fuster Linares P, Piller N, Masia J, Yamamoto T, López-Montoya L, Monforte-Royo C. Multidisciplinary preventive intervention for breast cancer-related lymphedema: An international consensus. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2022 Nov;31(6):e13704. doi: 10.1111/ecc.13704 [Factor de Impacto: 2.328, 2021 Journal Citation Reports (Clarivate Analytics): 48/125 (NURSING, Science Edition)].



- **Publicación 3: Martínez-Jaimez P**, Fuster Linares P, Masia, J, Jane P, Monforte-Royo C. Temporal validation of a risk prediction model for breast cancer-related lymphoedema in European population: a retrospective study. *Under review*.

10.2 Comunicaciones presentadas en congresos

- **Martínez-Jaimez P**. Evaluación del riesgo de linfedema. Póster presentado en: 3er Congreso Español de la Mama. 2017 oct 19-21; Madrid, España.
- **Martínez-Jaimez P**. (ponencia). Tratamiento quirúrgico del linfedema secundario. Ponencia presentada en: 3er Congreso Español de la Mama. 2017 oct 19-21; Madrid, España.
- **Martínez-Jaimez P**. Enfermería en la reconstrucción mamaria y cirugía del linfedema. Ponencia presentada en: I Jornada enfermería en cirugía de mama. Asociación Española de Cirujanos de mama. 2019 jun 16; Valencia, España.
- **Martínez-Jaimez P**. El rol de la enfermería en el tratamiento del linfedema: Lymphedema Nurse Navigator. Ponencia presentada en: Congreso Nacional Los Nuevos retos de las enfermeras en el S.XXI. 2019 nov 6-8; Barcelona, España.
- Conde M, **Martínez-Jaimez P**. Influencia de la dieta baja en grasas en pacientes con linfedema secundario al cáncer de mama. Ponencia presentada en: Congreso Nacional Los Nuevos retos de las enfermeras en el S.XXI. 2019 nov 6-8; Barcelona, España.
- **Martínez-Jaimez P**, Armora Verdú M., Forero CG, Álvarez Salazar S, Fuster Linares P, Monforte-Royo C, Masia J. Linfedema secundario al cáncer de mama: factores de riesgo y modelo predictivo. Póster presentado en: 5º Congreso de la Mama. 2021 oct 22-23; online.



- **Martínez-Jaimez P**, Armora Verdú M., Forero CG, Álvarez Salazar S, Fuster Linares P, Monforte-Royo C, Masia J. Linfedema secundario al cáncer de mama: factores de riesgo y modelo predictivo. Póster presentado en: XX Congrès Català de Sinologia i Patologia Mamària. 2022 16 Jun; Mataró, España.
- **Martínez-Jaimez P**, Armora Verdú M, Forero CG, Álvarez Salazar S, Fuster Linares P, Monforte-Royo C, Masia J. Breast cancer-related lymphedema: risk factors and prediction model. Póster presentado en: 46th European Society of Lymphology Congress. 2022 Jun 16-18; Asís, Italia.
- **Martínez-Jaimez, P.**, Fuster Linares P, Masia J, Monforte-Royo C. Design of a multidisciplinary preventive intervention for breast cancer-related lymphedema: an international consensus. Póster presentado en: 46th European Society of Lymphology Congress. 2022 Jun 16-18; Asís, Italia.
- **Martínez-Jaimez, P.**, Fuster Linares, P., Piller, N., Yamamoto, T., Masia, J., López-Montoya, L., Monforte-Royo, C. Intervención preventiva multidisciplinar para el linfedema secundario al cáncer de mama: Consenso internacional. Póster presentado en: 40 Congreso SESPM, 16 Reunión SETS. 20-22 octubre 2022; Oviedo, España.

10.3 Artículos complementarios y colaboraciones en equipos de investigación

- Abdelfattah U, **Martínez-Jaimez P**, Clavero JA, Bellantonio V, Pons G, Masia J. Correlation between superficial and deep lymphatic systems using magnetic resonance lymphangiography in breast cancer-related lymphedema: Clinical implications. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2020 jun;73(6):1018-1024. doi: 10.1016/j.bjps.2019.11.053.
- Colaboración en el grupo de trabajo Vascular, del Proyecto de elaboración del nuevo Plan de rehabilitación, impulsado por la Dirección



General de Planificación en Salud y la Comisión Departamental para el Impulso Estratégico en la Atención Primaria y la Salud Comunitaria en el Sistema de Salud de Cataluña, entre los meses de febrero y mayo de 2021. Pendiente de publicación oficial (ver anexo 4).

10.4 Capítulos de libros

- Masia J, Pomata CD, **Martínez-Jaimez P.** Liposuction as a Viable Treatment for End-Stage Upper Extremity Lymphedema. In: Allen Gabriel. Spear's Surgery of the Breast: Principles and Art. 4TH Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021. p. 292-323.
- Masia J, Pomata CD, **Martínez-Jaimez P.** Breast Reconstructive Surgery. In: Maruccia M, Giudice G. Plastic and Reconstructive Surgery. Switzerland: Springer Cham; 2022. p. 383-400.

10.5 Proyectos competitivos, premios y distinciones

Proyecto competitivo (anexo 5):

Título: Detección del riesgo y prevención del linfedema secundario al cáncer de mama: diseño de un abordaje multidisciplinar.

- Investigadora Principal: Patricia Martínez Jaimez
- Investigadores del equipo: Cristina Monforte Royo, Pilar Fuster Linares, Miriam Armora Verdú, Carlos García Forero.
- Entidad financiadora: Fundació Societat i Infermeria del Col·legi Oficial d'Infermeres i Infermers de Barcelona
- Código asignado: PR-378/2019
- Duración del proyecto: 36 meses
- Importe concedido: 2310€



Premios:

- Premio del público en el concurso “Mi tesis en 4’’. Fundación Catalana para la investigación y la innovación (FCRI). Barcelona, 17/05/2019.
- Segundo premio del Concurso “Mi tesis en 4’’. Fundación Catalana para la investigación y la innovación (FCRI) Barcelona, 17/05/2019.

10.6 Formación pre-doctoral

Formación pre-doctoral con estancias en distintas sedes durante tres años académicos no consecutivos en la European Academy of Nursing Science (EANS) (ver anexo 6 certificado de los tres años como participante).

- **1er año EANS Summer School.** Sede en Ghent University, programa de formación desde el 2-13 Julio 2018.
- **2º año EANS Summer School:** Sede en Lisboa University, programa de formación desde el 8-12 Julio 2019.
- **3er año EANS Summer School:** Sede en Vilnius University, programa de formación desde el 4-8 Julio 2022.



11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Disipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14:500–15.
2. O'Donnell TF, Allison GM, Iafrati MD. A systematic review of guidelines for lymphedema and the need for contemporary intersocietal guidelines for the management of lymphedema. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(4):676–84.
3. International Society of Lymphedema. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2020; 53(1):3–19.
4. Stout NL, Brantus P, Moffatt C. Lymphoedema management: an international intersect between developed and developing countries. Similarities, differences and challenges. *Glob Public Health.* 2012;7(2):107–23.
5. Greene AK, Slavin SA, Brorson H, editors. *Lymphedema.* Cham: Springer International Publishing; 2015.
6. Rockson SG, Rivera KK. Estimating the population burden of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1131:147–54.
7. Moffat CJ, Franks PJ, Doherty DC. Lymphoedema: an underestimated health problem. *QJM.* 2003;96(10):731–8.
8. International Lymphoedema Network. LIMPRINT [Internet]. Denmark: International Lymphedema Network 2022. Available from: <https://www.lympho.org/limprint/>
9. O'Cathain A, Croot L, Duncan E, Rousseau N, Sworn K, Turner KM, et al. Guidance on how to develop complex interventions to improve health and healthcare. *BMJ Open.* 2019; 15;9(8):e029954.
10. Masià J, Pons G, Rodríguez-Bauzá E. Barcelona Lymphedema Algorithm for Surgical Treatment in Breast Cancer-Related Lymphedema. *J Reconstr Microsurg.* 2016;32(5):329–35.
11. Loukas M, Bellary SS, Kuklinski M, Ferraiola J, Yadav A, Shoja MM, et al. The lymphatic system: A historical perspective. *Clin Anat.* 2011;24(7):807–16.
12. Samaniego E. *Angiología: medicina y sociedad en la historia.* Servicio de Documentación Científica; 2000.
13. Tischendorf F. The lymphatic system and its history. *Biochem Exp Biol.* 1978;14(1):86–97.
14. Suy R, Thomis S, Fourneau I. The discovery of lymphatic system in the seventeenth century. Part I: the early history. *Acta Chir Belg.* 2016; 116(4):260–66.
15. Suy R, Thomis S, Fourneau I. The discovery of the lymphatic system in the seventeenth century. Part II: the discovery of Chyle vessels. *Acta Chir Belg.* 2016;116(5):329–35.



16. Leeds SE. Three centuries of history of the lymphatic system. *Surg Gynecol Obstet.* 1977;144(6):927–34.
17. Sokolowska-Pituchowa J. History of studies on the lymphatic system. *Folia Morphol (Warsz).* 1969;28(2):161–71.
18. Ferrandez JC. El sistema linfático: historia, iconografía e implicaciones fisioterapéuticas. Madrid: Médica Panamericana; 2006.
19. Neligan P, Masia J, Piller NB. Lymphedema: complete medical and surgical management. Boca Raton: CRC Press; 2016.
20. Patton KT. Estructura y función del cuerpo humano. 16a ed. Barcelona: Elsevier; 2021.
21. Greene AK. Epidemiology and Morbidity of Lymphedema. In: *Lymphedema*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 33–44.
22. Greene AK, Schook CC. Primary lymphedema: definition of onset based on developmental age. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(1):221e–222e.
23. Arias-Cuadrado A, Lvarez-Vzquez MJ, Martn-Mourelle R, Villarino-Daz Jimnez C. Clínica, clasificación y estadiaje del linfedema. *Rehabilitacion (Madr).* 2010;44(SUPPL. 1):29–34.
24. Greene AK. Primary Lymphedema. In: *Lymphedema*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 59–77.
25. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer. *Cancer.* 2010;116(22):5138–49.
26. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
27. American Society of Clinical Oncology. Breast cancer: Statistics [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 2020 [cited 2022 Oct 23]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/statistics>
28. Liu YF, Liu JE, Mak YW, Zhu Y, Qiu H, Liu LH, Yang SS, Chen SH. Prevalence and predictors of breast cancer-related arm lymphedema over a 10-year period in postoperative breast cancer patients: A cross-sectional study. *Eur J Oncol Nurs.* 2021;51:101909.
29. Lin Y, Xu Y, Wang C, Song Y, Huang X, Zhang X, Cao X, Sun Q. Loco-regional therapy and the risk of breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer.* 2021;28(6):1261–1272.
30. Byun HK, Kim JS, Chang JS, Cho Y, Ahn SJ, Yoon JH, et al. Validation of a nomogram for predicting the risk of lymphedema following contemporary treatment for breast cancer: a large multi-institutional study (KROG 20-05). *Breast Cancer Res Treat.* 2022;192(3):553–61.
31. Yusof KM, Avery-Kiejda KA, Suhaimi SA, Zamri NA, Rusli MEF, Mahmud R, et al. Assessment of Potential Risk Factors and Skin Ultrasound Presentation Associated with Breast Cancer-Related Lym-



- phedema in Long-Term Breast Cancer Survivors. *Diagnostics* (Basel). 2021;11(8):1303.
32. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol*. 2010;102(2):111-8.
 33. Bhatt NR, Boland MR, McGovern R, Lal A, Tormey S, Lowery AJ, et al. Upper limb lymphedema in breast cancer patients in the era of Z0011, sentinel lymph node biopsy and breast conservation. *Ir J Med Sci*. 2018;187(2):327-31.
 34. Salinas-Huertas S, Luzardo-González A, Vázquez-Gallego S, Pernas S, Falo C, Pla MJ, et al. Risk factors for lymphedema after breast surgery: A prospective cohort study in the era of sentinel lymph node biopsy. *Breast Dis*. 2022 ;41(1):97-108.
 35. Zhu YQ, Xie YH, Liu FH, Guo Q, Shen PP, Tian Y. Systemic analysis on risk factors for breast cancer related lymphedema. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(16):6535-41.
 36. Catsman CJLM, Beek MA, Voogd AC, Mulder PGH, Luiten EJT. The COSMAM TRIAL a prospective cohort study of quality of life and cosmetic outcome in patients undergoing breast conserving surgery. *BMC Cancer*. 2018;18(1):456.
 37. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema. *Annals of Plastic Surgery*. 2007;59(4):464-72.
 38. Powell SN, Taghian AG, Kachnic LA, Coen JJ, Assaad SI. Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *International Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1209-15.
 39. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer*. 2001;92(6):1368-77.
 40. Ozaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg*. 2004;187(1):69-72.
 41. Deutsch M, Land S, Begovic M, Sharif S. The Incidence of Arm Edema in Women With Breast Cancer Randomized on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study B-04 to Radical Mastectomy Versus Total Mastectomy and Radiotherapy Versus Total Mastectomy Alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(4):1020-4.
 42. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm Edema in Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(2):96-111.
 43. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609.
 44. Chang DW, Masia J, Garza R, Skoracki R, Neligan PC. Lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138:2095-2185.
 45. Gillespie TC, Sayegh HE, Brunelle CL, Daniell KM, Taghian AG. Breast cancer-related lymphedema: risk factors, precautionary measures, and treatments. *Gland*



- Surg. 2018;7(4):379–403.
46. Hua-Ping H, Jian-Rong Z, Zeng Q. Risk Factors Associated with Lymphedema among Postmenopausal Breast Cancer Survivors after Radical Mastectomy and Axillary Dissection in China. *Breast Care (Basel)*. 2012;7(6):461–4.
 47. Soran A, Menekse E, Girgis M, DeGore L, Johnson R. Breast cancer-related lymphedema after axillary lymph node dissection: does early postoperative prediction model work? *Support Care Cancer*. 2016 ;24(3):1413–9.
 48. Ugur S, Arıcı C, Yaprak M, Mesci A, Arıcı GA, Dolay K, Ozmen V. Risk factors of breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2013;11(2):72-5.
 49. McLaughlin SA, Brunelle CL, Taghian A. Breast cancer-related lymphedema: Risk factors, screening, management, and the impact of locoregional treatment. *Journal of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*. 2020;38(20):2341-2350.
 50. Kim M, Kim SW, Lee SU, Lee NK, Jung SY, Kim TH, et al. A model to estimate the risk of breast cancer-related lymphedema: combinations of treatment-related factors of the number of dissected axillary nodes, adjuvant chemotherapy, and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 ;86(3):498–503.
 51. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetelaar LG, Zamba GKD, Scott-Conner C. The Risk of Developing Arm Lymphedema Among Breast Cancer Survivors: A Meta-Analysis of Treatment Factors. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1959–72.
 52. Rebegea LF, Firescu D, Dumitru M, Anghel R. The incidence and risk factors for occurrence of arm lymphedema after treatment of breast cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2015;110(1):33–7.
 53. Aoishi Y, Oura S, Nishiguchi H, Hirai Y, Miyasaka M, Kawaji M, et al. Risk factors for breast cancer-related lymphedema: correlation with docetaxel administration. *Breast Cancer*. 2020;27(5):929–37.
 54. Tokumoto H, Akita S, Nakamura R, Yamamoto N, Kubota Y, Mitsukawa N. Investigation of the Association Between Breast Cancer-Related Lymphedema and the Side Effects of Taxane-Based Chemotherapy Using Indocyanine Green Lymphography. *Lymphat Res Biol*. 2022;20(6):612-617
 55. Jung SY, Shin KH, Kim M, Chung SH, Lee S, Kang HS, et al. Treatment factors affecting breast cancer-related lymphedema after systemic chemotherapy and radiotherapy in stage II/III breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(1):91–8.
 56. Zhu W, Li D, Li X, Ren J, Chen W, Gu H, et al. Association between adjuvant docetaxel-based chemotherapy and breast cancer-related lymphedema. *Anticancer Drugs*. 2017;28(3):350-355.
 57. Shaitelman SF, Chiang YJ, Griffin KD, DeSnyder SM, Smith BD, Schaverien M v., et al. Radiation therapy targets and the risk of breast cancer-related lymphedema: a systematic review and network meta-analysis *Breast Cancer Res Treat*. 2017;162(2):201-215.
 58. Rupp J, Hadamitzky C, Henkenberns C, Christiansen H, Steinmann



- D, Bruns F. Frequency and risk factors for arm lymphedema after multimodal breast-conserving treatment of nodal positive breast Cancer - a long-term observation. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):39.
59. Warren LEG, Miller CL, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, et al. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: A prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(3):565–71.
 60. Abouegylah M, Elemary O, Munir A, Gouda MY, Arafat WO, Elzawawy S. Evaluation of the Effect of Axillary Radiotherapy Dose and the Development of Lymphedema in Breast Cancer Patients. *Breast Care (Basel)*. 2022;17(4):364–70.
 61. Sayan M, Kilic SS, Vergalasova I, Jan I, Eladoumikdachi F, Haffty B, et al. Risk Factors for the Development of Clinical and Subclinical Lymphedema Detected by Bioimpedance Spectroscopy. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(6):553–9.
 62. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303–10.
 63. Zhang X, Oliveri JM, Paskett ED. Features, Predictors, and Treatment of Breast Cancer-related Lymphedema. *Curr Breast Cancer Rep*. 2020;12(4):244–54.
 64. Toyserkani NM, Jørgensen MG, Haugaard K, Sørensen JA. Seroma indicates increased risk of lymphedema following breast cancer treatment: A retrospective cohort study. *Breast*. 2017;32:102–4.
 65. Vignes S, Arrault M, Dupuy A. Factors associated with increased breast cancer-related lymphedema volume. *Acta Oncol*. 2007;46(8):1138–42.
 66. Gould N, Kamelle S, Tillmanns T, Scribner D. Predictors of complications after inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2001;82(2):329–32.
 67. Sayegh HE, Asdourian MS, Swaroop MN, Brunelle CL, Skolny MN, Salama L, et al. Diagnostic Methods, Risk Factors, Prevention, and Management of Breast Cancer-Related Lymphedema: Past, Present, and Future Directions *Curr Breast Cancer Rep*. 2017;9(2):111–121.
 68. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso [Internet]. 2021 June 9 [cited 2022 Apr 14]. Available from: <https://www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 69. Martínez-Jaimez P, Armora Verdú M, Forero CG, Álvarez Salazar S, Fuster Linares P, Monforte-Royo C, Masia J. Breast cancer-related lymphoedema: Risk factors and prediction model. *J Adv Nurs*. 2022;78(3):765–775.
 70. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5213–9.



71. Ferguson CM, Swaroop MN, Horick N, Skolny MN, Miller CL, Jammallo LS, et al. Impact of Ipsilateral Blood Draws, Injections, Blood Pressure Measurements, and Air Travel on the Risk of Lymphedema for Patients Treated for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):691-8.
72. Leray H, Malloizel-Delaunay J, Lusque A, Chantalat E, Bouglon L, Chollet C, et al. Body Mass Index as a Major Risk Factor for Severe Breast Cancer-Related Lymphedema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(3):565-71.
73. Wu R, Huang X, Dong X, Zhang H, Zhuang L. Obese patients have higher risk of breast cancer-related lymphedema than overweight patients after breast cancer: a meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2019;7(8):172.
74. Tsai CL, Chih-Yang Hsu, Chang WW, Yen-Nung Lin. Effects of weight reduction on the breast cancer-related lymphedema: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2020;52:116-121.
75. Can AG, Ekşioğlu E, Bahtiyarca ZT, Çakıcı FA. Assessment of Risk Factors in Patients who presented to the Outpatient Clinic for Breast Cancer-Related Lymphedema. *J Breast Health*. 2016;12(1):31-36.
76. Jammallo LS, Miller CL, Singer M, Horick NK, Skolny MN, Specht MC, et al. Impact of body mass index and weight fluctuation on lymphedema risk in patients treated for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(1):59-67.
77. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2011;19(6):853-7.
78. Zou L, Liu F hua, Shen P pei, Hu Y, Liu X qian, Xu Y ying, et al. The incidence and risk factors of related lymphedema for breast cancer survivors post-operation: a 2-year follow-up prospective cohort study. *Breast Cancer*. 2018;25(3):309-14.
79. Lacomba MT, Sánchez MJY, Goñi ÁZ, Merino DP, del Moral OM, Téllez EC, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ*. 2010;340:b5396.
80. Nelson NL. Breast Cancer-Related Lymphedema and Resistance Exercise: A Systematic Review. *J Strength Cond Res*. 2016;30(9):2656-65.
81. Keilani M, Hasenoehrl T, Neubauer M, Crevenna R. Resistance exercise and secondary lymphedema in breast cancer survivors-a systematic review. *Support Care Cancer*. 2016;24(4):1907-16.
82. Hasenoehrl T, Keilani M, Palma S, Crevenna R. Resistance exercise and breast cancer related lymphedema - a systematic review update. *Disabil Rehabil*. 2020;42(1):26-35.
83. Montaña-Rojas LS, Romero-Pérez EM, Medina-Pérez C, Reguera-García M, de Paz JA. Resistance Training in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review of Exercise Programs. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):1-17.
84. Winkels RM, Sturgeon KM, Kallan MJ, Dean LT, Zhang Z, Evangelisti M, et al. The women in steady



- exercise research (WISER) survivor trial: The innovative transdisciplinary design of a randomized controlled trial of exercise and weight-loss interventions among breast cancer survivors with lymphedema. *Contemp Clin Trials*. 2017;61:63–72.
85. Schmitz KH, Troxel AB, Dean LT, Demichele A, Brown JC, Sturgeon K, et al. Effect of Home-Based Exercise and Weight Loss Programs on Breast Cancer-Related Lymphedema Outcomes Among Overweight Breast Cancer Survivors: The WISER Survivor Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(11):1605–13.
 86. Greene AK. Obesity-Induced Lymphedema. In: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, editors. *Lymphedema : presentation, diagnosis, and treatment*. Switzerland: Springer; 2013. p. 97–104.
 87. Hadizadeh M, Mohaddes Ardebili SM, Salehi M, Young C, Mokarian F, McClellan J, Xu Q, Kazemi M, Moazam E, Mahaki B, Ashrafian Bonab M. GJA4/Connexin 37 Mutations Correlate with Secondary Lymphedema Following Surgery in Breast Cancer Patients. *Biomedicines*. 2018;6(1):23.
 88. Newman B, Lose F, Kedda MA, Francois M, Ferguson K, Janda M, et al. Possible Genetic Predisposition to Lymphedema after Breast Cancer. *Lymphat Res Biol*. 2012;10(1):2-13.
 89. Specht MC, Miller CL, Russell TA, Horick N, Skolny MN, O'Toole JA, et al. Defining a threshold for intervention in breast cancer-related lymphedema: what level of arm volume increase predicts progression? *Breast Cancer Res Treat*. 2013;140(3):485–94.
 90. Kilbreath SL, Refshauge KM, Beith JM, Ward LC, Ung OA, Dylke ES, et al. Risk factors for lymphoedema in women with breast cancer: A large prospective cohort. *Breast*. 2016;28:29–36.
 91. Wang L, Li HP, Liu AN, Wang D bin, Yang YJ, Duan YQ, et al. A Scoring System to Predict Arm Lymphedema Risk for Individual Chinese Breast Cancer Patients. *Breast Care*. 2016;11(1):52–6.
 92. Basta MN, Wu LC, Kanchwala SK, Serletti JM, Tchou JC, Kovach SJ, et al. Reliable prediction of postmastectomy lymphedema: The Risk Assessment Tool Evaluating Lymphedema. *Am J Surg*. 2017;213(6):1125-1133.e1.
 93. Li F, Lu Q, Jin S, Zhao Q, Qin X, Jin S, et al. A scoring system for predicting the risk of breast cancer-related lymphedema. *Int J Nurs Sci*. 2019;7(1):21-28.
 94. Siotos C, Sebai ME, Wan EL, Bello RJ, Habibi M, Cooney DS, et al. Breast reconstruction and risk of arm lymphedema development: A meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(6):807-818.
 95. Miller CL, Colwell AS, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, O'Toole JA, et al. Immediate implant reconstruction is associated with a reduced risk of lymphedema compared to mastectomy alone: a prospective cohort study. *Ann Surg*. 2016;263(2):399–405.
 96. Avraham T, Daluvoy S v., Riedel ER, Cordeiro PG, van Zee KJ, Mehrara BJ. Tissue expander breast reconstruction is not as-



- sociated with an increased risk of lymphedema. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(11):2926–32.
97. Card A, Crosby MA, Liu J, Lindstrom WA, Lucci A, Chang DW. Reduced incidence of breast cancer-related lymphedema following mastectomy and breast reconstruction versus mastectomy alone. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(6):1169–78.
98. Asdourian MS, Skolny MN, Brunelle C, Seward CE, Salama L, Taghian AG. Precautions for breast cancer-related lymphoedema: risk from air travel, ipsilateral arm blood pressure measurements, skin puncture, extreme temperatures, and cellulitis. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):e392-405.
99. DeSnyder SM, Yi M, Boccardo F, Feldman S, Klimberg VS, Smith M, et al. American Society of Breast Surgeons' Practice Patterns for Patients at Risk and Affected by Breast Cancer-Related Lymphedema. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(10):5742–51.
100. Co M, Ng J, Kwong A. Air Travel and Postoperative Lymphedema-A Systematic Review. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):e151-e155.
101. Asdourian MS, Swaroop MN, Sayegh HE, Brunelle CL, Mina AI, Zheng H, et al. Association Between Precautionary Behaviors and Breast Cancer-Related Lymphedema in Patients Undergoing Bilateral Surgery. *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3934–41.
102. Sun F, Skolny MN, Swaroop MN, Rawal B, Catalano PJ, Brunelle CL, et al. The need for preoperative baseline arm measurement to accurately quantify breast cancer-related lymphedema. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(2):229-240.
103. Heydon-White A, Suami H, Boyages J, Koelmeyer L, Peebles KC. Assessing breast lymphoedema following breast cancer treatment using indocyanine green lymphography. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;181(3):635–44.
104. Suami H, Heydon-White A, Mackie H, Czerniec S, Koelmeyer L, Boyages J. A new indocyanine green fluorescence lymphography protocol for identification of the lymphatic drainage pathway for patients with breast cancer-related lymphoedema. *BMC Cancer*. 2019;19(1):985.
105. Ridner SH, Dietrich MS, Boyages J, Koelmeyer L, Elder E, Hughes TM, et al. A Randomized Clinical Trial of Bioimpedance Spectroscopy or Tape Measure Triggered Compression Intervention in Chronic Breast Cancer Lymphedema Prevention. *MedRxiv*. 2021;2021.10.12.21264773.
106. Paramanandam VS, Dylke E, Clark GM, Daptardar AA, Kulkarni AM, Nair NS, et al. Prophylactic Use of Compression Sleeves Reduces the Incidence of Arm Swelling in Women at High Risk of Breast Cancer-Related Lymphedema: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(18):2004-2012.
107. Armstrong N. Overdiagnosis and overtreatment: a sociological perspective on tackling a contemporary healthcare issue. *Sociol Health Illn*. 2021;43(1):58–64.
108. Coll-Benejam T, Bravo-Toledo R, Marcos-Calvo MP, Astier-Peña MP. Impact of overdiagnosis and



- overtreatment on the patient, the health system and society. *Aten Primaria*. 2018;50(Suppl 2):86–95.
109. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993;2(6):335–9.
 110. Maggi N, Nussbaumer R, Holzer L, Weber WP. Axillary surgery in node-positive breast cancer. *Breast*. 2022;62(Suppl 1):S50-S53.
 111. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609–18.
 112. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Petross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455–61.
 113. Pfob A, Heil J. Breast and axillary surgery after neoadjuvant systemic treatment - A review of clinical routine recommendations and the latest clinical research. *Breast*. 2022;62(Suppl 1):S7-S11.
 114. Gallagher KK, Iles K, Kuzmiak C, Louie R, McGuire KP, Ollila DW. Prospective Evaluation of Radar-Localized Reflector-Directed Targeted Axillary Dissection in Node-Positive Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Systemic Therapy. *J Am Coll Surg*. 2022;234(4):538–45.
 115. de Boniface J, Frisell J, Kühn T, Wiklander-Bråkenhielm I, Dembrower K, Nyman P, et al. False-negative rate in the extended prospective TATTOO trial evaluating targeted axillary dissection by carbon tattooing in clinically node-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;193(3):589-595.
 116. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K v., Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569–75.
 117. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2010;252(3):426–32.
 118. Markkula SP, Leung N, Allen VB, Furniss D. Surgical interventions for the prevention or treatment of lymphoedema after breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD011433.



119. Parks RM, Cheung KL. Axillary reverse mapping in NO patients requiring sentinel lymph node biopsy - A systematic review of the literature and necessity of a randomised study. *Breast*. 2017;33:57-70.
120. Liu S, Wang N, Gao P, Liu P, Yang H, Xie F, et al. Using the axillary reverse mapping technique to screen breast cancer patients with a high risk of lymphedema. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):118.
121. Boccardo F, Casabona F, De Cian F, Friedman D, Murelli F, Puglisi M, Campisi CC, Molinari L, Spinaci S, Dessalvi S, Campisi C. Lymphatic microsurgical preventing healing approach (LYMPHA) for primary surgical prevention of breast cancer-related lymphedema: over 4 years follow-up. *Microsurgery*. 2014;34(6):421-4. Erratum in: *Microsurgery*. 2015;35(1):83. DeCian, Franco [corrected to De Cian, Franco].
122. Herremans KM, Cribbin MP, Riner AN, Neal DW, Hollen TL, Clevenger P, et al. five-year breast surgeon experience in LYMPHA at time of ALND for treatment of clinical T1-4N1-3M0 breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(10):5775-5787.
123. Johnson AR, Kimball S, Epstein S, Recht A, Lin SJ, Lee BT, et al. Lymphedema Incidence After Axillary Lymph Node Dissection: Quantifying the Impact of Radiation and the Lymphatic Microsurgical Preventive Healing Approach. *Ann Plast Surg*. 2019;82(4S Suppl 3):S234-S241.
124. Ahn S, Port ER. Lymphedema Precautions: Time to Abandon Old Practices? *J Clin Oncol*. 2016;34(7):655-8.
125. Ahn S, Port ER. Reply to A. Gomberawalla et al and J. Nudelman. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3110-1.
126. Czerniec SA, Ward LC, Refshauge KM, Beith J, Lee MJ, York S, et al. Assessment of breast cancer-related arm lymphedema-comparison of physical measurement methods and self-report. *Cancer Invest*. 2010;28(1):54-62.
127. Rockson SG. Lymphedema after Breast Cancer Treatment. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1937-44.
128. Pappalardo M, Staronni M, Franceschini G, Baccarani A, de Santis G. Breast cancer-related lymphedema: Recent updates on diagnosis, severity and available treatments. *J Pers Med*. 2021;11(5):402.
129. Partsch H. Practical Aspects of Indirect Lymphography and Lymphoscintigraphy. *Lymphat Res Biol*. 2003;1(1):71-3; discussion 73-4.
130. Shin SU, Lee W, Park EA, Shin C il, Chung JW, Park JH. Comparison of characteristic CT findings of lymphedema, cellulitis, and generalized edema in lower leg swelling. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29 Suppl 2:135-43.
131. Ho OA, Chu SY, Huang YL, Chen WH, Lin CY, Cheng MH. Effectiveness of Vascularized Lymph Node Transfer for Extremity Lymphedema Using Volumetric and Circumferential Differences. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(2):e2003.
132. Maki JH, Neligan PC, Briller N, Mitsumori LM, Wilson GJ. Dark



- Blood Magnetic Resonance Lymphangiography Using Dual-Agent Relaxivity Contrast (DARC-MRL): A Novel Method Combining Gadolinium and Iron Contrast Agents. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2016;45(3):174-9.
133. Cellina M, Oliva G, Menozzi A, Soresina M, Martinenghi C, Gibelli D. Non-contrast Magnetic Resonance Lymphangiography: an emerging technique for the study of lymphedema. *Clin Imaging*. 2019;53:126-133.
134. Balescu I, Bohiltea R, Bacalbasa N, Zamfir R, Bohiltea RE, Petrea S, et al. Indocyanine green utility in prevention and treatment of upper limb lymphedema. *Ro J Med Pract*. 2021; 16(S7):6-9
135. Gebruers N, Verbelen H, de Vrieze T, Vos L, Devoogdt N, Fias L, et al. Current and future perspectives on the evaluation, prevention and conservative management of breast cancer related lymphoedema: A best practice guideline. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;216:245-53.
136. Foldi E, Foldi M, Weissleder H. Conservative Treatment of Lymphoedema of the Limbs. *Angiology*. 1985;36(3):171-80.
137. Leduc O, Leduc A, Bourgeois P, Belgrado JP. The physical treatment of upper limb edema. *Cancer*. 1998;83(S12B):2835-9.
138. Wittlinger H, Wittlinger D, Wittlinger A, Wittlinger M. *Dr. Vodder's Manual Lymph Drainage: A Practical Guide*. 2nd.ed. New York: Thieme; 2018.
139. de Godoy JM, de Godoy Mde F. Godoy & Godoy technique in the treatment of lymphedema for under-privileged populations. *Int J Med Sci*. 2010;7(2):68-71.
140. Cemal Y, Pusic A, Mehrara B. Preventative measures for lymphedema: separating fact from fiction. *J Am Coll Surg*. 2011;213(4):543-51.
141. Dayes I, Whelan T, Julian J, Parpia S. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3758-63.
142. De Vrieze T, Gebruers N, Nevelsteen I, Fieuws S, Thomis S, de Groef A, et al. Manual lymphatic drainage with or without fluoroscopy guidance did not substantially improve the effect of decongestive lymphatic therapy in people with breast cancer-related lymphoedema (EFforT-BCRL trial): a multicentre randomised trial. *J Physiother*. 2022;68(2):110-22.
143. Tambour M, Holt M, Speyer A, Christensen R, Gram B. Manual lymphatic drainage adds no further volume reduction to Complete Decongestive Therapy on breast cancer-related lymphoedema: a multicentre, randomised, single-blind trial. *Br J Cancer*. 2018;119(10):1215-22.
144. Liang X, You M, Wen C, Hou F, Kang J, Lv Z, et al. Self-administration of complex decongestive therapy facilitated by the mobile application WeChat improves lymphedema and quality of life in breast cancer survivors: an observational study. *Ann Transl Med*. 2022;10(3):146-146.
145. Tastaban E, Soyder A, Aydin E, Sendur OF, Turan Y, Ture M, Bilgen M. Role of intermittent



- pneumatic compression in the treatment of breast cancer-related lymphoedema: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2020;34(2):220-228.
146. Marchica P, Darpa S, Magno S, Rossi C, Forcina L, Capizzi V, et al. Integrated Treatment of Breast Cancer-related Lymphedema: A Descriptive Review of the State of the Art. *Anticancer Res.* 2021;41(7):3233-46.
147. Gasteratos K, Morsi-Yeroyannis A, Vlachopoulos NC, Spyropoulou GA, del Corral G, Chaiyasate K. Microsurgical techniques in the treatment of breast cancer-related lymphedema: a systematic review of efficacy and patient outcomes. *Breast Cancer.* 2021;28(5):1002-15.
148. Chocron Y, Azzi AJ, Bouhadana G, Kokosis G, Vorstenbosch J. Axilla versus Wrist as the Recipient Site in Vascularized Lymph Node Transfer for Breast Cancer-Related Lymphedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Reconstr Microsurg.* 2022;38(7):539-548.
149. Dionyssiou D, Sarafis A, Tsimponis A, Kalaitzoglou A, Arsos G, Demiri E. Long-Term Outcomes of Lymph Node Transfer in Secondary Lymphedema and Its Correlation with Flap Characteristics. *Cancers (Basel).* 2021; 13(24):6198.
150. Miranda Garcés M, Pons G, Mira-peix R, Masià J. Intratissue lymphovenous communications in the mechanism of action of vascularized lymph node transfer. *J Surg Oncol.* 2017;115(1):27-31.
151. Massey M, Gupta D. The incidence of donor-site morbidity after transverse cervical artery vascularized lymph node transfers: The need for a lymphatic surgery national registry. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(5):939e-940e.
152. Charles RH. The surgical technique and operative treatment of elephantiasis of the generative organs based on a series of 140 consecutive successful cases. *Ind Med Gaz.* 1901;36(84):205-12.
153. Brorson H. Complete Reduction of Arm Lymphedema Following Breast Cancer—A Prospective Twenty-One Years’ Study. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(4S):134-5.
154. Brorson H, Svensson H. Complete reduction of lymphoedema of the arm by liposuction after breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1997 ;31(2):137-43.
155. Masia J, Pons G, Nardulli ML. Combined Surgical Treatment in Breast Cancer-Related Lymphedema. *J Reconstr Microsurg.* 2016;32(1):16-27.
156. Mehrara BJ, Park HJ, Kataru RP, Bromberg J, Coriddi M, Baik JE, et al. Pilot Study of Anti-Th2 Immunotherapy for the Treatment of Breast Cancer-Related Upper Extremity Lymphedema. *Biology (Basel).* 2021;10(9):934.
157. Loprinzi C, Kugler J, Sloan J. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(5):346-50.
158. Delanian S, Lefaix JL. 161The association of pentoxifylline and tocopherol is useful in the treatment of human superficial radiation-induced fibrosis (RIF): Preli-



- minary results. *Radiother Oncol.* 1996;40(1):S43.
159. Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *Journal of Clinical Oncology.* 1999;17(10):3283–90.
 160. Gothard L, Cornes P, Earl J, Hall E, MacLaren J. Double-blind placebo-controlled randomised trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphoedema and fibrosis after surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2004;73(2):133-9.
 161. Nguyen DH, Zhou A, Posternak V, Rochlin DH. Nanofibrillar Collagen Scaffold Enhances Edema Reduction and Formation of New Lymphatic Collectors after Lymphedema Surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2021;148(6):1382-1393.
 162. Huang NF, Okogbaa J, Lee JC, Jha A, Zaitseva TS, Paukshto MV, Sun JS, Punjya N, Fuller GG, Cooke JP. The modulation of endothelial cell morphology, function, and survival using anisotropic nanofibrillar collagen scaffolds. *Biomaterials.* 2013;34(16):4038-4047.
 163. Stanford Health Care. Trial of Acebilustat for the Treatment of Upper Arm Lymphedema [Internet]. Stanford (CA): Stanford Health Care; 2022 [cited 2022 Nov 28]. Available from: <https://stanfordhealthcare.org/trials/t/NCT05203835.html>
 164. Pinto M, Gimigliano F, Tatangelo F, Megna M, Izzo F, Gimigliano R, et al. Upper limb function and quality of life in breast cancer related lymphedema: a cross-sectional study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013;49(5):665–73.
 165. Taghian NR, Miller CL, Jammallo LS, O’Toole J, Skolny MN. Lymphedema following breast cancer treatment and impact on quality of life: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;92(3):227-34.
 166. Anbari AB, Wanchai A, Armer JM. Breast cancer-related lymphedema and quality of life: A qualitative analysis over years of survivorship. *Chronic Illn.* 2021;17(3):257-268.
 167. Burckhardt M, Belzner M, Berg A, Fleischer S. Living with breast cancer-related lymphedema: a synthesis of qualitative research. *Oncol Nurs Forum.* 2014;41(4):E220-37.
 168. Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulskey DS, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):974-86.
 169. Launios R, Megnigbeto AC, Lay KL, Alliot F. A specific quality of life scale in upper limb lymphedema: The ULL-27 questionnaire. *Value Health.* 2001;4(6):407-408.
 170. Alonso BA. Cuestionario de calidad de vida ULL-27: un instrumento específico para pacientes con linfedema de miembro superior tras cáncer de mama. Adaptación transcultural y validación de su versión española [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina; 2016.
 171. Hagrass SAA, Allah ESA, Hassan SAA, Sawy WHE. Improving quality of life for women with arm lymphedema post mastectomy in Zagazig City. *Aust J Basic Appl Sci.*



- 2012;6(3):428–42.
172. Ridner SH. Quality of life and a symptom cluster associated with breast cancer treatment-related lymphedema. *Supportive Care in Cancer*. 2005;13(11):904–11.
173. Larocque G, McDiarmid S. The legacy of lymphedema: Impact on nursing practice and vascular access. *Can Oncol Nurs J*. 2019;29(3):194–203.
174. Temur K, Kapucu S. The effectiveness of lymphedema self-management in the prevention of breast cancer-related lymphedema and quality of life: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2019;40:22–35.
175. Koelmeyer LA, Borotkanics RJ, Alcorso J, Prah P, Winch CJ, Nakhel K, Dean CM, Boyages J. Early surveillance is associated with less incidence and severity of breast cancer-related lymphedema compared with a traditional referral model of care. *Cancer*. 2019;125(6):854–862.
176. Zhang L, Zhang H, Zhong Q, Luo Q, Gong N, Zhang Y, et al. Predictors of Quality of Life in Patients with Breast Cancer-Related Lymphedema: Effect of Age, Lymphedema Severity, and Anxiety. *Lymphat Res Biol*. 2021;19(6):573–579.
177. Hls-Eu Consortium. Comparative report of health literacy in eight EU member states. The European Health Literacy Survey Hls-Eu (Second revised and extended version, July 22, 2014). 2012. Online Publication: <http://www.health-literacy.eu>
178. Office of Disease Prevention and Health Promotion. Healthy People 2030. Rockville: U.S Department of Health Science and Human Services; 2022 [revised version, July 22, 2022]. Available from: <https://health.gov/healthy-people>
179. Lovelace DL, McDaniel LR, Golden D. Long-Term Effects of Breast Cancer Surgery, Treatment, and Survivor Care. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(6):713–724.
180. Rosendahl E, Lundin-Olsson L, Kallin K, Jensen J, Gustafson Y, Nyberg L. Prediction of falls among older people in residential care facilities by the Downton index. *Aging Clin Exp Res*. 2003;15(2):142–7.
181. Parmar P, Krishnamurthi R, Ikram MA, Hofman A, Mirza SS, Varakin Y, et al. The Stroke Riskometer™ App: Validation of a data collection tool and stroke risk predictor. *Int J Stroke*. 2015;10(2):231–44.
182. Manuel DG, Tuna M, Perez R, Tanuseputro P, Hennessy D, Bennett C, Rosella L, Sanmartin C, van Walraven C, Tu JV. Predicting Stroke Risk Based on Health Behaviours: Development of the Stroke Population Risk Tool (SPoRT). *PLoS One*. 2015;10(12):e0143342.
183. Lee JW, Lim HS, Kim DW, Shin SA, Kim J, Yoo B, Cho KH. The development and implementation of stroke risk prediction model in National Health Insurance Service's personal health record. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018;153:253–257.
184. Bevilacqua JLB, Kattan MW, Changhong Y, Koifman S, Mattos IE, Koifman RJ, et al. Nomograms for Predicting the Risk of Arm Lym-



- phedema after Axillary Dissection in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2580-9.
185. Wei X, Lu Q, Jin S, Li F, Zhao Q, Cui Y, Jin S, Cao Y, Fu MR. Developing and validating a prediction model for lymphedema detection in breast cancer survivors. *Eur J Oncol Nurs*. 2021;54:102023.
 186. Li X, Huang H, Lin Q, Yu Q, Zhou Y, Long W, Wang N. Validation of a breast cancer nomogram to predict lymphedema in a Chinese population. *J Surg Res*. 2017;210:132-138.
 187. Gross JP, Lynch CM, Flores AM, Jordan SW, Helenowski IB, Gopalakrishnan M, Cutright D, Donnelly ED, Strauss JB. Determining the Organ at Risk for Lymphedema After Regional Nodal Irradiation in Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(3):649-658.
 188. Liu YF, Liu JE, Zhu Y, Mak YW, Qiu H, Liu LH, Yang SS, Chen SH. Development and validation of a nomogram to predict the risk of breast cancer-related lymphedema among Chinese breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2021;29(9):5435-5445.
 189. Yuan Q, Hou J, Zhou R, Liao Y, Zheng L, Jiao C, Zhou W, Wu G. Development and Validation of an Intraoperative Nomogram to Predict Breast Cancer-Related Lymphedema Based on the Arm Lymphatics Distribution. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(12):7319-7328.
 190. Wu X, Guan Q, Cheng ASK, Guan C, Su Y, Jiang J, Zeng Y, Zeng L, Wang B. Comparison of machine learning models for predicting the risk of breast cancer-related lymphedema in Chinese women. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2022;9(12):100101.
 191. Balaguer A, Monforte-Royo C, Porta-Sales J, Alonso-Babarro A, Altisent R, Aradilla-Herrero A, Bellido-Pérez M, Breitbart W, Centeno C, Cuervo MA, Deliens L, Frerich G, Gastmans C, Lichtenfeld S, Limonero JT, Maier MA, Materstvedt LJ, Nabal M, Rodin G, Rosenfeld B, Schroeffer T, Tomás-Sábado J, Trellis J, Villavicencio-Chávez C, Voltz R. An International Consensus Definition of the Wish to Hasten Death and Its Related Factors. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146184. Erratum in: *PLoS One*. 2018;13(4):e0196754.
 192. Hohmann E, Brand JC, Rossi MJ, Lubowitz JH. Expert Opinion Is Necessary: Delphi Panel Methodology Facilitates a Scientific Approach to Consensus. *Arthroscopy*. 2018;34(2):349-351.
 193. Kim HK, Ju YW, Lee JW, Kim KE, Jung J, Kim Y, et al. Association between Number of Retrieved Sentinel Lymph Nodes and Breast Cancer-related Lymphedema. *J Breast Cancer*. 2021;24(1):63-74.
 194. Park S, Lee JE, Yu J, Paik HJ, Ryu JM, Kim I, Bae SY, Lee SK, Kim SW, Nam SJ, Kim EK, Kang E, Yang EJ. Risk Factors Affecting Breast Cancer-related Lymphedema: Serial Body Weight Change During Neoadjuvant Anthracycline Plus Cyclophosphamide Followed by Taxane. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):e49-e54.
 195. Rastogi K, Jain S, Bhatnagar AR, Gupta S, Bhaskar S, Spartacus R. Breast cancer-related lymphedema in postmastectomy patients



- receiving adjuvant irradiation: A prospective study. *Indian J Cancer*. 2018;55(2):184-189.
196. Duyur Cakit B, Pervane Vural S, Ayhan FF. Complex Decongestive Therapy in Breast Cancer-Related Lymphedema: Does Obesity Affect the Outcome Negatively? *Lymphat Res Biol*. 2019;17(1):45-50.
197. Roberts SA, Gillespie TC, Shui AM, Brunelle CL, Daniell KM, Locascio JJ, et al. Weight loss does not decrease risk of breast cancer-related arm lymphedema. *Cancer*. 2021;127(21):3939-45.
198. Tandra P, Kallam A, Krishnamurthy J. Identification and Management of Lymphedema in Patients With Breast Cancer. *J Oncol Pract*. 2019;15(5):255-262.
199. Jørgensen MG, Toyserkani NM, Thomsen JB, Sørensen JA. Surgical-site infection following lymph node excision indicates susceptibility for lymphedema: A retrospective cohort study of malignant melanoma patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(4):590-6.
200. He L, Qu H, Wu Q, Song Y. Lymphedema in survivors of breast cancer (Review). *Oncology Letters*. 2020;19(3):2085-96.
201. Shaitelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, Stout NL, Armer JM, Lasinski BB, et al. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):55-81.
202. Zang H, Bi Y, Mu L. Progress of treatment and prevention of Breast Cancer Related Lymphedema. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian* Wai Ke Za Zhi. 2016;30(12):1567-1570. Chinese.
203. Tummel E, Ochoa D, Korourian S, Betzold R, Adkins L, McCarthy M, et al. Does Axillary Reverse Mapping Prevent Lymphedema after Lymphadenectomy? *Ann Surg*. 2017;265(5):987-92.
204. Shao X, Sun B, Shen Y. Axillary reverse mapping (ARM): where to go. *Breast Cancer*. 2019;26(1):1-10.
205. Faisal M, Sayed MG, Antonious K, Abo Bakr A, Farag SH. Prevention of lymphedema via axillary reverse mapping for arm lymph-node preservation following breast cancer surgery: a randomized controlled trial. *Patient Saf. Sur*. 2019;13:35.
206. Yuan Q, Wu G, Xiao SY, Hou J, Ren Y, Wang H, et al. Identification and Preservation of Arm Lymphatic System in Axillary Dissection for Breast Cancer to Reduce Arm Lymphedema Events: A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(11):3446-3454.
207. Wijaya WA, Peng J, He Y, Chen J, Cen Y. Clinical application of axillary reverse mapping in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2020;53:189-200.
208. Noguchi M, Inokuchi M, Noguchi M, Morioka E, Kurita T. Axillary reverse mapping in patients undergoing axillary dissection -a short review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(12):2218-2220.
209. McLaughlin SA, Stout NL, Schaverien M v. Avoiding the Swell: Advances in Lymphedema Prevention, Detection, and Management. *Am Soc Clin Oncol Educ*



- Book. 2020;40:1-10.
210. Gebruers N, Tjalma WA. Clinical feasibility of Axillary Reverse Mapping and its influence on breast cancer related lymphedema: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;200:117-22.
 211. Guo X, Jiao D, Zhu J, Xiao H, Zhao X, Yang Y, et al. The effectiveness of axillary reverse mapping in preventing breast cancer-related lymphedema: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Gland Surg.* 2021;10(4):1447-59.
 212. Gennaro M, Maccauro M, Mariani L, Listorti C, Sigari C, De Vivo A, Chisari M, Maugeri I, Lorenzoni A, Aliberti G, Scaperrotta GP, Caraceni A, Pruneri G, Folli S. Occurrence of breast-cancer-related lymphedema after reverse lymphatic mapping and selective axillary dissection versus standard surgical treatment of axilla: A two-arm randomized clinical trial. *Cancer.* 2022;128(24):4185-4193.
 213. Esgueva A, Siso C, Espinosa-Bravo M, Sobrido C, Miranda I, Salazar JP, et al. Leveraging the increased rates of pathologic complete response after neoadjuvant treatment in breast cancer to de-escalate surgical treatments. *J Surg Oncol.* 2021;123(1):71-79.
 214. Braden B, Bergstrom N. A conceptual schema for the study of the etiology of pressure sores. *Rehabil Nurs.* 1987;12(1):8-12.
 215. Post F. An Investigation of Geriatric Nursing Problems in Hospital. *BJPsych.* 1963;109(458):152-3.
 216. Townsend AB, Valle-Ortiz M, Sansweet T. A Successful ED Fall Risk Program Using the KINDER 1 Fall RiskAssessment Tool. *J Emerg Nurs.* 2016;42(6):492-497.
 217. Gillespie TC, Roberts SA, Brunelle CL, Bucci LK, Bernstein MC, Daniell KM, et al. Comparison of perometry-based volumetric arm measurements and bioimpedance spectroscopy for early identification of lymphedema in a prospectively-screened cohort of breast cancer patients. *Lymphology.* 2021;54(1):1-11.
 218. Vicini F, Shah C, Whitworth P, Walker M, Shi J. Correlation of Bioimpedance Spectroscopy with Risk Factors for the Development of Breast Cancer-Related Lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(6):533-7.
 219. Denlinger CS, Sanft T, Baker KS, Broderick G, Demark-Wahnefried W, Friedman DL, et al. Survivorship, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(10):1216-47.
 220. McLaughlin SA, DeSnyder SM, Klimberg S, Alatrisme M, Boccardo F, Smith ML, et al. Considerations for Clinicians in the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Breast Cancer-Related Lymphedema, Recommendations from an Expert Panel: Part 2: Preventive and Therapeutic Options. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(10):2827-2835.
 221. Shah C, Arthur DW, Wazer D, Khan A, Ridner S, Vicini F. The impact of early detection and intervention of breast cancer-related lymphedema: a systematic review. *Cancer Med.* 2016;5(6):1154-62.
 222. Helm EE, Kempinski KA, Galantino MLA. Effect of disrupted



- rehabilitation services on distress and quality of life in breast cancer survivors during the COVID-19 pandemic. *Rehabil. Oncol.* 2020;38(4):153–8.
223. Martínez-Jaimez P, Masia J, Foreiro CG, Fuster P, Monforte-Royo C. Hidden Costs in Breast Cancer-Related Lymphedema. *Semin Oncol Nurs.* 2021;37(2):151118.
224. Fu MR, Chen CM, Haber J, Guth AA, Axelrod D. The effect of providing information about lymphedema on the cognitive and symptom outcomes of breast cancer survivors. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(7):1847-53.
225. Sherman KA, Kilby CJ, Elder E, Ridner SH. Factors associated with professional healthcare advice seeking in women at risk for developing breast cancer-related lymphedema. *Patient Educ Couns.* 2018;101(3):445-451.
226. Aydın A, Gürsoy A. Lymphedema Information and Prevention Practices of Women After Breast Cancer Surgery. *Florence Nightingale J Nurs.* 2020;28(3):350-358.
227. Cal A, Bahar Z, Gorken I. Effects of Health Belief Model based nursing interventions offered at home visits on lymphedema prevention in women with breast cancer: A randomised controlled trial. *J Clin Nurs.* 2020;29(13-14):2521-2534.
228. Buki LP, Rivera-Ramos ZA, Kanagui-Muñoz M, Heppner PP, Ojeda L, Leahy EN, Weiterschan KA. “I never heard anything about it”: Knowledge and psychosocial needs of Latina breast cancer survivors with lymphedema. *Womens Health (Lond).* 2021;17:17455065211002488.
229. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Promoción de la Salud [Internet]. Washington: Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud; 2019 [cited 2021 Nov 6]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/promocion-salud>
230. Boccardo FM, Casabona F, Friedman D, Puglisi M, de Cian F, Ansaldo F, et al. Surgical prevention of arm lymphedema after breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(9):2500–5.
231. Morotti M, Menada MV, Boccardo F, Ferrero S, Casabona F, Villa G, et al. Lymphedema microsurgical preventive healing approach for primary prevention of lower limb lymphedema after inguinofemoral lymphadenectomy for vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(4):769–74.
232. Hahamoff M, Gupta N, Munoz D, Lee BT, Clevenger P, Shaw C, et al. A lymphedema surveillance program for breast cancer patients reveals the promise of surgical prevention. *J Surg Res.* 2019;244:604-611.
233. Johnson AR, Fleishman A, Granoff MD, Shillue K, Houlihan MJ, Sharma R, et al. Evaluating the Impact of Immediate Lymphatic Reconstruction for the Surgical Prevention of Lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2021;147(3):373e-381e.
234. Ozmen T, Layton C, Friedman-Eldar O, Melnikau S, Kesmodel S, Moller MG, et al. Evaluation of Simplified Lymphatic Microsurgical Preventing Healing Approach



- (SLYMPHA) for the prevention of breast cancer-related lymphedema after axillary lymph node dissection using bioimpedance spectroscopy. *Ann Surg.* 2019;270(6):1156-1160.
235. Chang DW, Dayan J, Greene AK, Macdonald JK, Masia J, Mehra B, et al. Surgical Treatment of Lymphedema: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. Results of a Consensus Conference. *Plast Reconstr Surg.* 2021;147(4):975–93.

12. ANEXOS

The background is a light teal color with a subtle, textured pattern. It features several decorative elements: a large white circle at the top center containing a green leaf sketch; a smaller orange circle at the top right; a large orange circle in the middle right; a large orange circle at the bottom left containing a green leaf sketch; and a large orange circle at the bottom right containing a green leaf sketch. The overall aesthetic is clean and modern.



Anexo 1. Carta aceptación en el programa de doctorado





Anexo 2. Programa educativo para pacientes en riesgo de BCRL

**Hablemos de
LINFEDEMA**

Barcelona 2022
Autora: Patricia Martínez Jaimez

IBCC
International Breast
Cancer Center

ÍNDICE

- APRENDIENDO SOBRE EL LINFEDEMA
 - 4 ¿Qué es el sistema linfático y linfedema?
 - 10 Factores de riesgo
- SIGNOS DE ALARMA
 - 12 Diagnóstico
 - 13 Signos y síntomas de alarma
- ¿QUÉ PUEDO HACER?
 - 15 Medidas de protección y autocuidado
 - 17 Cuidados de la piel
- NOTAS
 - 19 Apuntes importantes
 - 20 No te olvides





Anexo 3. Protocolo del programa educativo

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Intervención educativa para pacientes en riesgo de linfedema secundario al cáncer de mama

Versión del protocolo y fecha	Versión: 1. Fecha: 01/01/2023
Código del Protocolo	
Promotor	International Breast Cancer Center Marquesa de Vilallonga 12 Consultorio 18-19 (08017) Barcelona +34 935 504 848
Investigador/es Principal/es	Patricia Martínez Jaimez Unidad de Reconstrucción Mamaria y Cirugía del Linfedema. Clínica Planas c/ Pere II de Montcada 16 08034 Barcelona Tel: 93.203.28.12 ext. 699 e-mail: ptari15@uic.es

Este Protocolo de Estudio es propiedad del International Breast Cancer Center y es un documento confidencial. No debe ser copiado o distribuido a otras partes sin autorización escrita previa.

RESUMEN

Identificación del promotor	International Breast Cancer Center Marquesa de Vilallonga 12 Consultorio 18-19 (08017) Barcelona +34 935 504 848
Título del estudio	Intervención educativa para pacientes en riesgo de linfedema secundario al cáncer de mama
Código del promotor	
Versión del Protocolo y fecha	Versión: 1. Fecha: 01/01/2023



RESUMEN

Investigador/es Principal/es	Patricia Martínez Jaimez Unidad de Reconstrucción Mamaria y Cirugía del Linfedema. Clínica Planas c/ Pere II de Montcada 16. 08034 Barcelona Tel: 93.203.28.12 ext. 699 e-mail: ptari15@uic.es
Investigador/es Colaborador/es	Dr. José Pérez Deputy Director International Breast Cancer Center Marquesa de Vilallonga 12. Consultorio 18-19 (08017) Barcelona +34 935 504 848 Dr. Jaume Masià Jefe servicio Unidad de Reconstrucción Mamaria y Cirugía del Linfedema. Clínica Planas c/ Pere II de Montcada, 16. 08034 Barcelona Tel: 93.203.28.12 ext. 699 e-mail: jaumemasia@gmail.com
Centros participantes	Hospital Teknon
CEIC referencia	CEIC Hospital Teknon
Descripción del estudio	Intervención educativa para pacientes en riesgo a presentar linfedema secundario al cáncer de mama.
Objetivo principal	Diseñar e implementar una intervención de educación para la salud para la prevención del linfedema secundario al cáncer de mama.
Diseño	Estudio cuasi-experimental, pre-post intervención de un solo grupo.
Enfermedad en estudio	Linfedema secundario al cáncer de mama
Metodología	El estudio se realizará en una fase
Población en estudio y n.º total de sujetos	Mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, que van a ser intervenidas para la extirpación del tumor con vaciamiento axilar N.º sujetos: 20
Calendario. Duración prevista del estudio	Primer paciente a incluir: Abril 2023 Inclusión del último paciente: Octubre 2023



RESUMEN

Consideraciones éticas

Los datos serán recogidos y tratados con la total y estricta confidencialidad, de acuerdo a lo que establece el artículo 7.6 de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, Ley 15/1999, de 13 de diciembre, que autoriza a los profesionales sanitarios sujetos a secreto profesional y a otras personas sujetas a equivalente obligación de secreto, al tratamiento de los datos de carácter personal relativos a la salud cuando dicho tratamiento resulte necesario para la prevención o para el diagnóstico médico, la prestación de asistencia sanitaria o tratamientos médicos, la gestión de servicios sanitarios o en estudios de investigación.

Se garantizarán la confidencialidad de los datos personales mediante la encriptación del cuaderno de recogida de datos que únicamente el investigador principal y colaborador tendrán acceso. Para el análisis estadístico se trabajará con la base de datos anonimizada.

Los datos del estudio deben ser verificables con los datos fuente, lo que necesita el acceso a todos los registros originales, informes de laboratorio y registros de sujetos. La confidencialidad de los datos y la identidad de los pacientes se mantendrá durante el estudio y tras la finalización del mismo. Solo tendrá acceso a estos registros confidenciales el investigador principal y el personal autorizado del estudio. El lugar de conservación de los datos será en el departamento de Cirugía Plástica del Hospital de Sant Pau. El archivo se guardará mediante contraseña de acceso que sólo conocerá el investigador principal.

Fuente de financiación

No procede, no hay gastos previstos para la realización del estudio.

Acceso documento completo:

https://drive.google.com/file/d/1Y0htq1sUUqH6kD5oBA9SqJhTAg-6GZU5m/view?usp=share_link



Anexo 4. Colaboración en el Grup de Treball Vascular



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut
Direcció General de Planificació en Salut

Ana Pérez del Campo, com a sub-directora general de Planificació Sanitària de la Direcció General de Planificació en Salut del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

CERTIFICO:

Que la Sra. Patricia Martínez Jaimez amb número de DNI 43456655H, ha format part del Grup de treball Vascular, del Projecte d'elaboració del nou Pla de rehabilitació, impulsat per la Direcció General de Planificació en Salut i la Comissió Departamental per a l'Impuls Estratègic en l'Atenció Primària i la Salut Comunitària dins el Sistema de Salut de Catalunya, entre els mesos de febrer i maig de 2021.

I perquè així consti, signo aquest certificat a Barcelona,

Ana Maria Pérez del Campo - DNI 77304041Y (SIG)
Signal digitalment per Ana Maria Pérez del Campo - DNI 77304041Y (SIG)
Data: 2021.05.18 16:07:20 +0200'

Travessera de les Corts, 131-159
Pavelló Ave Maria
08028 Barcelona
Tel. 93 227 29 00
Fax 93 227 29 90
salutweb.gencat.cat
canalsalut.gencat.cat



Anexo 5. Carta concessión del proyecto competitivo financiado por la Fundació Infermeria i Societat



CONVOCATÒRIA D'AJUDES A LA RECERCA INFERMERA 2019

Benvolgut Sra. Patricia Martinez Jaimez,

Finalitzat el procés d'avaluació dels projectes presentats a la Convocatòria d'Ajudes a la Recerca de la Fundació Infermeria i societat, per part del Comitè Avaluador Extern Expert en Recerca, ens plau en primer lloc felicitar a tot l'equip investigador per la qualitat científica i metodològica del Projecte: **PR-378/2019** sota el títol de "*Detección del riesgo y prevención del linfedema secundario al cáncer de mama: diseño de un abordaje multidisciplinar*".

Així mateix volem comunicar-li que l'esmentat projecte ha estat seleccionat per a ser finançat amb una dotació econòmica de **2.310 €**.

En breu ens posarem en contacte amb vostè per a decidir el dia més adient per a realitzar una reunió amb l'objectiu d'informar del procediment a seguir i de la distribució de la dotació econòmica.

Cal que tingui en compte les següents indicacions per a la nova distribució econòmica del seu projecte:

- Bens i Serveis : **1.300 €** distribuïts de la següent manera :
 - Traducció 2 articles = **1300€**
- Viatges : **800 €** distribuïts de la següent manera :
 - Congrés internacional = **800 €**
- Overheads (10%): **210 €**

Una vegada més, felicitar-vos per l'esforç realitzat amb l'elaboració del vostre projecte i per l'aportació a la professió infermera.

Cordialment,

Àrea de Projectes
Pilar Delgado, Lúcia Benito i Marta Romero
Barcelona, 1 d'octubre de 2019

FUNDACIÓ INFERMERIA I SOCIETAT	
REGISTRE DE SORTIDA	
Núm.	101
Data	3/10/2019



Anexo 6. Certificado de participación en la summer school de la European Association of Nursing Science (EANS)





Anexo 7. Aprobación por el Comité de ética de la Investigación (CER) de la Universitat Internacional de Catalunya



APROVACIÓ PROJECTE PEL CER/ APROBACIÓN PROYECTO POR EL CER

Codi de l'estudi / Código del estudio: INF-2018-06

Versió del protocol / Versión del protocolo: 1.0

Data de la versió / Fecha de la versión: 25/07/18

Títol / Título: Detección del riesgo y prevención del linfedema secundario al cáncer de mama: diseño de un abordaje multidisciplinar

Sant Cugat del Vallès, 24 d'octubre de 2018

Doctorand/a: Patricia Martínez Jaimez

Director: Cristina Monforte Royo

Co-Director: Pilar Fuster Linares

Títol de l'estudi / Título del estudio: Detección del riesgo y prevención del linfedema secundario al cáncer de mama: diseño de un abordaje multidisciplinar

Benvolgut/da,

Valorat el projecte presentat, el CER de la Universitat Internacional de Catalunya, considera que, el contingut de la investigació, no implica cap inconvenient relacionat amb la dignitat humana, tracte ètic per als animals ni atempta contra el medi ambient, ni té implicacions econòmiques ni conflicte d'interessos, però no s'han valorat els aspectes metodològics del projecte de recerca degut a que tal anàlisis correspon a d'altres instàncies.

Per aquests motius, el Comitè d'Ètica de Recerca, RESOLT FAVORABLEMENT, emetra aquest CERTIFICAT D'APROVACIÓ, per que pugui ser presentat a les instàncies que així ho requereixin.

Em permeto recordar-li que si en el procés d'execució es produís algun canvi significatiu en els seus plantejaments, hauria de ser sotmès novament a la revisió i aprovació del CER.

Atentament,

Apreciado/a,

Valorado el proyecto presentado, el CER de la Universidad Internacional de Catalunya, considera que, el contenido de la investigación, no implica ningún inconveniente relacionado con la dignidad humana, trato ético para los animales, ni atenta contra el medio ambiente, ni tiene implicaciones económicas ni conflicto de intereses, pero no se han valorado aspectos metodológicos del proyecto de investigación debido a que tal análisis corresponde a otras instancias.

Por estos motivos, el Comité d'Ètica de Recerca, RESUELVE FAVORABLEMENTE, emitir este CERTIFICADO DE APROBACIÓN, para que pueda ser presentado a las instancias que así lo requieran.

Me permito recordarle que si el proceso de ejecución se produjera algún cambio significativo en sus planteamientos, debería ser sometido nuevamente a la revisión y aprobación del CER.

Atentamente,

Dr. Josep Argemí
President CER-UIC



Anexo 8. Aprobación por el CEIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (1er estudio)



Sant Antoni Ma Claret, 167 · 08025 Barcelona
Tel. 93 291 90 00 · Fax 93 291 94 27
e-mail: santpau@santpau.cat
www.santpau.cat

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Doña Milagros Alonso Martínez, Secretaria del Comité Ético de la Investigación con Medicamentos de la Fundació de Gestió Sanitària del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la **modificación** propuesta por el promotor, al estudio observacional:

TÍTULO: Evaluación del riesgo de Linfedema. Adaptación española del Wannan Medical College Scoring System.		
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP		
CÓDIGO	Nº EudraCT	Ref. HSCSP
IIBSP-LIN-2018-34	NO PROCEDE	18/146 (R-OBS)

Consistente en:

Modificación relevante Nº 1

Protocolo Versión 2. Fecha 15/09/2019.

Y emite: **INFORME FAVORABLE**

SANT PAU
Lo que firmo en Barcelona, a 27 de septiembre de 2019.


Dra. Milagros Alonso Martínez

COMITÉ D'ÈTICA D'INVESTIGACIÓ
AMB MEDICAMENTS (CEIm)



Anexo 9. Aprobación por el CEIC del Hospital del Mar (1^{er} estudio)



Informe del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut Mar

Doña Cristina Llop Julià, Secretaria técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut MAR,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau, para que se realice el estudio observacional núm. 2019/8935, titulado: *Evaluación del riesgo de Linfedema. Adaptación española del Wannan Medical College Scoring System*, código de protocolo IIBSP-LIN-2018-34.

Versión de los documentos:

- **Protocolo versión 2 de fecha 15/09/2019**

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio observacional sea realizado en el Servicio de Cirugía Plástica del Hospital del Mar por el Dr. Jaume Masià Ayala, tal como se recoge en el ACTA del día 03/12/2019.

Lo que firmo en Barcelona a 13 de diciembre de 2019

COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ
CEIC - PARC DE SALUT MAR



Firmado:
Secretaria técnica CEIm-PSMAR

CEIm – Parc de Salut MAR
Dr. Aguader, 88 | 08003 Barcelona | Telèfon 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@imim.es | www.parcodesalutmar.cat

1



Anexo 10. Aprobación por el CEIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (3^{er} estudio)



Sant Antoni Ma Clarot, 167 · 08026 Barcelona
Tel. 93 291 90 00 · Fax 93 291 94 27
e-mail: santpau@santpau.cat
www.santpau.cat

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Doña Milagros Alonso Martínez, Secretaria del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos de la Fundació de Gestió Sanitària del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio observacional:

TÍTULO: Linfedema secundario al cáncer de mama: validación interna de un modelo predictivo.			
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP			
CODIGO	Nº EudraCT	VERSIÓN	Ref. HSCSP
IBSP-ICM-2022-31	NÓ PROCEDE	Versión: 1. Fecha: 18/02/2022.	22/086 (OBS)

Y considera que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Por tanto este CEIm acepta que dicho estudio observacional sea realizado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) por el investigador principal J. MASIA AYALA.

SANT PAU
Lo que firmo en Barcelona, a 06 de abril de 2022.


Dra. Milagros Alonso Martínez

COMITÉ D'ÈTICA D'INVESTIGACIÓ
AMB MEDICAMENTS (CEIm)



Anexo 11. Aprobación por el CEIC del Hospital del Mar (3^{er} estudio)



Informe del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut Mar

Dña Cristina Llop Julià, secretaria técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut MAR.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), para que se realice el estudio observacional núm. 2021/9807, titulado: "Linfedema secundario al cáncer de mama: validación interna de un modelo predictivo".

Versión de los documentos:

- Protocolo versión 3 de fecha 1/08/2021

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio
- Se considera adecuado el procedimiento previsto para información y obtención del consentimiento informado o, alternativamente, se acepta la exención de consentimiento propuesta para este estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio observacional sea realizado en la Unidad de Cirugía Plástica del Hospital del Mar por el Dr. Jaume Masià Ayala como investigador principal, tal como recoge el ACTA del día 07/09/2021.

Lo que firmo en Barcelona a 17 de enero de 2022

Firmado digitalmente por
LLOP JULIA CRISTINA -
53314050G
Nombre de reconocimiento
(DN): cn=ES,
serialNumber=DCE5-5331405
0G, givenName=CRISTINA,
sn=LLOP JULIA, cn=LLOP
JULIA CRISTINA - 53314050G
Fecha: 2022.01.17 16:17:06
+01'00'

Firmado:
Secretaria técnica CEIm-PSMAR

CEIm - Parc de Salut MAR
Dr. Aiguader, 88 | 08003 Barcelona | Teléfono 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@imim.es | www.parcosalutmar.cat



Anexo 12. Cuaderno recogida de datos 1^{er} estudio

CUADERNO RECOGIDA DE DATOS FASE A

1. CÓDIGO IDENTIFICACIÓN: ____/____/____/____

2. Edad (dd/mm/aaaa): ____/____/____

3. Fecha de la intervención quirúrgica (dd/mm/aaaa): ____/____/____

4. Intervención quirúrgica: _____

5. Especialidad quirúrgica:

- Cirugía General y Digestiva Cirugía Plástica y Reparadora Ginecología

6. Antecedentes personales:

- Hipertensión Sí No
- Menopausia: Sí No
- Diabetes: Sí No
- Dislipemia: Sí No
- Enfermedad Cardiovascular: Sí No
- Enfermedad pulmonar: Sí No
- Enfermedad hepática: Sí No
- Enfermedad renal: Sí No
- Fumadora: Sí No

7. Antecedentes quirúrgicos:

8. Características del tumor:

- Tamaño tumoral: _____
- Tipo de tumor:
 Carcinoma ductal in situ (CDIS)
 Carcinoma ductal infiltrante (CDI)
 Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)
 Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)
 Enfermedad Paget en el pezón
 Otros: _____
- Clasificación TNM:

- Localización del tumor:
 CSE CSI CIE CII Multifocal
 UCE UCI UCS UCInf
- Estado de ganglios:
 Positivo Negativo
- Nº ganglios extraídos: _____
- Nivel disección axilar:
 I II III



9. Complicación postcirugía:

No Sí ¿Cuál?:

10. Radioterapia:

No

Sí preoperatoria. Sesiones: _____

Sí postoperatoria. Sesiones: _____

11. Quimioterapia:

No

Sí preoperatoria. Tipo:

Sí postoperatoria. Tipo:

12. TTO hormonal/ Anticuerpo monoclonal

No Sí ¿Cuál?:

17. Tipo de trabajo: _____

18. Sedestación Sí No Ejercicio: _____

19. Lugar nacimiento: Española Doble nacionalidad Extranjera Tipo extranjera _____

20. Peso: _____ Kg **21. Altura:** _____ cm **22. IMC:** _____

13. Tipo reconstrucción:

Implantes

Autólogo

Bilateral

Diferida

Ninguno

14. Cirugía en extremidad dominante:

Sí No

15. Estado civil:

Vive sola

Vive acompañada

16. Nivel de máximo de estudios finalizados

No sabe leer ni escribir

Estudios primarios incompletos

Estudios primarios completos

Estudios secundarios

Estudios universitarios



Anexo 13. Cuaderno recogida de datos 3^{er} estudio

CUADERNO RECOGIDA DE DATOS

1. CÓDIGO IDENTIFICACIÓN: ____/____/____
2. Edad (dd/mm/aaaa): ____/____/____
3. Fecha de la intervención quirúrgica (dd/mm/aaaa): ____/____/____
4. Intervención quirúrgica: _____
5. Especialidad quirúrgica:
 Cirugía General y Digestiva Cirugía Plástica y Reparadora Ginecología
6. Estado de ganglios: Positivo Negativo
7. N.º ganglios extraídos: _____
8. Nivel disección axilar: I II III
9. Peso: _____ Kg Altura: _____ cm IMC: _____
10. Complicación postcirugía: Sí NO
11. LINFEDEMA: Sí NO
12. RIESGO LE _____



Anexo 14. Carta aceptación 1^{er} artículo (Journal of Advanced Nursing)

Decision Letter (JAN-2021-0660.R2)

From: jan@wiley.com
Subject: Journal of Advanced Nursing - Decision on Manuscript ID JAN-2021-0660.R2
Body: 24-Jul-2021

Dear Ms Martínez-Jaimez:

Thank you for sending us your revised paper which has been considered with care. I am pleased to inform you that your paper has now been accepted for publication in the Journal of Advanced Nursing.

Congratulations on the acceptance of your paper. We are delighted to be publishing it in JAN.

Yours sincerely,

Professor Debra Jackson
Editor-in-Chief
Journal of Advanced Nursing



Anexo 15. Carta aceptación 2º artículo (European Journal of Cancer Care)

Decision Letter (ECC-2022-0377.R1)

From: ECCedoffice@wiley.com
To: ptari15@uic.es
CC: ptari15@uic.es, pfuster@uic.es, neil.piller@flinders.edu.au, jaumemasia@gmail.com, tyamamoto-ky@umin.ac.jp, lopzmon-toy@hotmail.com, cmonforte@uic.es
Subject: European Journal of Cancer Care - Decision on Manuscript ECC-2022-0377.R1
Body: 07-Sep-2022

Dear Dr. Martínez-Jaimez,

It is a pleasure to accept your revised manuscript entitled “Multidisciplinary preventive intervention for breast cancer-related lymphedema: an international consensus” in its current form for publication in the European Journal of Cancer Care. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter. Also, please review the author guidelines at: <https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/13652354/homepage/forauthors.html>

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the European Journal of Cancer Care, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Yours sincerely,

Prof. David Weller
Editor
European Journal of Cancer Care
ECCedoffice@wiley.com



Anexo 16. email 3er trabajo “under review” (Journal of Advanced Nursing)

From: jan@wiley.com

To: ptari15@uic.es, pfuster@uic.es, jmasia@santpau.cat, pjanepalli@gmail.com, cmonforte@uic.es

CC: ptari15@uic.es, pfuster@uic.es, jmasia@santpau.cat, pjanepalli@gmail.com, cmonforte@uic.es

Subject: New submission to Journal of Advanced Nursing - Manuscript ID JAN-2022-2313

Body: 29-Nov-2022

JAN-2022-2313: Temporal validation of a risk prediction model for breast cancer-related lymphoedema in the European population: A retrospective study

Dear Ms Martínez-Jaimez:

This manuscript has been successfully submitted to the Journal of Advanced Nursing. You have been listed as an author. Please make a note of your manuscript ID:

JAN-2022-2313

Please note that all papers are subject to preliminary review by the Editor-in-Chief before being sent for review.

The review process is usually completed within 10 weeks, but can take longer, depending on reviewer availability (e.g. during holiday periods or if an alternative reviewer needs to be approached). This time frame includes selecting and inviting reviewers, awaiting their response to the request, consideration of the reviews by the assigned Editor and, finally, the Editor-in-Chief's decision and communication with the author. Please be patient during this process and it would be much appreciated if you would not email the Editorial Office to enquire about the status of your manuscript until a period of at least 10 weeks has lapsed. You can track the progress of your paper using the tracking facility in your author centre.

If there are any changes to your personal details or e-mail address, please login to ScholarOne Manuscripts at



<http://mc.manuscriptcentral.com/jan> and edit your user information accordingly.

This journal offers a number of license options, information about this is available here: <https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/licensing/index.html>. All co-authors are required to confirm that they have the necessary rights to grant in the submission, including in light of each co-author's funder policies. For example, if you or one of your co-authors received funding from a member of Coalition S, you may need to check which licenses you are able to sign.

You can keep track of your manuscript at any time by logging on to your Author Centre at <http://mc.manuscriptcentral.com/jan>.

Thank you for submitting your manuscript to the Journal of Advanced Nursing.

Best wishes,

Emma Jones

Journal of Advanced Nursing

Sign up for FREE email table of contents alerts (E-Tocs). Go to <http://www.wileyonlinelibrary.com/journal/jan>

Date Sent: 29-Nov-2022

